

INFÖRANDEPROTOKOLL FÖR NATIONELLT ORDNAT INFÖRANDE AV LÄKEMEDEL

Entresto (sakubitril/valsartan) vid hjärtsvikt

Detta dokument syftar till att vara ett stöd och samlat kunskapsunderlag till landstingen vid introduktion av ett nytt läkemedel. Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som information blir tillgänglig

Innehållsförteckning

INFÖRANDEPROTOKOLL FÖR NATIONELLT ORDNAT INFÖRANDE AV LÄKEMEDEL	1
1. Sammanfattning och rekommendation	4
1.1. Bakgrund	4
1.2. Sammanfattning av införandeprotokoll.....	4
1.3. NT-rådets rekommendation.....	4
2. Motivering till behov av nationellt införandeprotokoll.....	5
3. Översikt om läkemedlet	5
3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism.....	5
3.2. Praktisk hantering avseende dosering	6
3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel	6
3.4. Godkännandeprocédur	6
3.5. Intressenter/berörda parter.....	6
4. Bedömning av läkemedlets plats i terapin	7
4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline.....	7
4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Entresto	7
4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling	8
4.2.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)	9
4.2.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen.....	9
4.2.4. Bedömning av utbildningsbehov.....	9
4.2.5. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige.....	9
4.3. Nationella och internationella riktlinjer	9
5. Dokumentation & regulatoriska krav.....	9
5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning.....	9
5.2. Produktresumé, EPAR	10
5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet	10
5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav	10
5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (januari 2016).....	10
6. Kostnadsaspekter	11
6.1. Pris per förpackning och behandling.....	11
6.2. Hälsoekonomi.....	11
7. Uppföljningsplan för introduktion av Entresto vid hjärtsvikt.....	11

7.1. Uppföljning av Entresto.....	11
8. Tidplan för nationellt ordnat införande	12
9. Kommunikationsplan	12
9.1. Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll	12
9.2. Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal.....	13
10. Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram.....	13
11. Referenser för punkt 4.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag	14
Bilaga 1. Uppföljningsstudier inom risk management program (RMP)	15

1. Sammanfattning och rekommendation

1.1. Bakgrund

I den nationella samverkansmodellen för läkemedel har beslut fattats om införande- och uppföljningsprotokoll för Entresto vid behandling av hjärtsvikt. Protokollet är ett samlat kunskapsunderlag som utgör vägledning för hur läkemedlet ska introduceras och följas upp.

1.2. Sammanfattning av införandeprotokoll

Plats i terapin

Entresto kan användas till patienter med symtomgivande hjärtsvikt, NYHA klass II-IV, och ejektionsfraktion $\leq 35\%$. Optimering av patientens behandling med ACE-hämmare/ARB, betablockerare och mineralokortikoidreceptorantagonist (MRA) utifrån individens förutsättningar bör vara genomförd.

Antal patienter aktuella för behandling

I Sverige antas 10-15 000 patienter vara aktuella för behandling med Entresto utifrån nuvarande indikation och införandeprotokoll.

Utbildningsbehov hos hälso- och sjukvårdspersonal

Kunskap om modernt synsätt på hjärtsviktsbehandling kan behöva stärkas i landstingen.

Kostnadsaspekter

TLV har beslutat att Entresto ingår i högkostnadsskyddet från och med 1 april 2016. Priset för Entresto är 44 kr per dag (styrkorna 49/51 samt 97/103 mg), vilket motsvarar en årskostnad på cirka 16 000 kr. En sidoöverenskommelse finns mellan företag och landsting.

Uppföljning

Entresto kommer att följas upp inom ramen för de villkor TLV fastställt i samband med subventionsbeslut. Landstingen kommer att komplettera TLV:s villkor för uppföljning med att även bedöma sjukhusinläggningar och mortalitet samt socioekonomiska faktorer.

1.3. NT-rådets rekommendation

[Om Entresto på webbplatsen för nationellt införande](#)

NT-rådet rekommenderar landstingen

- Att använda Entresto i enlighet med det landstingsgemensamma införandeprotokollet
- Att följa upp Entresto i registret RiksSvikt i enlighet med införandeprotokollet
- Att teckna det avtal om riskdelning som landstingen, företaget och TLV gemensamt tagit fram.

Rekommendationen innebär att följande patienter är aktuella för behandling:

- Patienter aktuella för behandling med Entresto bör vara NYHA-klass II-IV med LVEF≤35% med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling.
- Basbehandling innebär
 - Maximalt tolererad dos av ACE-hämmare/ARB bör vara uppnådd innan byte till Entresto.
 - Individuellt anpassad dos betablockerare
 - MRA har provats eller övervägts.
- Patienter med tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) bör ha erhållit detta innan behandling med Entresto.

Start av behandling med Entresto genomförs lämpligtvis vid hjärtsviktsmottagning, av förskrivare inom kardiologi eller internmedicin.

2. Motivering till behov av nationellt införandeprotokoll

Antalet individer i Sverige som behandlas med läkemedel mot hjärtsvikt är stort. För att på ett strukturerat sätt introducera nya läkemedel och få samlad erfarenhet av hur dessa läkemedel används i klinisk vardag, samt för att ge patienter i Sverige samma förutsättningar har NT-rådet beslutat att ta fram ett införandeprotokoll för Entresto.

3. Översikt om läkemedlet

3.1. Terapiklass, typ av läkemedel, ATC-kod, verkningsmekanism

Entresto är en kombination av två substanser, sakubitril och valsartan. Sakubitrils aktiva metabolit är en hämmare av neprilysin. Genom hämning ökar mängden natriuretiska peptider. Valsartan hämmar effekter av ett aktiverat renin-angiotensin-aldosteronsystem (RAAS) genom blockering av AT1-receptorn.

Substans	Läkemedelsnamn	Verkningsmekanism	ATC-kod
Sakubitril/valsartan	Entresto	Ökning av natriuretiska peptider, blockering av RAAS	C09DX04

Aktuell indikation/indikationer (ICD 10)

Substans	Indikation
Sakubitril/valsartan	<i>Entresto är indicerat för behandling av kronisk symtomatisk hjärtsvikt hos vuxna med nedsatt ejektionsfraktion</i>

ICD 10-koder

I50.0 – Kronisk hjärtinsufficiens

I50.1 – Vänsterhjärtsvikt

I50.9 – ospecificerad hjärtinsufficiens

3.2. Praktisk hantering avseende dosering, behandlingstid och administrationssätt (sammanfattning från produktresumén)

Substans	Dosering
Sakubitril/valsartan	Rekommenderad startdos är 49/51 mg två gånger dagligen med upptitrering till måldos 97/103 mg två gånger dagligen.

3.3. Rekvisitions- eller receptläkemedel

Entresto hanteras som receptläkemedel.

3.4. Godkännandeprocédur

Central godkännandeprocédur.

Substans	Utlåtande EMA/CHMP (Positive Opinion) för aktuell indikation	Marknadsförings-Godkännande
Sakubitril/valsartan	2015-09-24	2015-11-19

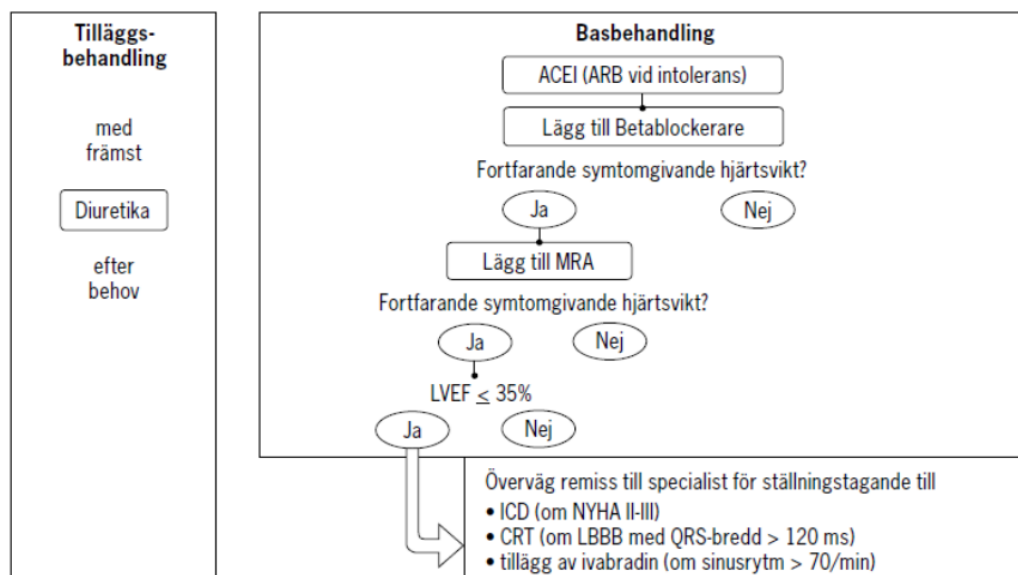
3.5. Intressenter/berörda parter

Intressenter/berörda parter	
Specialistförening	Svenska kardiologföreningen – arbetsgrupp hjärtsvikt och klaffsjukdomar
Patientförening	Hjärt-lungsjukas riksförbund
Marknadsförande företag	Novartis
Kvalitetsregister	RiksSvikt

4. Bedömning av läkemedlens plats i terapin

4.1. Befintlig terapi och läkemedel i pipeline

Behandlingsalgoritm vid kronisk hjärtsvikt på basen av en systolisk vänsterkammardysfunktion (HF-REF)



ACEI Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; ARB Angiotensin Receptor Blocker; MR Mineral Corticoid Antagonist; LVEF Left Ventricular Ejection Fraction; ICD Implantable Cardioverter Defibrillator; CRT Cardiac Resynchronization Therapy; NYHA New York Heart Association; LBBB Left Ventricular Bundle Branch Block

Bild ur bakgrundsbok till Skånelistan 2016

Studier pågår i fas III med reninhämmaren aliskiren vid hjärtsvikt.

4.2. Kliniska experters medicinska bedömning av platsen i terapin för Entresto

4.3–4.3.4 Bedömning av plats i terapin är gjord av Bert Andersson Område hjärt-kärl Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Frieder Braunschweig Hjärtkliniken Karolinska Universitetssjukhuset, Björn Kornhall och Ole Hansen verksamhetsområde hjärt- lungmedicin Skånes Universitetssjukhus, Peter Wodlin kardiologkliniken Universitetssjukhuset Linköping

Hjärtsvikt är vanligt förekommande. 2-3 % av den totala befolkningen beräknas ha hjärtsvikt, i åldersgruppen över 80 år beräknas 10 % ha hjärtsvikt. Efter de senaste 25 årens stegvisa behandlingsutveckling består nu basbehandlingen av betablockerare, RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare) samt MR. Till detta finns även tekniska hjälpmedel i form av bland annat sviktpacemaker. Ovanstående har så gott som halverat dödlighet och sjukhusinläggningar i hjärtsvikt.

Entresto har visat övertygande effekter i en jämförelsevis ung population med lindrig-måttlig hjärtsvikt på basen av en systolisk vänsterkammardysfunktion. Utifrån enbart detta vore det naturligt att introducera Entresto i ett tidigt skede.

Mot detta står att den ena komponenten i Entresto (sakubitril) hämmar enzymet neprilysin, vilket utöver de väldokumenterat gynnsamma effekterna i hjärtat också kan ha negativa effekter genom att neprilysin är inblandat i helt andra skeenden i kroppen. Bland dessa finns kroppens reglering av amyloid-beta-peptid i hjärnan. Ansamling av amyloid-beta-peptid är associerad till utveckling av Alzheimerdemens. En liknande mekanism skulle kunna bidra till utveckling av åldersrelaterad makuladegeneration.

Ovanstående effekter har inte påvisats i de genomförda studierna, men uppföljningstiden är kort jämfört med de tidsperspektiv som den här typen av biverkningar kan väntas utvecklas under.

Det är därför vår uppfattning att försiktighet bör tillämpas i bedömningen av risk/nytta och att Entresto i första hand rekommenderas till patienter som är så allvarligt sjuka i sin hjärtsvikt att eventuella biverkningsrisker på lång sikt spelar en underordnad roll i en sammanvägd bedömning av behandlingens nytta.

Ett sätt att göra en sådan avgränsning är att Entresto främst förskrivs av hjärtspecialister till patienter med symtomgivande hjärtsvikt trots individuellt optimerad behandling med ACE-h/ARB, betablockerare och MRA, samt sviktpacemaker när tydlig indikation för sådan finns.

Behandlingen bör monitoreras enligt samma principer som vid förskrivning av ARB. Särskilt försiktighet gäller vid behandling av patienter med lågt blodtryck, hög ålder och nedsatt njurfunktion. Patienter med systoliskt blodtryck under 100 mm/Hg, GFR under 30ml/min eller kalium över 5.2 mmol/L exkluderades från studien.

4.2.1. Beskrivning av patienter aktuella för behandling

- Patienter aktuella för behandling med Entresto bör vara NYHA-klass II-IV med $LVEF \leq 35\%$ med kvarstående symtom och behov av ytterligare behandling utöver basbehandling enligt 4.1.

Basbehandling innebär

- Maximalt tolererad dos av ACE-hämmare/ARB bör vara uppnådd innan byte till Entresto.
 - Individuellt anpassad dos betablockerare
 - MRA har provats eller övervägts.
- Patienter med tydlig indikation för CRT (sviktpacemaker) bör ha erhållit detta innan behandling med Entresto.
 - Start av behandling med Entresto genomförs lämpligtvis vid hjärtsviktsmottagning, av förskrivare inom kardiologi eller internmedicin.

Det finns idag ingen möjlighet att med markörer identifiera patienter som har mer nytta av behandlingen än övriga.

4.2.2. Patienter där det i dagsläget är tveksamt att använda läkemedlen trots indikation (avgränsning utöver kontraindikationer enligt SPC)

- Patienter som ännu inte testat full basbehandling (RAAS-blockad, betablockad samt provat eller övervägts för behandling med MRA)

4.2.3. Bedömning av behov av förändringar i vårdorganisationen

Entresto administreras och hanteras likvärdigt med dagens standardbehandling och medför inte några nya rutiner avseende provtagning etc. För patienter där osäkerhet finns om ejektionsfraktion efter individuell optimering av basbehandling bör nytt hjärtultraljud genomföras för att säkerställa indikation för Entresto eller annan behandling. Är funktionen känd och stabil på låg nivå sedan tidigare kan hjärtultraljud avvaktas. Undersökning samt nyinsättning bör ske i samband med besök vid hjärtsviktsmottagning. Kapaciteten hos hjärtsviktsmottagningar kan därför behöva förstärkas.

4.2.4. Bedömning av utbildningsbehov

Det bedöms inte föreligga något påtagligt utbildningsbehov för Entresto överlag. Inom primärvård bör information om modernt synsätt på hjärtsviktsbehandling vara aktuellt.

4.2.5. Bedömning av antal individer aktuella för behandling i Sverige

10-15 000 patienter beräknas vara aktuella för behandling med Entresto.

4.3. Nationella och internationella riktlinjer

Socialstyrelsen – nationella riktlinjer för hjärtsjukvård (2015)

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19925/2015-10-4.pdf>

Europeiska kardiologföreningen (2012)

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/14/1787.full.pdf>

ACCF/AHA guideline for the management of heart failure (2013)

<http://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240.full.pdf+html>

5. Dokumentation & regulatoriska krav

5.1. Tidig bedömningsrapport via Horizon scanning

Tidig bedömningsrapport för sakubitril/valsartan levererades till landsting, NT-rådet och TLV 2015-09-30.

5.2. Produktresumé, EPAR

Substans	Produktresumé, EPAR
Sakubitril/valsartan	Produktresumé Entresto

5.3. Vetenskapligt underlag med avseende på effekt och säkerhet

Substans	EPAR Public Assessment report
Sakubitril/valsartan	Assesment report Entresto

För klinisk effekt, se European Assessment report punkt 2.5 under Scientific Discussion
För säkerhet, se European Assessment report punkt 2.6 under Scientific Discussion

5.4. EMA:s godkännandevillkor och uppföljningskrav

Företaget är ålagt att lämna in säkerhetsrapporter enligt EMA:s direktiv samt att följa gällande riskhanteringsplan för Entresto. För pågående eller planerade studier. Se bilaga 1.

5.5. Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag (januari 2016)

För Entresto vid hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion finns data publicerat från främst en studie i fas III. För aktuell indikation (HFrEF) studien Paradigm-HF (McMurray et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, N Engl J Med 2014. 371: 993-1004). Studien genomfördes på drygt 8400 patienter med hjärtsvikt, NYHA klass II-IV (NYHA II utgjorde 70 %). Medelåldern på deltagare i studien var 64 år. Sakubitril/valsartan jämfördes med enalapril i tillägg till övrig hjärtsviktsbehandling under 27 månader i median. Effektmåttet var det sammantagna resultatet avseende kardiovaskulär död och sjukhusinläggning kopplat till hjärtsvikt. Studien avbröts i förtid, då förelåg en absolut riskreduktion med 4,7 %. Relativ riskreduktion uppgick till 20 % (HR 0,73-0,87) till fördel för gruppen som behandlats med sakubitril/valsartan.

Bedömning av dokumentation

Studien Paradigm-HF har ett stort antal ingående patienter, vilket ger goda förutsättningar att värdera positiva och negativa effekter av den studerade behandlingen. Det bör dock belysas att genomsnittsåldern i studien är betydligt lägre än i den svenska hjärtsviktspopulationen samt att andelen patienter behandlade med mineralkortikoidreceptor-antagonist (MRA) endast var drygt 50 %. Studiedeltagare genomgick även en run-in period innan studiestart, något som kan ha medfört en lägre andel biverkningar i studien jämfört med klinisk användning utanför studiemiljö.

Den begränsade tid som finns för uppföljning av nya läkemedel är en osäkerhetsfaktor ur säkerhetssynvinkel.

6. Kostnadsaspekter

6.1. Pris per förpackning och behandling

Substans	Produkt	Listpris/förpackning, (SEK)	Förpackning
sakubitril/valsartan	Entresto	653,15	24/26 mg 28 tabletter
sakubitril/valsartan	Entresto	3687,65	49/51 mg 168 tabletter
sakubitril/valsartan	Entresto	3687,65	97/103 mg 168 tabletter

6.2. Hälsoekonomi

TLV har beslutat att Entresto ingår i högkostnadsskyddet från och med 1 april 2016. I den hälsoekonomiska beräkning som ligger till grund för beslutet anges kostnaden per vunnen QALY till cirka 236 000 kronor. Inom ramen för förmånslagen har överläggningar genomförts med TLV, landstingen och bolaget. Vid dessa överläggningar har diskussioner förts kring de osäkerheter som finns avseende behandlingseffekt i klinisk vardag och antal patienter som kommer att behandlas. Överläggningarna har resulterat i en sidoöverenskommelse som hanterar den osäkerhet som råder gällande antal patienter som kommer att behandlas och den innebär att företaget återbetalar en del av behandlingskostnaden beroende på hur många patienter som behandlas. Sidoöverenskommelsen är en förutsättning för gällande subvention.

Samlad bedömning av TLV:

[Beslut om Entresto i läkemedelsförmånerna](#)

[Underlag för beslut om Entresto](#)

7. Uppföljningsplan för introduktion av Entresto vid hjärtsvikt

7.1. Uppföljning av Entresto

Entresto kommer att följas upp inom ramen för de villkor TLV fastställt i samband med subventionsbeslut. Landstingen kommer att komplettera TLV:s villkor för uppföljning med att även bedöma sjukhusinläggningar och mortalitet samt socioekonomiska faktorer.

För att den nationella uppföljningen ska genomföras utifrån ett så fullständigt underlag som möjligt ska registrering av NYHA-klass och vänsterkammarens ejektionsfraktion (LVEF) göras i RiksSvikt vid behandlingsstart.

Data som rapporteras till respektive register

- Data ska rapporteras till kvalitetsregistret RiksSvikt i samband med behandlingsstart. Fokus är att registrera NYHA-klass samt LVEF (vänsterkammarens ejektionsfraktion) enligt dokument/mallar.

- Till Patientregistret behöver ingen aktiv rapportering ske utanför ordinarie inrapporteringsrutiner i landstinget. Observera vilka diagnoskoder som är aktuella.
- Till Statistiska Centralbyrån behöver ingen aktiv rapportering av data ske eftersom andra datakällor genererar aktuellt underlag.
- [Misstänkta biverkningar](#) rapporterar vårdpersonal till Läkemiddelsverket.

Förslag på uppföljning på regional-/landstingsnivå

- Månadsvisa användningen i pengar samt volym/1 000 invånare
- Förskrivning sker enligt indikation, rekommendation och riktlinjer

Viss månadsstatistik planeras att finnas tillgänglig på <http://www.janusinfo.se/ordnat-inforande>

8. Tidplan för nationellt ordnat införande

- **Tidpunkter för revision av protokollet**
Protokollet kan behöva redigeras när ny information rörande aktuellt läkemedel blir tillgänglig, eller om nya preparat tillkommer.
- **Tidplan för uppföljning av introduktionen av Entresto vid hjärtsvikt**
Uppföljningen inkluderar cirka två års användning, från start av behandling efter NT-rådets rekommendation.
- **Tidpunkt för start av införande**
Införande av Entresto startar när TLV har offentliggjort sitt förmånsbeslut och NT-rådet utarbetat en rekommendation.

9. Kommunikationsplan

9.1. Mottagare och tidpunkt för kommunikation av färdigt protokoll

En remissrunda av protokollet version 1.0, ger landstingen och regionerna i Sverige möjligheten att lämna synpunkter på innehållet. När TLVs hälsoekonomiska bedömning är färdig och NT-rådet gett sin rekommendation om aktuellt läkemedel, färdigställs protokollet och skickas ut. Mottagare av det färdiga protokollet, version 2.0, är [Landstingsrepresentanterna för ordnat införande av nya läkemedel](#). Dessa ska säkerställa implementeringen av protokollet i sina lokala organisationer. Version 2.0 av detta protokoll levererades 2016-04-07.

Version 2.0 publiceras på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#). Protokollet kan komma att uppdateras efter hand som ny information blir tillgänglig.

9.2. Kommunikation av uppföljningsresultaten, mottagare och kanal

Uppföljningsresultat förmedlas direkt till landstingsrepresentanterna samt publiceras på webbplatsen för [Nationellt ordnat införande av nya läkemedel](#).

10. Beskrivning av bakgrund och hur protokollet tagits fram

NT-rådet gav uppdraget att utveckla införandeprotokollet till Livscykefunktionen hösten 2015. Livscykefunktionen har inhämtat information om det aktuella läkemedlet från myndigheter, kliniska experter och berörda företag under december 2015.

De kliniska experterna har anlåtats via 4-länsgruppens (Region Skåne, Västra Götalandsregionen, Stockholms Läns Landsting och Region Östergötland) befintliga kunskapsorganisationer. De har alla lämnat jävsdeklarationer.

Uppföljningen planeras, på Livscykefunktionens uppdrag, av en arbetsgrupp vid Hälso- och sjukvårdsförvaltningen i SLL tillsammans med Läkemedelsverket, TLV och Socialstyrelsen samt företrädare för eventuella kvalitetsregister.

Kontaktperson och projektledare för arbetet med detta protokoll i Livscykefunktionen:
Nils-Peter Ekholm, Västra Götalandsregionen, nils-peter.ekholm@vgregion.se

Ansvarig för delprojekt uppföljning:
Sven-Åke Lööv, Stockholms Läns Landsting, sven-ake.loov@sll.se

Kontaktperson för SKL:
Sofie Alverlind, sofie.alverlind@skl.se

11. Referenser för punkt 4.5 Sammanställning av publicerat vetenskapligt underlag

McMurray et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, N Engl J Med
2014. 371: 993-1004

Bilaga 1. Uppföljningsstudier inom risk management program (RMP)

Study/activity Type, title and category (1-3)	Objectives	Safety concerns addressed	Status (planned, started)	Date for submission of interim or final Reports (planned or actual)
PASS 1: Non-interventional post-authorization European database safety study (Category 3)	To further characterize specific safety outcomes (angioedema, hypotension, hyperkalemia, renal impairment, hepatotoxicity) in HF patients newly starting treatment with LCZ696 (regardless of prior use of ACEIs or ARBs)	Angioedema Use in ACEi/ARB naïve patients Hypotension Hyperkalemia Renal impairment Hepatotoxicity	Planned	Yearly progress reports (1 st report planned to be submitted Q4 2017, or with PBRR in 2018). Final report submission within 12 months after end of data collection (i.e., after reaching the necessary number of cases) – latest in Q2 2020
PASS 2: Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study (CLCZ696B2320) (Category 3)	To evaluate the effects of LCZ696 compared to valsartan on cognitive function as assessed by comprehensive neurocognitive battery and brain amyloid plaque deposition as assessed by PET imaging in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction	Cognitive impairment	Planned	Planned March 2022 (Final report submission)
PASS 3: Non-interventional post-authorization European database safety study (Category 3)	To assess the risk of statin-related events associated with concomitant exposure to LCZ696 and statins compared to statin exposure alone in HF patients	Statin DDI	Planned	- planned Q2 2020 (Final report submission)

Cognitive function assessment in study CLCZ696D2301 (PARAGON HF study) (Category 3)	To evaluate cognitive function in patients with chronic heart failure with preserved ejection	Cognitive impairment	Started	Planned March 2020 (final report)
---	---	----------------------	---------	-----------------------------------

Observational US database study (Category 3)	To assess the risk of serious angioedema in association with sacubitril/valsartan (Entresto) use in Black heart failure patients in the United States	Angioedema in US Blacks	Planned	Planned Q3 2019 (final report)
--	---	-------------------------	---------	--------------------------------
