

I DATI DELLO STUDIO PARADIGM: UNA NUOVA CLASSE DI FARMACI PER LO SCOMPENSO CARDIACO

M. Metra

**Cardiologia. Dipartimento di Specialità Medico Chirurgiche,
Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica.
Università. Dipartimento Cardio-Toracico, Spedali Civili, Brescia.**

Il recente studio “Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure” (PARADIGM-HF) ¹ ha dato risultati tali da causare un cambiamento radicale nella terapia dei pazienti con Insufficienza Cardiaca (IC) ^{2,3}. È veramente così? Certamente siamo di fronte ad un’importante svolta nella terapia dell’IC, tanto più inaspettata quanto più si considera l’attuale scenario in cui si è verificata.

Il trattamento dell’IC prima del PARADIGM-HF

Grazie all’introduzione degli antagonisti neuroormonali, della resincronizzazione ventricolare (CRT) e del defibrillatore automatico (ICD) si è assistito, negli ultimi decenni, ad un miglioramento della prognosi dei pazienti con IC ^{4,6}. Tuttavia, a causa dell’invecchiamento della popolazione generale e del miglioramento delle terapie nella fase acuta delle cardiopatie, il numero di pazienti affetti da IC continua ad aumentare, e la loro prognosi continua ad essere insoddisfacente ⁷.

D’altra parte, la ricerca di nuovi farmaci per il trattamento dell’IC sembrava avere esaurito le sue possibilità negli ultimi anni. Gli unici farmaci approvati dalle linee guida in base alle evidenze derivanti dagli studi clinici controllati sono quelli per il trattamento dei pazienti con bassa Frazione d’Eiezione ventricolare sinistra (FE) ⁶. Tra questi, l’ultimo farmaco approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA) è stato l’ivabradina, nel 2012, limitatamente ai pazienti con persistente elevata frequenza cardiaca nonostante la terapia beta-bloccante, mentre l’ultimo farmaco approvato dalla Food and Drug Administration è stata, nel 2005, l’associazione nitrati – idralazina per il trattamento dei pazienti afro-americani ³. Risultati significativi, negli ultimi studi, erano stati ottenuti principalmente sulle ospedalizzazioni per IC, sia valutate

come componente di un obiettivo combinato che considerate isolatamente, mentre non si erano ottenuti risultati sulla mortalità considerata separatamente⁸. Questo risultato è stato, a ragione, considerato compatibile con l'impossibilità di ottenere un ulteriore miglioramento della mortalità nei pazienti con IC e bassa FE. Una prima ragione per cui i risultati del PARADIGM-HF possono essere, a ragione, considerati sorprendenti è proprio che la popolazione di pazienti in cui questi sono stati ottenuti (pazienti con IC e FE ridotta), è quella in cui la terapia medica aveva, fino ad ora, dato i maggiori risultati ed in cui non sembrava più possibile ottenere un ulteriore miglioramento, almeno con gli antagonisti neurormonali.

Le caratteristiche del farmaco

Il farmaco studiato nel PARADIGM-HF è l'LCZ696. Una delle unicità del programma di studio di questo farmaco è quella di avere avuto un numero molto limitato di ricerche riguardanti il suo meccanismo d'azione, efficacia e tollerabilità, prima del trial maggiore riguardante gli effetti sulla prognosi. L'LCZ696 è in realtà composto da due farmaci: il valsartan, un sartano, bloccante i recettori AT1 dell'angiotensina II, ed un inibitore della neprilisinasi, un'endopeptidasi responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici^{9,10}. Si tratta, quindi, di un farmaco che, oltre ad inibire un sistema con effetti sfavorevoli per la progressione dell'IC, il sistema renina-angiotensina, potenzia anche un meccanismo favorevole, rappresentato dai fattori natriuretici. I fattori natriuretici di tipo atriale (ANP) e cerebrale (BNP), secreti in risposta alla distensione atriale e ventricolare, rispettivamente, hanno consistenti effetti favorevoli su vasodilatazione, natriuresi, inibizione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e simpatico, attivazione parasimpatica e sull'inibizione dell'ipertrofia miocardica.

Gli effetti favorevoli dei peptidi natriuretici sono noti da anni ma non si era mai riusciti a dimostrare un'efficacia clinica con, tra le cause di inefficacia, la necessità di una somministrazione parenterale e l'aumentata degradazione dei peptidi natriuretici nei pazienti con IC. L'ipotesi di un'inibizione della degradazione dei peptidi natriuretici, anziché di una loro somministrazione esogena, sembrava, quindi, particolarmente attraente¹¹.

La somministrazione orale di omapatrilat, derivante dall'associazione tra un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) ed un inibitore dell'endopeptidasi, la neprilisinasi, aveva dato risultati promettenti nei pazienti con IC e negli ipertesi. Tuttavia, la ricerca era stata interrotta a causa di un'incidenza inaccettabile di angioedema. Questo effetto indesiderato è stato attribuito al fatto che sia l'ACE inibitore che la neprilisinasi inibiscono la degradazione di bradikina con l'omapatrilat, che blocca anche un altro enzima responsabile della degradazione della bradikina, l'aminopeptidasi P, e la bradikina che è ritenuta il responsabile, diretto ed indiretto, dell'angioedema^{9,11}.

Gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisinasi (ARNIs) rappresentano una nuova classe di farmaci, sviluppati per bloccare il sistema renin-angiotensina e la neprilisinasi, senza gli effetti indesiderati di molecole come l'omapatrilat. A questo scopo, nel caso del LCZ696, come bloccante dell'angiotensina, abbiamo un sartano, il valsartan, associato ad un inibitore del-

la neprilisina, il sacubitril. Avendo questi farmaci minori effetti sulle kinine plasmatiche, se ne poteva ipotizzare anche una maggiore tollerabilità^{9,10}.

Con l'LCZ696 ci si trovava, quindi, di fronte ad una nuova classe di farmaci di cui già si conoscevano i meccanismi d'azione e che sarebbero stati potenzialmente meglio tollerati rispetto all'omapatrilat. Su queste basi, si è evitata tutta la fase di studi preliminari; il primo studio pubblicato sul LCZ696 lo è stato nel 2010¹⁰, e si è direttamente passati ad un grande trial di valutazione dell'efficacia e tollerabilità in un'ampia popolazione di pazienti con IC e bassa FE, il PARADIGM-HF. Oltre alle caratteristiche del farmaco ed alla dimensione dello studio, altri fattori sono stati comunque importanti nel generare risultati così fondamentali.

Le caratteristiche dello studio

Il PARADIGM-HF è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con un controllo attivo, rappresentato dall'enalapril, che è stato paragonato al nuovo farmaco in studio LCZ696, in pazienti con IC e bassa FE. La somministrazione di placebo non sarebbe stata, infatti, eticamente proponibile ed i risultati ottenuti nel gruppo enalapril sono stati paragonabili a quelli evidenziati in precedenza¹². La conseguenza di questo disegno sperimentale sarà che anziché avere un nuovo farmaco da aggiungere alla terapia esistente, avremo l'indicazione a sostituire il nuovo farmaco con un altro, ACE inibitore o sartano.

La popolazione del PARADIGM-HF

Un'altra ragione del successo del PARADIGM-HF va trovata nell'accurata selezione della popolazione. Si è trattato, come già evidenziato, di pazienti con IC e FE ridotta. Il valore della FE inizialmente doveva essere <40% ma è poi stato abbassato, dal 15 dicembre 2010, a <35%, con il verosimile intento di selezionare una casistica a più alto rischio di eventi. La FE resta un parametro variabile, ampiamente criticabile come misura della funzione sistolica ventricolare sinistra. Il suo valore è, tuttavia, inequivocabile: ha sempre permesso di selezionare una popolazione di pazienti sufficientemente omogenea tale da identificare farmaci e dispositivi che hanno profondamente migliorato la storia naturale dei pazienti. Il suo valore è anche indirettamente avvalorato dalle difficoltà di dimostrare benefici nella popolazione dei pazienti con IC e FE conservata⁶.

Differentemente dai precedenti studi, è stato poi introdotto un criterio d'inclusione aggiuntivo, rappresentato dalla presenza di valori di plasma B-type Natriuretic Peptide (BNP) di almeno 150 pg/mL o di N-Terminal pro-BNP (NT-proBNP) di almeno 600 pg/mL o, nel caso i pazienti avessero avuto un'ospedalizzazione per IC nei 12 mesi precedenti, di almeno 100 pg/mL di BNP o 400 pg/mL di NT-proBNP⁹.

Questi criteri d'inclusione hanno verosimilmente permesso di ottenere una popolazione a più alto rischio di eventi, rispetto a quella dei principali recenti registri^{13,14} con, nei 27 mesi di durata dello studio (mediana della durata del follow-up), un'incidenza nel gruppo enalapril dell'evento combinato, obiettivo

principale dello studio, morte cardiovascolare o ospedalizzazione per IC, del 26.5% ed una mortalità cumulativa del 19.8%¹.

Gli altri criteri per l'arruolamento dei pazienti sembrano maggiormente finalizzati a ridurre gli effetti collaterali della terapia. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano essere stati in terapia con ACE inibitori o sartani ad una dose equivalente ad almeno 10 mg/die di enalapril. In secondo luogo, erano esclusi pazienti con pressione arteriosa sistolica <100 mmHg al momento dello screening o <95 mmHg al momento della randomizzazione o con una filtrazione glomerulare <30 ml/min/1.73 m² di superficie corporea o con un calo >25%, poi modificato al 35%, tra lo screening e la randomizzazione, o con potassiemia >5.2 mmol/L allo screening o >5.4 mmol/L alla randomizzazione o con storia di angioedema o effetti indesiderati da ACE inibitori o sartani.

I risultati

Sono stati arruolati 10.513 pazienti reclutati in 1.043 centri di 47 nazioni. Di questi, 8.442 pazienti sono stati randomizzati ad enalapril o LCZ696, senza differenze significative tra i due gruppi ed un trattamento, almeno medico, ottimale con il 93% dei pazienti in terapia beta-bloccante ed il 60% con un antialdosteronico¹⁵. La durata mediana del follow-up è stata di 27 mesi. I risultati sono stati altamente significativi, con una riduzione del 20% dell'obiettivo primario dello studio, morte cardiovascolare o ospedalizzazione per IC (rischio relativo [RR] 0.80; intervallo di confidenza del 95% [IC], 0.71 - 0.89; P<0.001). Risultati analoghi sono stati ottenuti sugli altri eventi, inclusa la sola mortalità (0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93; P<0.001) (fig. 1)¹.

Non si sono osservate differenze significative nell'efficacia del farmaco nei vari sottogruppi di pazienti, con l'unica eccezione di un'interazione significativa (p=0.03) tra classe New York Heart Association (NYHA) ed efficacia sull'obiettivo primario dello studio ma non sulla mortalità cardiovascolare iso-

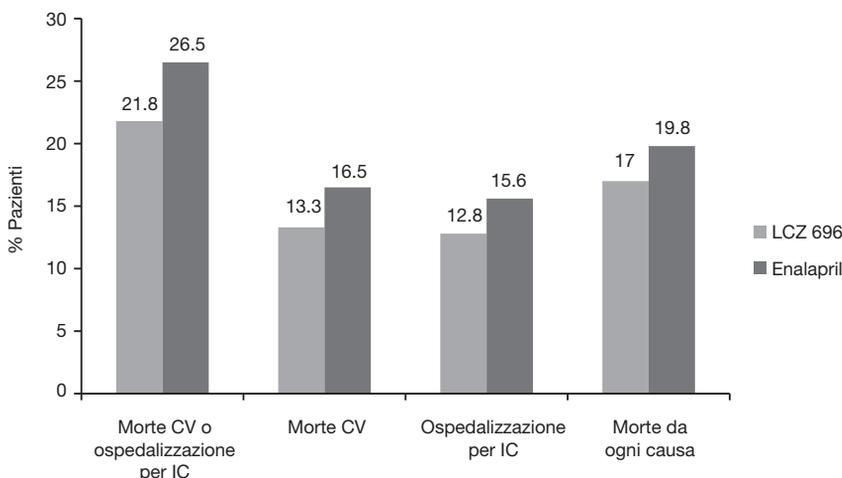


Fig. 1. Efficacia del LCZ696 rispetto ad enalapril nel PARADIGM-HF¹.

lata. Altri obiettivi secondari dello studio, quali l'incidenza di fibrillazione atriale o di insufficienza renale, non sono stati significativamente differenti tra i due trattamenti ¹.

Per quanto riguarda la tollerabilità, dopo la randomizzazione, i pazienti con LCZ696 hanno avuto una maggiore incidenza d'ipotensione arteriosa sintomatica ma con una minore incidenza di tosse, aumento della creatinemia ed iperpotassiemia (fig. 2).

È stata anche valutata l'efficacia del LCZ696, rispetto all'enalapril, sulla progressione dell'IC ¹⁶. Questa è stata definita in base a diverse variabili quali un'ospedalizzazione o una visita urgente per IC o un cambiamento dei sintomi tale da richiedere un aumento di dose dei diuretici, un peggioramento della classe NYHA, un peggioramento del punteggio basato sui sintomi del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), l'impiego d'interventi specifici per l'IC avanzata ed un incremento delle concentrazioni plasmatiche di troponina o di NT-proBNP ¹⁶. Similmente a quanto osservato con gli obiettivi principali dello studio, l'LCZ696 è risultato superiore all'enalapril nel ridurre l'incidenza di tutti gli eventi indicativi di progressione dell'IC con riduzione del numero dei pazienti che avevano richiesto un'intensificazione della terapia (RR, 0.84; IC 95%, 0.74-0.94) o che avevano avuto una visita urgente per peggioramento dell'IC (RR, 0.66; IC 95%, 0.52-0.85) o che erano stati ospedalizzati per IC (RR, 0.79; IC 95%, 0.71-0.89) ¹⁶.

Dal trial alla pratica clinica

Quali sono allora le conseguenze pratiche? Lo studio PARADIGM-HF ha dimostrato la superiorità del LCZ696 rispetto all'enalapril in pazienti con IC cronica e FE <35%. L'enalapril è attualmente il farmaco di riferimento come ACE inibitore per il trattamento dell'IC e le linee guida attuali considerano i sartani solo come alternativi agli ACE inibitori per i pazienti che non li tollerano ⁶.

Quindi, in base ai risultati dello studio PARADIGM-HF, ACE inibitori o

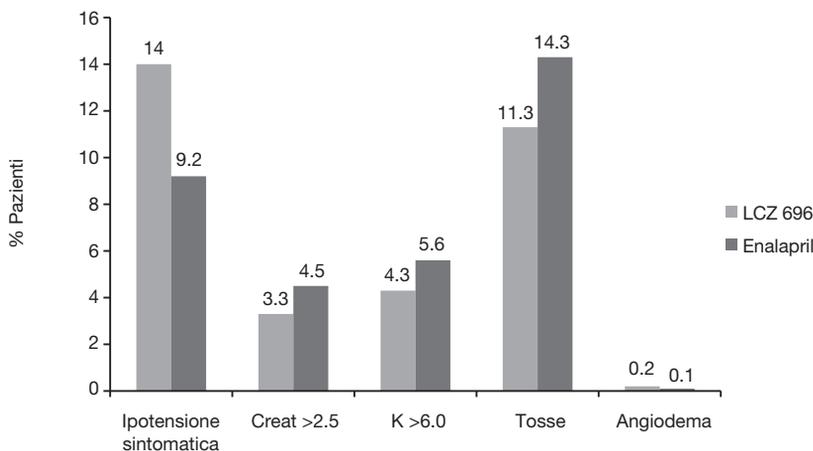


Fig. 2. Effetti indesiderati del LCZ696 rispetto ad enalapril nel PARADIGM-HF ¹.

sartani andranno sostituiti con LCZ696 in tutti i pazienti con caratteristiche simili a quelli del PARADIGM-HF. Questo è tanto più significativo se si tiene presente che la popolazione studiata è quella dei pazienti ambulatoriali con IC cronica, anche se con caratteristiche di più alto rischio dovute alla presenza di elevati valori di BNP plasmatico e/o ad una precedente ospedalizzazione.

Sono poi state più volte discusse le note differenze tra pazienti studiati nei trial e realtà clinica con dosi maggiori e maggiore tollerabilità dei farmaci negli studi clinici rispetto alla pratica quotidiana, minori comorbidità e, in generale, prognosi più favorevole, a parità di altre caratteristiche dei pazienti nei trial. Queste osservazioni sono, almeno parzialmente applicabili, data l'elevata incidenza di eventi, anche al PARADIGM-HF. Va tuttavia notato che nel PARADIGM-HF la percentuale di pazienti con dispositivi intracardiaci e, in particolare, con defibrillatore automatico, è stata piuttosto bassa, 7%, 15% e 5% con CRT, ICD e CRT-D, rispettivamente¹⁵, e questo può avere favorito un aumento dell'importanza della morte improvvisa rispetto a quanto si verifica attualmente nella pratica clinica^{17,18}. È stato anche osservato che la frequenza cardiaca iniziale era di 72/minuto, ritenuta indicativa di un sottodosaggio della terapia beta-bloccante¹⁷. Anche questo può favorire un effetto farmacologico rispetto a quanto già ottenibile con una terapia ottimizzata. Va però notato che una frequenza cardiaca simile è riscontrabile nella maggior parte dei trial e dei registri recenti^{8,13,14}.

Anche la tollerabilità di un nuovo farmaco è generalmente maggiore nel trial rispetto alla pratica clinica. Un tipico procedimento che favorisce una maggiore tollerabilità del farmaco è l'adozione di una fase di run-in, durante la quale sono esclusi i pazienti che non tollerano i farmaci in studio. Nel caso del PARADIGM-HF, questa fase è stata adottata e ha compreso il trattamento in aperto con ciascuno dei due farmaci alle dosi poi impiegate dopo randomizzazione: enalapril 10 mg due volte al giorno o LCZ696 200 mg due volte al giorno⁹. Il 12% dei pazienti è stato escluso durante la fase di run-in per effetti collaterali¹. Questo procedimento favorisce la pre-selezione di pazienti in grado di tollerare la terapia e di portare a termine lo studio, ma chiaramente pone un limite rispetto alla generalizzabilità dei risultati dello studio rispetto a quando la terapia viene iniziata nella pratica quotidiana¹⁸. Un altro aspetto criticato è stata l'interruzione precoce del trial, un procedimento che, anche se verificatosi dopo il raggiungimento del numero pre-specificato di eventi e con una continua divergenza delle curve di sopravvivenza, può portare ad una sovravalutazione dei risultati^{18,19}.

Infine, il limite più importante per l'applicazione dei risultati alla pratica clinica quotidiana sarà probabilmente rappresentato dal costo del farmaco, anche se questo andrà rapportato ad un beneficio in termini di riduzioni sia delle ospedalizzazioni che della mortalità.

In conclusione, lo studio PARADIGM-HF rappresenta un radicale passo in avanti nel trattamento dell'IC. I suoi risultati avranno certamente un importante effetto nella pratica clinica dei prossimi anni. Gli aspetti economici e le difficoltà ad affrontare una nuova terapia avranno certamente un impatto sull'implementazione del farmaco, ma la possibilità di migliorare il decorso clinico dei pazienti dovrebbe infine prevalere. Continueranno invece le difficoltà nell'identificare un trattamento utile nei gruppi di pazienti rimasti esclusi anche dal PARADIGM-HF, quelli con importanti comorbidità, come l'insufficienza

za renale, con normale FE o con instabilità del quadro clinico. Studi finalizzati ad un'estensione delle indicazioni all'impiego di LCZ696 sono in corso²⁰. La sfida rappresentata dalla necessità di garantire un miglior trattamento dei pazienti con IC continua.

Conflitto d'interessi: l'autore è coordinatore dello studio RELAX-AHF-2 e lo è stato dei precedenti studi Pre-RELAX-AHF e RELAX-AHF, sponsorizzati dalla Novartis, che ha supportato anche lo studio PARADIGM-HF.

BIBLIOGRAFIA

- 1) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004
- 2) Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm shifts in heart-failure therapy-a timeline. *N Engl J Med* 2014; 371:989-991
- 3) Jessup M. Neprilysin inhibition-a novel therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:1062-64
- 4) Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: A population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009; 119:515-523
- 5) Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in sweden. *Eur Heart J* 2014; 35:25-32
- 6) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the D, Treatment of A, Chronic Heart Failure of the European Society of C, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Guidelines ESCCfP. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur J Heart Failure* 2012; 14:803-869
- 7) Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. American Heart Association Advocacy Coordinating C, Stroke C, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Clinical C, Council on E, Prevention, Council on A, Thrombosis, Vascular B, Council on C, Critical C, Perioperative, Resuscitation, Council on Cardiovascular N, Council on the Kidney in Cardiovascular D, Council on Cardiovascular S, Anesthesia, Interdisciplinary Council on Quality of C, Outcomes R. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from

- the American Heart Association. *Circulation* 2011 Mar 1; 123:933-944
- 8) Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, Investigators S. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (shift): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-885
 - 9) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau J, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Committees P-H, Investigators. 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 Failure* 2013; 15:1062-73
 - 10) Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY, Lin TH, Zheng W, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lcz696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (arni). *J Clin Pharmacol* 2010; 50:401-414
 - 11) Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC, Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: An evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J* 2013; 34:886-893c
 - 12) McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, Rizkala A, Shi V, Rouleau J, Solomon S, Swedberg K, Zile MR, Andersen K, Arango JL, Arnold M, Belohlavek J, Bohm M, Boytsov S, Burgess L, Cabrera W, Chen CH, Erglis A, Fu M, Gomez E, Gonzalez A, Hagege AA, Katova T, Kiatchosakun S, Kim KS, Bayram E, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-Kawecka M, Peuhkurinen K, Ramires F, Refsgaard J, Senni M, Sibulo AS, Jr., Silva-Cardoso J, Squire I, Starling RC, Vinereanu D, Teerlink JR, Wong R, on behalf of the P-HFC, Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2014 Nov 21; pii:ehu455 [epub ahead of print]
 - 13) Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Heart Failure Association of the European Society of C. Euroobservational research programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the heart failure pilot survey (esc-hf pilot). *Eur J Heart Failure* 2013; 15:808-817
 - 14) Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Mortara A, Oliva F, Maggioni AP, Investigators I-HO. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: One-year follow-up results of in-hf (italian network on heart failure) outcome registry. *Circulation Heart failure* 2013; 6:473-481
 - 15) McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-HC. 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 Failure* 2014; 16:817-825
 - 16) Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi V, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Andersen K, Arango JL, Arnold M, Belohlavek J, Bohm M, Boytsov SA, Burgess LJ, Cabrera W, Calvo C, Chen CH, Dukat A, Duarte YC, Erglis A, Fu M, Gomez EA, Gonzalez-Medina A, Hagege AA, Huang J, Katova TM, Kiatchosakun S, Kim KS, Kozan O, Llamas EA, Martinez F, Merkely B, Mendoza I, Mosterd A, Negrusz-Kawecka M, Peuhkurinen K, Ramires F, Refsgaard J, Rosenthal A, Senni M, Sibulo AS, Cardoso JS, Squire IB, Starling RC, Teerlink JR, Vanhaecke J, Vinereanu D, Wong RC. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015 Jan 6; 131 (1):54-61

- 17) *Hough A, Rosenstein R.* Neprilysin inhibition for heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:2335-36
- 18) *Califf RM.* Lcz696: Too good to be true? *Eur Heart J* 2014 Dec 29; pii ehu501 [epub ahead of print]
- 19) *Pocock SJ.* When (not) to stop a clinical trial for benefit. *JAMA* 2005; 294:2228-30
- 20) *Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ.* *Prospective comparison of AwarBOMOhfwpefI.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor lcz696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012 Oct 20; 380:1387-95