

Sakubitril och valsartan (LCZ696)

vid hjärtsvikt

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-05-29

Datum för leverans: 2015-09-30

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Allmänt om substansen

LCZ696 består av substanserna sakubitril (AHU-377) och valsartan, och tillverkas av Novartis. Sakubitril är en prodrug som metaboliseras till neprilysinhämmande LBQ657 [1]. Genom att hämma neprilysin (neutralt endopeptidas), som bryter ned natriuretiska peptider [2] motverkas den neurohormonala aktiveringen som leder till vasokonstriktion, natriumretention och maladaptiv remodellering i samband med hjärtsvikt. Därigenom kompletteras och förstärks effekterna av att hämma renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) [3]. Eftersom neprilysinhämmare även minskar nedbrytningen av angiotensin II måste behandlingen kombineras med RAAS-blockad. Företaget har valt en fast kombination av valsartan, en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) med första godkännande i Sverige 2001 [4] och sakubitril.

I den publicerade fas III-studien [2] på patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion jämfördes LCZ696 400 mg/dygn mot enalapril 20 mg/dygn. I fas II-studien på patienter med hjärtsviktpatienter med bevarad systolisk vänsterkammarmfunktion (HFpEF) jämfördes LCZ696 400 mg/dygn mot valsartan 320 mg/dygn. En fas III-studie på HFpEF pågår och resultat inväntas.

Ansökan har inlämnats för indikationen hjärtsvikt. Sannolikt kommer doseringen av LCZ696 att vara 200 mg två gånger dagligen.

Förväntat godkännande

Information om ansökan om försäljningsgodkännande publicerades i januari 2015. EMA har accepterat att behandla ansökan enligt den accelererade proceduren. Detta innebär att ett godkännande skulle kunna väntas i september/oktober 2015.

Kliniskt behov och patientpopulation

Hjärtsvikt är en vanlig, kronisk sjukdom med hög dödlighet i avancerade stadier. Ytterligare behandling för att förbättra prognosen vore värdefullt, särskilt vid hjärtsvikt med bevarad systolisk vänsterkammarmfunktion (HFpEF) som saknar evidensbaserad terapi riktat mot detta.

I Sverige har ungefär 200 000 personer symtomgivande hjärtsvikt [5]. De flesta är äldre och medelåldern är cirka 75 år [6]. Hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF, EF \leq 40 procent) och med HFpEF [7] verkar vara ungefär lika vanliga [8, 9]. Ischemisk hjärtsjukdom är en vanlig orsak till HFrEF och hypertoni är en vanlig orsak till HFpEF [10]. Hjärtsvikt är en kronisk sjukdom som i stort [prognos beror på *New York Heart Association* (NYHA) sviktstadium] innebär ökad dödlighet med en ettårsmortalitet kring 20 procent och som förefaller likvärdig mellan HFrEF och HFpEF i Riksviktsmaterialet [10]. Enligt *European Society of Cardiology* är prognosen bättre för HFpEF [11]. Dödligheten är fortfarande hög med i genomsnitt 121 döda/1000 patientår vid HFpEF och 141 döda/1000 patientår vid HFrEF, och ökar med sjunkande EF [12].

Ett observandum är att LCZ696 jämfördes med ACE-hämmaren enalapril istället för med valsartan (ARB) som ingår i LCZ696 och en jämförelse med valsartan hade varit tydligare för att kunna visa tilläggs effekten av neprilysinhämning.

Förskrivarkategori

Borde kunna användas av både kardiologer och i primärvården.

Rekommenderad behandling idag

Vid hjärtsvikt rekommenderas ACE-hämmare eller ARB, betablockerare och diuretika, eventuellt med tillägg av aldosteronantagonister [13]. I övrigt anpassad fysisk träning och eventuellt resynkronisering med biventrikulär pacemaker och implanterbar defibrillator [6]. De europeiska riktlinjerna för sviktbehandling rekommenderar ACE-hämmare eller ARB samt betablockerare vid NYHA II–IV och EF \leq 40 procent. Vid EF \leq 35 procent rekommenderas tillägg av aldosteronantagonist [11]. Stockholms läns landstings rekommendationer 2015 för HFrEF anger följande: NYHA I ACE-hämmare (EF \leq 40 procent, ARB vid ACE-hämmerintolerans), NYHA II tillägg betablockerare, NYHA II–IV (EF \leq 35 procent) tillägg aldosteronantagonist [7]. Dessutom symtomatisk behandling med diuretika och eventuellt digoxin. Ingen hjärtsviktsbehandling har visats förbättra prognosen för HFpEF. Symtomatisk behandling ges som vid HFrEF [7, 11] samt behandling av grundorsaken som hypertoni. Hjärtsvikt är ett folkhälsoproblem med relativt hög dödlighet och ytterligare behandling för att förbättra prognosen behövs för både HFrEF och HFpEF.

Klinisk effekt

I FDA-databasen www.clinicaltrials.gov 2015-01-23 har det registrerats fyra avslutade studier på LCZ696 och indikationen hjärtsvikt (tre fas II-studier och en fas III-studie). Data från en fas III-studie (PARADIGM-HF) och en fas II-studie (PARAMOUNT) (**Tabell 1**) har presenterats i sammanlagt åtta publikationer [2, 14–20].

Patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion

I den randomiserade, dubbelblinda fas III-studien PARADIGM-HF (NCT01035255) gavs 8339 hjärtsviktpatienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (HFrEF) LCZ696 200 mg x 2 eller enalapril 10 mg x 2 med medianuppföljningstid 27 månader [18]. Sjuttio procent av patienterna tillhörde NYHA II. Drygt hälften behandlades med aldosteronantagonister. Den primära utfallsvariabeln var en kombination av kardiovaskulär död eller sjukhusvård på grund av försämrad hjärtsvikt och noterades hos 21,8 procent i LCZ696-gruppen jämfört med 26,5 procent i kontrollgruppen (NNT 21, $p < 0,001$). Läkemedlets nytta på hårda utfallsvariabler visas då 3,2 procent lägre risk för kardiovaskulära dödsfall noterades i LCZ-gruppen, 13,3 procent jämfört med 16,5 procent i kontrollgruppen

(NNT 31,3, $p < 0,001$), och andelen dödsfall oavsett orsak var 2,8 procent lägre med LCZ696, 17 procent jämfört med 19,8 i kontrollgruppen (NNT 35,7, ($p < 0,001$)).

Inga skillnader mellan grupperna avseende förändring i ”Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire” (KCCQ)-score, nyupptäckt förmaksflimmer eller försämrad njurfunktion noterades vid åtta månader. Hur stort antal som uppnådde måldos anges inte men medeldos för LCZ696 var 375 mg och 18,9 mg för enalapril.

Det finns ytterligare publikationer med subanalyser, mer detaljerade beskrivningar och jämförelser med data från andra material för att skatta effekten jämfört med placebo gjorda på PARADIGM-HF-materialet [2, 16, 17, 19].

Patienter med hjärtsvikt och bevarad systolisk vänsterkammarfunktion

I den randomiserade, dubbelblinda fas II-studien PARAMOUNT (NCT00887588) erhöll 301 hjärtsviktpatienter med HFpEF LCZ696 200 mg x 2 eller valsartan 160 mg x 2 under 36 veckor. Måldos nåddes hos 81 procent respektive 78 procent [20]. Fördelningen av hjärtsvikt i studien var följande: NYHA I (1 %), NYHA II (79 %) och NYHA III (20 %). Samtliga patienter behandlades med diuretika, cirka 80 procent stod på betablockerare och mellan 19 och 23 procent behandlades med aldosteronantagonister. Tjugoen procent hade haft hjärtinfarkt och 94 procent hade hypertoni.

Den primära utfallsvariabeln var förändring av ”n-terminal-pro-brain natriuretic peptide” (NT-proBNP) efter tolv veckor. En relativ 23-procentig statistiskt signifikant minskning noterades med LCZ696 jämfört med valsartan efter tolv veckor, skillnaden var dock inte statistiskt signifikant efter 36 veckor.

En statistiskt signifikant skillnad mellan LCZ696 och valsartan noterades avseende minskning av systoliskt blodtryck efter tolv veckor (9,3 mmHg med LCZ696 och 2,9 mm Hg med valsartan) och efter 36 veckor (7,5 mm Hg med LCZ696 och 1,5 mm Hg med valsartan).

En statistiskt signifikant minskning av såväl vänster förmaksvolym (4,6 mL med LCZ696 jämfört med en ökning på 0,37 mL med valsartan) och vänster förmaksstorlek (2,6 mL/m² med LCZ696 jämfört med en ökning på 0,31 mL/m² med valsartan) noterades efter 36 veckor. Det förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader avseende flera sekundära utfallsvariabler inklusive förbättring av NYHA-klass och vissa ekokardiografiska parametrar.

Även för PARAMOUNT-studien har flera subanalyser gjorts, bland annat av hög-känsligt troponin T [15] och korrelationen mellan förändring av NT-proBNP och systoliskt blodtryck [14].

Sammanfattningsvis har LCZ696 i fas III-studien 3,2 procent absolut minskning av kardiovaskulär död och 2,8 procent absolut minskning av död oavsett orsak på hjärtsviktpatienter med HFpEF jämfört med enalapril. I fas II-studien av HFpEF sågs initialt en minskning av NT-proBNP som förefaller vara en övergående effekt eftersom den inte kvarstod efter 36 veckor. Det kan diskuteras hur väl NT-proBNP-nivåer mäter graden av hjärtsvikt. För bedömningen av effekten av LCZ696 på hjärtsviktpatienter med HFpEF behövs resultaten från en pågående randomiserad, dubbelblind fas III-studie (PARAGON-HF) på 4300 patienter med HFpEF och LCZ696 jämfört med valsartan under 57 månader (NCT01920711) som beräknas vara klar 2019.

Kliniska observanda

LCZ696 är en kombination av en neprilysinhämmare och en ARB istället för en ACE-hämmare och man hoppas på en mindre risk för angioödem. I PARADIGM-HF fick 0,45 procent av de LCZ696-behandlade angioödem jämfört med 0,24 procent för enalapril, icke-signifikant skillnad [18]. Således en dubbelt så stor andel angioödem i en studie som inte var beräknad att ha tillräcklig power för att få signifikant skillnad för detta utfall. I LCZ696-gruppen var hypotension vanligare (14,0 procent jämfört med 9,2 procent) och hyperkalemi > 5,5 mmol/L ovanligare (16,1 procent jämfört med 17,3 procent). Av de inkluderade patienterna avbröt 18 procent behandlingen med LCZ696 jämfört med 20 procent i enalaprilgruppen.

I PARAMOUNT fick en patient angioödem i LCZ696-gruppen, 15 procent hade allvarliga biverkningar (ett dödsfall) medan ingen av de valsartanbehandlade fick angioödem men 20 procent hade allvarliga biverkningar (två dödsfall). Av de inkluderade patienterna avbröt 12 procent som erhöLL LCZ696 och 13 procent som erhöLL enalapril behandlingen.

Risken för angioödem visar hittills ingen statistiskt signifikant skillnad jämfört med enalapril i den ena studien och valsartan i den andra studien men fordrar fortsatt uppföljning eftersom studierna inkluderade få individer. Andelen angioödem var låg men ändå fördubblad i fas III-studien och antalet individer skulle behövt vara större för att kunna få statistisk signifikans. Utifrån prekliniska och kliniska fynd skulle neprilysinhämning kunna öka risken för bröst- och prostatacancer. Neprilysin hämmar prostatacancer cellers invasion in vitro och överuttryck av neprilysin har associerats med ökad sjukdomsfri överlevnad hos kvinnor med bröstcancer.

En försämrad kognitiv funktion skulle också vara möjlig eftersom neprilysin bryter ned amyloid-beta-peptid, en substans som anses ha betydelse för utveckling av Alzheimers sjukdom [21]. Samtliga biverkningar som är kända för valsartan borde även kunna uppkomma vid behandling med LCZ696.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Vid sökning på www.clinicaltrials.gov återfanns tre avslutade fas II-studier, två för hjärtsvikt och en hypertoni studie inkluderande hjärtsviktpatienter:

- 1) En 14 dagar lång open-label, icke-randomiserad PK/PD- och säkerhetsstudie av LCZ696 hos 30 patienter (NCT00913653).
- 2) TITRATION, en 12-veckors dubbelblind, randomiserad studie av säkerhet, lågt SBP, njurfunktion (S-kreatinin) och S-kalium hos 499 patienter med HFrEF som ges LCZ696 med olika dositering (NCT01922089).
- 3) En sju dagar lång randomiserad crossover-studie av natriumutsöndring vid behandling med LCZ696 jämfört med valsartan eller placebo (NCT01353508).

Dessutom 15 avslutade studier för hypertoni, två avslutade studier av nedsatt njurfunktion och en av nedsatt leverfunktion.

Det finns två pågående fas III-studier på hjärtsvikt:

- 1) PARAGON-HF, en randomiserad, dubbelblind studie av 4300 patienter med HFpEF och LCZ696 jämfört med valsartan under 57 månader (NCT01920711)
- 2) PARADIGM-HF, en icke-randomiserad säkerhetsstudie av 4900 patienter med HFrEF ges LCZ696 i 30 månader (NCT02226120).

För hypertoni pågår två studier.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Neprilysinhämmare har tidigare kombinerats med ACE-hämmare men angioödem var en mer frekvent biverkning än för ACE-hämmare [3, 22]. Risken för angioödem med ACE-hämmare anses delvis bero på minskad nedbrytning av bradykinin och andra peptider.

Kostnad

Läkemedelskostnaderna bedöms vara relativt små jämfört med vårdkostnaderna. Priset kommer all sannolikhet bli högre än för generisk ARB-hämmare. LCZ696 förväntas hanteras som receptläkemedel.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

LCZ696 skulle kunna ersätta behandling med ACE-hämmare/ARB vid hjärtsvikt. För hjärtsviktpatienter med bevarad systolisk vänsterkammarmfunktion (HFpEF) finns ingen behandling som förbättrar prognosen och ifall goda resultat erhålls i PARAGON-HF fyller behandling med LCZ696 en terapilucka.

Uppföljningsmöjligheter

Uppföljning av sjukhusvård och dödlighet. Risken för angioödem bör följas noga. Uppföljning kan ske via kvalitetsregister, exempelvis RiksSvikt. Traditionell läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Inte godkänt på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

Enligt pressmeddelande från Novartis [23] ökar LCZ696 det skyddande neurohumorala systemet samtidigt som det skadliga RAAS-systemet hämmas. Med dagens behandling för HFrEF ligger femårsmortaliteten fortfarande på cirka 50 procent. LCZ696 utnyttjar kroppens försvar mot hjärtsvikt genom att öka halten av natriuretiska och andra vasoaktiva peptider samtidigt som RAAS blockeras.

"By demonstrating a very significant reduction in cardiovascular deaths while improving Quality of Life, Novartis' new heart failure medicine, LCZ696, represents one of the most important cardiology advances of the last decade," said David Epstein, Division Head, Novartis Pharmaceuticals [24].

Författare

Karin Söderberg Löfdal,
Specialistläkare, med. dr.,
Avd. för Klinisk Farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset,
171 76 Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Avd. för Klinisk Farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset,

171 76 Stockholm

Rickard Malmström

Docent, överläkare

Avd. för Klinisk Farmakologi,

Karolinska Universitetssjukhuset,

171 76 Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga.

Tabell 1. Bakgrundsdata för de publicerade studierna PARADIGM-HF OCH PARAMOUNT-studierna, samtliga vuxna patienter med dokumenterad hjärtsvikt.

	PARADIGM-HF [18]	PARAMOUNT [20]
Typ av hjärtsvikt	Hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion (HFrEF)	Hjärtsvikt med bevarad systolisk vänsterkammerfunktion (HFpEF)
Studietyper	Fas III	Fas II
Antal patienter	8399	301
Inklusionskriterier	NYHA II-IV EF ≤ 40% (ändrat till ≤ 35%). NT-proBNP ≥ 600 pg/mL eller BNP ≥ 150 pg/mL, lägre om sjukhusvårdad för hjärtsvikt ≤ 12 mån.	NYHA II-III EF ≥ 45% NT-proBNP > 400 pg/mL Diuretikabehandling SBP < 140 mm Hg (160 mm Hg om bl.a. minst tre antihypertensiva, GFR ≥ 30 mL/min)
Exklusionskriterier	Symtomgivande hypotension, SBP ≤ 100 mm Hg, eGFR ≤ 30 ml/min, S-kalium > 5,2 mmol/L Känd intolerans eller oacceptabla biverkningar av ACE-hämmare/ARB under fyra veckor före screening, enalapril under följande två veckor eller LCZ696 i 4–6 veckor därefter.	Isolerad högerkammersvikt pga. lungsjukdom, dyspné av ickekardiell orsak, anemi, vissa kardiella och cerebrovasculära sjukdomar.
Primär utfallsvariabel	Kardiovaskulär död eller sjukhusvård för hjärtsvikt.	NT-proBNP-förändring.
Uppföljningstid	Cirka 50 månader (avbröts vid interimanalys). Medianuppföljningstid 27 månader.	12 veckor för primära utfallsvariabeln. Totalt 36 veckor.
Jämförelsearmar	Enalapril 10 mg två gånger dagligen.	Valsartan 160 mg två gånger dagligen.
Hjärtsviktspopulation, karakteristika		
	Hjärtinfarkt 43 %, Hypertoni 71 %	Hjärtinfarkt 21 %, Hypertoni 94 %
Sviktklass	NYHA I 5 %, NYHA II 70 % NYHA III 24 % NYHA IV 1 %	NYHA I 1 % NYHA II 79 % NYHA III 20 %
Blodtryck	Medelblodtryck 121–122 mm Hg	Medianblodtryck 136/80 mm Hg Medel NT-proBNP: 783–862 pg/mL.
Läkemedel vid studiestart	Diuretika 80 % Digitalis 29–31 % Betablockerare 93 % Mineralkortikoidantagonist 54–57 %	Diuretika 100 % Betablockerare 79–80 % Mineralkortikoidantagonist 19–23 %

Referenser

1. Gu, J., et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*, 2010. **50**(4): p. 401–14.
2. McMurray, J.J., et al., Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 2014. **16**(7): p. 817–25.
3. Lim, G.B., Heart failure: LCZ696--a PARADIGM shift in treatment for heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2014. **11**(11): p. 618.
4. Novartis Sverige AB. valsartan (Diovan). 2015 [cited 2015 Feb 19]; Available from: <http://www.lakemedelsverket.se>.
5. Sveriges kommuner och landsting och Socialstyrelsen, Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet. 2012.
6. Läkemedelsverket, Diagnostik och behandling av kronisk hjärtsvikt - Behandlingsrekommendation Information från Läkemedelsverket, 2006. **17** (1): p. 7–17.
7. Stockholms läns läkemedelskommitté, Kloka Listan 2015. 2015: Stockholms läns landsting.
8. Owan, T.E., et al., Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 2006. **355**(3): p. 251–259.
9. Sartipy, U., et al., Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail*, 2014. **16**(2): p. 173-9.
10. Edner, M. and L.H. Lund, RAS-blockerare ger minskad dödlighet vid diastolisk hjärtsvikt. *Läkartidningen*, 2013. **110**(7).
11. Authors/Task Force, M., et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Journal of Heart Failure*, 2012. **14**(8): p. 803–869.
12. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1750–1757.
13. Socialstyrelsen, Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård - Stöd för styrning och ledning (Remissversion). 2015.
14. Jhund, P.S., et al., Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail*, 2014. **16**(6): p. 671–7.
15. Jhund, P.S., et al., Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*, 2014. **7**(6): p. 953–9.
16. McMurray, J., et al., A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J*, 2014.
17. McMurray, J.J., et al., Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI

- with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 2013. **15**(9): p. 1062–73.
18. McMurray, J.J., et al., Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014. **371**(11): p. 993–1004.
 19. Packer, M., et al., Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 2015. **131**(1): p. 54–61.
 20. Solomon, S.D., et al., The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012. **380**(9851): p. 1387–95.
 21. Galli, A. and F. Lombardi, Neprilysin inhibition for heart failure. *N Engl J Med*, 2014. **371**(24): p. 2335.
 22. Kostis, J.B., et al., Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*, 2004. **17**(2): p. 103–11.
 23. Novartis. Novartis' heart failure medicine LCZ696 granted accelerated assessment by CHMP in Europe. Pressmeddlande 28 November, 2014
<http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1874782.shtml>
 24. Novartis. Novartis' new heart failure medicine LCZ696 cut cardiovascular deaths by 20% vs. ACE-inhibitor in landmark PARADIGM-HF trial. Pressmeddelande 2014-08-30. Hämtat 2015-04-24 från <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2014/1852531.shtml>