

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sacubitril/Valsartan (Entresto®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Darstellung des Wirkprinzips von LCZ696.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
Ang I	Angiotensin I
Ang II	Angiotensin II
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker (AT1-Rezeptorantagonist)
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AT1-Rezeptor	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B (<i>Brain Natriuretic Peptide</i>)
CNP	Natriuretisches Peptid Typ C (<i>C-Type Natriuretic Peptide</i>)
EU	Europäische Union
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (<i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>)
NEP	Neprilysin
NP	Natriuretisches Peptid
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SNS	Sympathisches Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels die Begriffe Entresto[®], Sacubitril/Valsartan und LCZ696 synonym verwendet.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sacubitril/Valsartan (LCZ696)
Handelsname:	Entresto®
ATC-Code:	C09DX04

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11536057	EU/1/15/1058/009	50 mg	20 Filmtabletten
11536063	EU/1/15/1058/009	50 mg	20 Filmtabletten ^a
11536092	EU/1/15/1058/010	50 mg	56 Filmtabletten
12570671	EU/1/15/1058/018	50 mg	196 Filmtabletten (14 x 14)
11536100	EU/1/15/1058/012	100 mg	20 Filmtabletten
11536117	EU/1/15/1058/012	100 mg	20 Filmtabletten ^a
11126514	EU/1/15/1058/003	100 mg	56 Filmtabletten
11536146	EU/1/15/1058/020	100 mg	196 Filmtabletten (14 x 14)
11536152	EU/1/15/1058/015	200 mg	20 Filmtabletten
11536169	EU/1/15/1058/015	200 mg	20 Filmtabletten ^a
11126572	EU/1/15/1058/006	200 mg	56 Filmtabletten
11536175	EU/1/15/1058/022	200 mg	196 Filmtabletten (14 x 14)
18792668	EU/1/15/1058/023	12 mg	60 Kapseln (Granulat zur Entnahme aus Kapseln)
18792674	EU/1/15/1058/024	31 mg	60 Kapseln (Granulat zur Entnahme aus Kapseln)
50 mg: 24 mg Sacubitril und 26 mg Valsartan als Salzkomplex 100 mg: 49 mg Sacubitril und 51 mg Valsartan als Salzkomplex 200 mg: 97 mg Sacubitril und 103 mg Valsartan als Salzkomplex 12 mg: Kapsel mit 4 Granulatkörnern äquivalent zu 6 mg Sacubitril und 6 mg Valsartan als Salzkomplex 31 mg: Kapsel mit 10 Granulatkörnern äquivalent zu 15 mg Sacubitril und 16 mg Valsartan als Salzkomplex a: Keine Handelspackung (Klinikpackung)			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Pathophysiologie der symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des sympathischen Nervensystems (SNS) und des natriuretischen Peptid (NP)-Systems, dreier körpereigener, antagonistischer Signalsysteme, eine zentrale Rolle: Die Herzinsuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass das Herz nicht in der Lage ist, die Körperzellen mit genügend Blut und damit einhergehend genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (1). In der Folge werden das SNS und das RAAS aktiviert, wodurch wiederum die Symptome der Herzinsuffizienz verstärkt werden (1). Sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion kommt es zu einer Abnahme des systemischen Herzzeitvolumens.

Die pathophysiologische Anpassung an das verringerte Herzzeitvolumen beinhaltet sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern einen erhöhten Sympathikustonus und die Aktivierung des RAAS (2). Darüber hinaus führt die pädiatrische Herzinsuffizienz, ähnlich wie die Herzinsuffizienz bei Erwachsenen, zu einer erhöhten Aktivierung des NP-Systems (3). Diese pathophysiologische neurohumorale Aktivierung spielt eine Schlüsselrolle bei der Progression der Herzinsuffizienz aufgrund einer systolischen Dysfunktion bei Erwachsenen und Kindern.

LCZ696 (Entresto®), das bereits im Jahr 2015 für die chronische, symptomatische Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_{rEF}) bei Erwachsenen zugelassen wurde, ist nun auch bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion zugelassen. LCZ696 ist ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI), dessen Wirkmechanismus auf einer simultanen Beeinflussung zweier antagonistischer körpereigener Signalsysteme – dem NP-System und dem RAAS – beruht (4) (Abbildung 2-1). Der Wirkstoff ist ein supramolekularer Komplex aus den Komponenten Sacubitril und Valsartan in einem molekularen Verhältnis von 1:1. Dabei wirkt der Nepriylisin-Hemmer Sacubitril u. a. antihypertroph und antifibrotisch, indem er einen Anstieg der protektiven NP vermittelt, während der Angiotensin II-Rezeptor Typ 1 (AT₁-Rezeptor)-Blocker (ARB) Valsartan die negativen, u. a. hypertrophen und profibrotischen, Effekte des RAAS reduziert (5) (Abbildung 2-1).

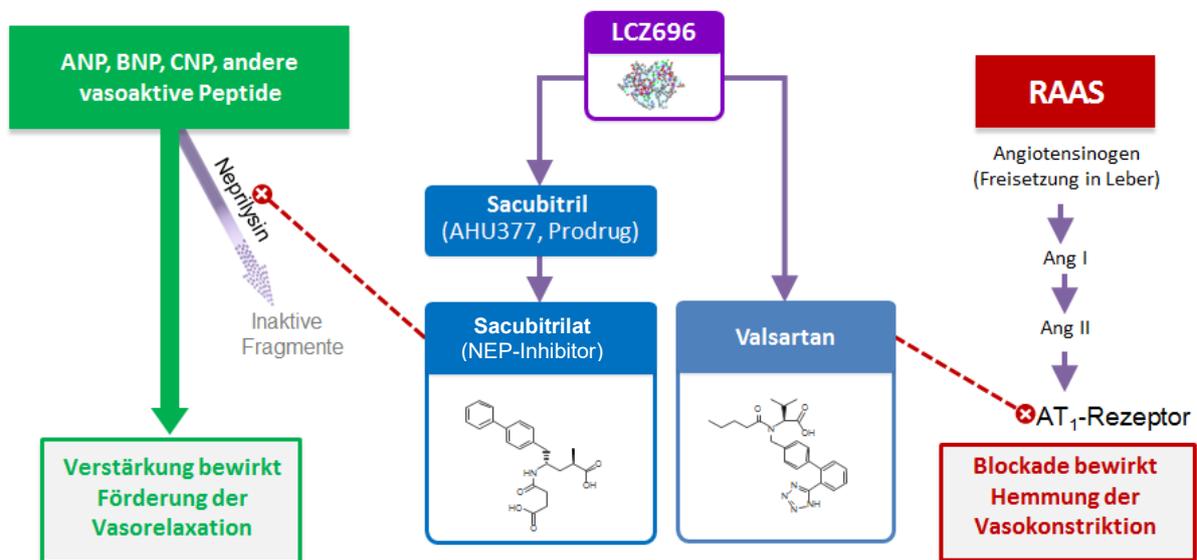


Abbildung 2-1: Darstellung des Wirkprinzips von LCZ696

Quellen: (5-9)

Ang I: Angiotensin I; Ang II: Angiotensin II; ANP: Atriales Natriuretisches Peptid; AT₁-Rezeptor: Angiotensin II-Rezeptor Typ 1; BNP: Natriuretisches Peptid Typ B (engl.: Brain Natriuretic Peptide); CNP: Natriuretisches Peptid Typ C (engl.: C-Type Natriuretic Peptide); NEP: Nepriylisin; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Wirkmechanismus der Valsartan-Komponente

Das RAAS ist einer der wichtigsten Regelkreisläufe zur Regulation des Salz- und Wasserhaushalts und beeinflusst direkt und indirekt die Funktion vieler Organe, vor allem der Niere und des Herzens (10). In Folge der RAAS-Aktivierung wird durch eine Reihe von enzymatischen Reaktionen das biologisch inaktive Angiotensinogen zu Angiotensin II (Ang II) umgewandelt. Ang II ist ein Signalmolekül, das durch Bindung an den AT1-Rezeptor eine Verengung der Blutgefäße (Vasokonstriktion) auslöst, und damit einen Blutdruckanstieg und eine Erhöhung der Pumpleistung des Herzens bewirkt. Ang II regt außerdem die Sekretion von Aldosteron durch die Nebennierenrinde an, welches eine starke renale Wiederaufnahme von Natrium und Wasser fördert und damit den Effekt der Vasokonstriktion verstärkt. Eine Überaktivierung des RAAS führt durch die verminderte renale Natrium- und Wasserausscheidung sowie die Vasokonstriktion zu einem erhöhten peripheren Widerstand. Diese Effekte bedeuten für das Herz eine erhöhte Anforderung an die Pumpleistung (11, 12). Darüber hinaus fördert das RAAS die Stimulation von Zellwachstumsprozessen und Zellproliferation, so dass es bei einer übermäßigen Aldosteronsekretion zum kardialen Remodeling kommen kann. Bei diesem Umbauvorgang werden die Herzmuskelzellen durch kollagenproduzierende Fibroblasten ersetzt, wodurch die Elastizität des Herzmuskels beeinträchtigt und damit die Füllung des Herzens während der Erschlaffungsphase zusätzlich erschwert wird (13, 14). Insgesamt können die Folgen der RAAS-Überaktivierung (Anstieg des Gefäßwiderstands, erhöhte Pumpleistung des Herzens und pathologische Umbauprozesse des Herzmuskelgewebes) zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Herzfunktion führen, die die Entwicklung einer Herzinsuffizienz begünstigt (10).

Eine RAAS-Hemmung kann den Prozess des kardialen Remodelings verlangsamen oder sogar umkehren (15, 16). Der in LCZ696 enthaltene ARB Valsartan blockiert kompetitiv die Wirkung von Ang II am AT1-Rezeptor und verhindert damit die Effekte einer übermäßigen RAAS-Aktivierung (Abbildung 2-1). Die durch Valsartan erreichte Blockade von AT1-Rezeptoren ist ein seit Langem bekanntes und etabliertes Therapieprinzip zur Entlastung des funktionell geschwächten Herzens im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienztherapie (17, 18).

Wirkmechanismus der Sacubitril-Komponente

Das NP-System fungiert als wichtigster Gegenspieler des RAAS. Die Aktivierung des NP-Systems führt zur Freisetzung verschiedener körpereigener vasoaktiver Peptide, zu denen unter anderem das NP Typ B (Brain Natriuretic Peptide, BNP) gehört (19). Ein erhöhter NP-Spiegel unterstützt die Herzfunktion auf mehreren Ebenen: Er bewirkt eine Erweiterung der Blutgefäße (Vasorelaxation) und eine erhöhte renale Natrium- und Flüssigkeitsausscheidung, wodurch das Herz eine Volumenentlastung erfährt. Des Weiteren inhibieren NP direkt das RAAS, indem sie die Freisetzung von Renin und Aldosteron reduzieren (8). Zusätzlich wird ihnen ein hemmender Effekt auf das kardiale Remodeling zugeschrieben (6, 19).

Sacubitril ist ein Prodrug, das im Organismus durch unspezifische Esterasen in die Wirkform Sacubitrilat überführt wird. Sacubitrilat hemmt Neprilysin, ein membrangebundenes Enzym, das unter anderem für den Abbau der NP verantwortlich ist (Abbildung 2-1). Eine Hemmung von Neprilysin führt somit zu einem dauerhaften Anstieg der protektiven NP-Spiegel im Blut

(20). Neprilysin baut jedoch nicht nur die NP ab, sondern auch eine Vielzahl weiterer Substrate, darunter auch die RAAS-Komponenten Ang I und II. Eine alleinige Neprilysin-Hemmung führt deshalb zu einer Aktivierung des RAAS, welches die NP-vermittelten positiven Effekte neutralisiert. Daher ist eine simultane RAAS-Hemmung notwendig, um die protektiven Effekte einer Neprilysin-Hemmung mit Sacubitril zur Geltung zu bringen (21, 22). In früheren Studien wurde vor diesem Hintergrund bereits Omapatrilat, ein kombinierter Hemmstoff des Neprilysin und des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (engl.: Angiotensin-Converting Enzyme, ACE), untersucht. Trotz nachgewiesener Wirksamkeit in klinischen Studien führte das Wirkprinzip aus ACE- und Neprilysin-Hemmung zu einer inakzeptabel hohen Rate von Angioödem, die teilweise lebensbedrohlich waren. Als ursächlich hierfür wird die Anreicherung des Signalstoffes Bradykinin gesehen, der sowohl durch ACE als auch durch Neprilysin abgebaut wird. Im Gegensatz zu Omapatrilat wird eine solche Anreicherung von Bradykinin bei LCZ696 dadurch vermieden, dass die Valsartan-Komponente in LCZ696 das ACE nicht beeinflusst (23-25).

Wirkmechanismus von LCZ696

Die Zusammenführung der synergistischen Wirkprinzipien einer Neprilysin-Hemmung durch Sacubitril und einer AT1-Rezeptorblockade durch Valsartan in einen supramolekularen Komplex (LCZ696) ist angesichts der oben erklärten Wirkmechanismen pharmakologisch sinnvoll. Die Inhibition von Neprilysin (neutralen Endopeptidase) hemmt den Abbau von natriuretischen Peptiden (ANP, BNP und CNP), deren Spiegel in Folge steigen. Die NP bewirken eine Senkung des Gefäßwiderstands und eine Steigerung der Wasser- und Salzausscheidung, wodurch das geschwächte Herz entlastet wird. Durch das Wirkprinzip der Neprilysin-Hemmung wird das NP-System in seiner Wirkung verstärkt, was zu einer Vorlastsenkung und weiteren protektiven Effekten führt. Die RAAS-Hemmung durch den ARB führt zu einer Vor- und Nachlastsenkung durch Steigerung der renalen Salz- und Wasserausscheidung, Verhinderung der Ang II-vermittelten Vasokonstriktion sowie zu einer Unterdrückung pathologischer Umbauvorgänge am Herzen (26, 27). Auch das autonome Nervensystem wird günstig beeinflusst, indem eine schädliche Aktivierung des sympathischen Nervensystems gebremst und eine Aktivierung des parasympathischen Nervensystems begünstigt wird (6).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Entresto wird bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von einem Jahr zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	nein	26.05.2023	B ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Kodierung „A“ bezieht sich auf die Population erwachsener Patienten mit chronischer, symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion. Sie ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation Entresto[®] Granulat zur Entnahme aus Kapseln vom Juni 2023 (28) und Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 26.05.2023 (29)

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	19.11.2015

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fachinformation Entresto® Filmtabletten vom Juni 2023 (30)

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Abschnitte 2.1 und 2.2 wurden die aktuelle Fachinformation zu Entresto®, der Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission sowie Literaturquellen herangezogen. Administrative Angaben zu LCZ696 wurden der Fachinformation und der firmeninternen Produktdatenbank entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Rickers C, Laeer S, Diller G-P, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. 2015.
2. Momma K. ACE Inhibitors in Pediatric Patients with Heart Failure. *Pediatr Drugs*. 2006;8(1):55-69.
3. Favilli S, Frenos S, Lasagni D, Frenos F, Pollini I, Bernini G, et al. The use of B-type natriuretic peptide in paediatric patients: a review of literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(4):298-302.
4. Nielsen PM, Grimm D, Wehland M, Simonsen U, Kruger M. The Combination of Valsartan and Sacubitril in the Treatment of Hypertension and Heart Failure – an Update. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):9-18.
5. Feng L, Karpinski PH, Sutton P, Liu Y, Hook DF, Hu B, et al. LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(3):275-6.
6. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-8.
7. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(8):577-85.
8. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2012;9(4):e131-e9.

9. Nathisuwan S, Talbert RL. A Review of Vasopeptidase Inhibitors: A New Modality in the Treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Pharmacotherapy*. 2002;22(1):27-42.
10. Nicholls MG, Richards AM, Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Journal of Human Hypertension*. 1998;12(5):295-9.
11. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The Neurohumoral Axis in Congestive Heart Failure. *Annals of internal medicine*. 1984;101(3):370.
12. Raman VK, Lee Y-A, Lindpaintner K. The cardiac renin—angiotensin—aldosterone system and hypertensive cardiac hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 1995;76(13):18D-23D.
13. Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):15.
14. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, Bourassa MG, Bittner V, Kay R, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of studies of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(6):1410-20.
15. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):569-82.
16. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111(25):3411-9.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage Version 3. 2019 [cited: 2023-03-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000482. www.leitlinien.de/herzinsuffizienz. 2019.
19. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68.
20. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):401-14.
21. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: Evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *Journal of Hypertension*. 1993;11(4):407-16.
22. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation*. 1998;97(23):2323-30.
23. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):103-11.
24. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, et al. Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2002;106(8):920-6.
25. Campbell DJ. Neprilysin Inhibitors and Bradykinin. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:257.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019:1-11.
27. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019:1-10.
28. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Entresto® Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Stand: 06/2023). 2023
29. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.5.2023 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)8288(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Entresto - Sacubitril / Valsartan“ 2023.
30. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Entresto® Filmtabletten (Stand: 06/2023). 2023.