

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
 IPT-238/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sacubitrilo/Valsartán (Entresto®, Neparvis®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda en niños y adolescentes a partir de un año de edad

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Sacubitrilo/Valsartán (Entresto®, Neparvis®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Extrapolación.....	3
Estudio PANORAMA-HF.....	4
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	7
Seguridad.....	8
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	9
Conclusión.....	11
Grupo de Expertos.....	13
Anexo.....	14
Referencias.....	17

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que resulta de una alteración cardiaca estructural y/o funcional, corroborado por niveles elevados de péptidos natriuréticos (PN) y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica (1). Se caracteriza por disnea, debilidad, edemas y otros signos y síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, empeoramiento de la calidad de vida y a una alta tasa de mortalidad.

Por su parte, la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT, por sus siglas en inglés) define la IC pediátrica como un síndrome clínico y fisiopatológico que resulta de la disfunción ventricular, la sobrecarga de volumen o de presión, solas o en combinación (2). En los niños, produce signos y síntomas característicos, como estancamiento ponderal, dificultades de alimentación, diaforesis durante la alimentación, taquipnea, dificultad respiratoria, intolerancia al ejercicio y fatiga, y se asocia a anomalías circulatorias, neurohormonales y moleculares.

En cuanto a la etiología, la IC pediátrica se debe mayoritariamente a cardiopatías congénitas y a miocardiopatías, cada una de las cuales contribuye a cerca de la mitad de los casos de trasplante cardíaco (3). Después del nacimiento, las principales causas son las cardiopatías congénitas o las afecciones extracardiacas (incluidas la hipoglucemia y la sepsis). En la primera semana de vida, la causa principal son las cardiopatías congénitas con circulación sistémica ductus-dependiente, incluyendo la coartación aórtica y la estenosis aórtica, debido al cierre del conducto arterioso. En los meses siguientes, la IC pediátrica se debe mayoritariamente a cardiopatías congénitas con cortocircuito de izquierda a derecha (ductus arterioso persistente, defectos del tabique ventricular), mientras que en niños mayores y en la adolescencia, las causas principales son las miocardiopatías o la miocarditis. La miocardiopatía dilatada (MCD), que se asocia a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), es la enfermedad miopática más frecuente que conduce a IC pediátrica, caracterizada por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (IC-Fer) (4).

Independientemente de la causa subyacente de la IC pediátrica con DSVI, la reducción de la función sistólica da lugar a varios mecanismos compensatorios, como la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Aunque beneficioso a corto plazo, el aumento de catecolaminas a largo plazo provoca lesiones en los cardiomiocitos, mientras que el aumento de aldosterona y angiotensina favorece la fibrosis cardíaca y la apoptosis (4).

La IC pediátrica se asocia a una elevada morbimortalidad, hospitalizaciones y atención médica frecuente, así como a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes (5). Se ha estimado que la prevalencia de esta patología en España es de 83 por cada 100.000 niños y adolescentes (6).

La clasificación de la IC establecida por la *New York Heart Association* (NYHA) en 4 categorías funcionales (I a IV) (1), no se aplica a la mayoría de las poblaciones pediátricas. La clasificación de IC de Ross se desarrolló para evaluar la gravedad en lactantes y posteriormente se ha modificado para aplicarla a todas las edades pediátricas, e incorpora una puntuación numérica comparable a la clasificación NYHA, (I a IV), siendo la clase I la asintomática y llegando en la clase IV a una incapacidad completa para realizar cualquier actividad física con aparición de síntomas en reposo (7).

Los objetivos del tratamiento de la IC pediátrica, al igual que en adultos, son minimizar la morbimortalidad asociadas a la enfermedad y mejorar el estado funcional y la calidad de vida. Debido a las diferentes etiologías y a la incidencia relativamente baja de la IC pediátrica, el desarrollo del tratamiento médico en niños y adolescentes se ha visto limitado. Actualmente, no existen terapias aprobadas en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de la IC pediátrica, siendo el uso de las mismas *off label*, y las recomendaciones médicas se basan principalmente en datos de estudios en adultos. La base del tratamiento son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), fundamentalmente el enalapril (Tabla 1 del Anexo), los antagonistas de receptores de angiotensina (ARA), los betabloqueantes (BB), los antagonistas de la aldosterona, la ivabradina y los diuréticos en caso de sobrecarga de líquidos. De todos ellos, los IECA se consideran el tratamiento de primera línea (2, 8).

Dada la gravedad la IC pediátrica, existe una importante necesidad médica no cubierta de tratamientos aprobados con beneficios demostrados, seguridad aceptable, posología adecuada y formulación apropiada para esta población.

Sacubitrilo/Valsartán (Entresto®, Neparvis®)

Sacubitrilo/valsartán (Entresto®, Neparvis®) es una combinación a dosis fijas del profármaco sacubitrilo (metabolito activo LBQ657, inhibidor de la neprilisina o endopeptidasa neutra) y un ARA II (valsartán). Ha sido autorizado en niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la IC crónica sintomática con DSVI. Esta nueva indicación se une a la ya autorizada en pacientes adultos para el tratamiento de la IC-Fer crónica sintomática (10, 12).

El medicamento se presenta en la forma de comprimidos recubiertos con película con 3 tamaños de dosis de sacubitrilo/valsartán: 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; y 97 mg/103 mg, así como en la forma de granulado en cápsulas para abrir con 2 tamaños de dosis de sacubitrilo/valsartán: 6 mg/6 mg y 15 mg/16 mg. El valsartán que contiene este

medicamento es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones en comprimidos. Sacubitrilo/valsartán no se debe administrar de forma conjunta con un IECA o un ARA II, sino como sustitución. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con IECA, no se debe iniciar hasta al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA.

Para el tratamiento de la IC pediátrica, la combinación de sacubitrilo/valsartán se administra por vía oral dos veces al día, siendo necesario aumentar la dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a la dosis objetivo establecida en la Ficha Técnica, en función de la tolerancia del paciente según su peso corporal (10, 12). Los comprimidos recubiertos con película no son adecuados para niños con un peso inferior a 40 kg. Para estos pacientes está disponible el granulado en cápsulas para abrir de sacubitrilo/valsartán.

En pacientes que no están tomando actualmente un IECA o un ARA II o están tomando dosis bajas de estos medicamentos, se recomienda la mitad de la dosis de inicio. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con niveles de potasio sérico $> 5,3$ mmol/l o con PAS $<$ percentil 5 para la edad del paciente. Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (PAS $<$ percentil 5 para la edad del paciente, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se recomienda un ajuste de la medicación concomitante, una reducción temporal de la dosis o la interrupción de esta medicación (10, 12).

Farmacología

La biodisponibilidad oral absoluta de sacubitrilo y valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente. Sacubitrilo, LBQ657 (metabolito activo de sacubitrilo) y valsartán siguen una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiadas y presentan una semivida de eliminación de aproximadamente 1,43 horas, 11,48 horas y 9,90 horas, respectivamente. La excreción es principalmente urinaria (52-68%) para sacubitrilo y su metabolito LBQ657, y fecal (86%) para valsartán y sus metabolitos (10, 12).

Los beneficios cardiovasculares (CV) complementarios de sacubitrilo/valsartán en pacientes con IC se atribuyen al aumento de los péptidos degradados por la neprilisina, tales como los PN por parte del sacubitrilo, y la inhibición simultánea de los efectos de la angiotensina II por el valsartán.

Eficacia

La evidencia incluida para apoyar la indicación de sacubitrilo/valsartán en la población pediátrica se basó en i) la extrapolación de los datos existentes en adultos con IC-FER del estudio PARADIGM-HF a niños basado en los datos farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD) del estudio PANORAMA-HF, y ii) los datos clínicos pediátricos aportados en el estudio PANORAMA-HF (9, 11).

Extrapolación

La extrapolación de la eficacia de sacubitrilo/valsartán de adultos a la población pediátrica se basó en los siguientes principios, tal como se indica en el borrador de la directriz ICH E11A (12): 1) Similitud de la enfermedad; 2) Farmacología similar del fármaco (exposición); 3) Respuesta a la exposición similar; 4) Biomarcador predictivo para establecer un puente de eficacia entre las poblaciones adulta y pediátrica. El solicitante alegó que la extrapolación de los datos de adultos utilizando el marcador predictivo NT-proBNP era un enfoque razonable para inferir la eficacia clínica en la población de IC pediátrica.

1. Similitud de la enfermedad: Tanto la IC-FER en adultos con MCD como la IC pediátrica debida a DSVI tienen una fisiopatología similar, que incluye un gasto cardíaco reducido debido a la insuficiencia del ventrículo izquierdo (VI), lo que provoca una reducción de la perfusión de los órganos, un aumento del tono adrenérgico y la activación del SRAA. De forma similar a la IC del adulto, la IC pediátrica produce una mayor activación del sistema de PN, que desempeña

un papel clave en la progresión de la IC debida a disfunción sistólica en adultos y niños. Por este motivo, el curso clínico y el tratamiento de la IC en el subgrupo de IC pediátrica con DSVI sistémica es similar al de la IC-FER en adultos con MCD, teniendo ambas poblaciones signos y síntomas clínicos similares. El objetivo del estudio PANORAMA-HF era reclutar a una población homogénea de pacientes pediátricos con IC y DSVI compatible con MCD, excluyendo a los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR), cardiopatías congénitas complejas con ventrículo único funcional o ventrículo derecho sistémico (9, 11). En estos grupos de pacientes se desconoce por tanto la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán.

2. Farmacología similar: Se estableció una farmacología similar del fármaco demostrando que la exposición de sacubitrilato y valsartán en pacientes pediátricos con IC era similar a la exposición en adultos con IC a la misma dosis [grupos de edad 1 (6 a <18 años) y 2 (1 a <6 años)], con los cocientes de medias geométricas de la exposición al fármaco (AUC niños /AUC adultos) de 0,80-0,92 y 0,99-1,29 para sacubitrilato y valsartán, respectivamente. El grupo de edad 3 (1 mes a <1 año) mostró cambios del AUC consistentes con el cambio de dosis, siendo los cocientes AUC niños/AUC adultos de 0,39 y 0,61 para sacubitrilato y valsartán, respectivamente (9, 11).

3. Respuesta a la exposición similar: Se demostró una magnitud similar de las reducciones de NT-proBNP a dosis de sacubitrilo/valsartán emparejadas por exposición en el estudio pediátrico PANORAMA-HF y en el estudio de adultos PARADIGM-HF. El cociente de NT-proBNP relativo al valor basal entre pacientes pediátricos con IC (3,1 mg/kg) y pacientes adultos con IC (200 mg) fue de 0,78 (IC del 95%: 0,67, 0,89), mientras que cuando se comparó con pacientes adultos con IC con MCD fue de 0,94 (IC del 95%: 0,74, 1,2) (9, 11).

4. NT-proBNP como marcador predictivo para establecer un puente de eficacia entre las poblaciones adulta y pediátrica: El uso del NT-proBNP para la extrapolación de los efectos en adultos con MCD a la población pediátrica se evaluó mediante los criterios de Prentice, los cuales incluyen la demostración de que el tratamiento tiene un impacto significativo en el verdadero criterio de valoración clínico, que el tratamiento tiene un impacto significativo en el biomarcador, que el biomarcador está significativamente asociado con el verdadero criterio de valoración clínico y que el biomarcador explica el efecto del tratamiento en el verdadero criterio de valoración clínico.

El estudio PARADIGM-HF en adultos (n=2.080) con IC-FER con MCD demostró que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán tiene un impacto significativo en el objetivo clínico real de reducir el riesgo de muerte CV u hospitalizaciones por IC en comparación con enalapril (RRR:25%) (1er criterio de Prentice). En el subgrupo de pacientes adultos con IC-FER con MCD, la reducción del NT-proBNP respecto al valor basal fue del 43% en el mes 1 y del 52% en el mes 8 en el brazo de sacubitrilo/valsartán (n=885), lo que indica que el tratamiento tiene un impacto significativo en el biomarcador NT-proBNP (2º criterio de Prentice). Además, un cambio en el NT-proBNP plasmático se asoció con la tasa de mortalidad CV/hospitalización por IC en pacientes adultos con IC-FER con MCD en el estudio PARADIGM-HF (n=405), lo que indica que el biomarcador está significativamente asociado con el verdadero criterio de valoración clínico (3er criterio de Prentice). Por último, el estudio PARADIGM-HF en adultos con IC-FER demostró que la mayor parte del efecto del tratamiento con sacubitrilo/valsartán sobre el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de muerte CV u hospitalización por IC se explica por el NT-proBNP a lo largo del tiempo (n=1,990) (4º criterio de Prentice) (9, 11).

Estudio PANORAMA-HF

El estudio PANORAMA-HF constó de dos partes. La parte 1 fue un estudio abierto con el objetivo de evaluar la seguridad, tolerabilidad, FC y FD de sacubitrilo/valsartán, y sirvió para determinar la dosis seleccionada para la parte 2, que fue el estudio principal en el que se basó la solicitud de la indicación para IC en la población pediátrica. Se trata de un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que comparó sacubitrilo/valsartán y enalapril en 375 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes y <18 años con IC debida a DSVI sistémica (9-12).

El objetivo primario fue determinar si sacubitrilo/valsartán era superior a enalapril en pacientes pediátricos con IC durante un tratamiento de 52 semanas basado en una variable compuesta de rango global. Esta variable se obtuvo clasificando a los pacientes (de peor a mejor resultado) en función de acontecimientos clínicos como la muerte, el inicio del soporte vital mecánico, la inclusión en el listado para trasplante cardiaco urgente, el empeoramiento de la IC, la medida de capacidad funcional (puntuaciones NYHA/Ross) y los resultados de IC informados por el paciente (Escala de Impresión Global del Paciente [PGIS], por sus siglas en inglés).

Entre los objetivos secundarios, se encontraba estudiar si la combinación sacubitrilo/valsartán era superior a enalapril en retrasar el tiempo hasta el primer evento de categoría 1 ó 2 (por ejemplo, muerte, empeoramiento de IC), en mejorar la clase funcional NYHA/Ross o en mejorar la puntuación PGIS. Entre los objetivos exploratorios, se comparó el cambio del NT-proBNP en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán vs. enalapril desde la situación basal a las semanas 4 y 12, así como desde la situación basal hasta el final del estudio (semana 52) (9-12).

Los pacientes debían estar diagnosticados con IC crónica, incluyendo diferentes etiologías: malformación cardiaca congénita con DSVI, miocardiopatía idiopática, miocardiopatía familiar/heredada y/o genética, antecedentes de miocarditis, trastorno neuromuscular, error innato del metabolismo, trastorno mitocondrial, adquirida (quimioterapia, iatrogénica, infección, reumática o nutricional), isquémica (p. ej., enfermedad de Kawasaki e IC postoperatoria) y no compactación ventricular izquierda. Además, los pacientes debían haber recibido tratamiento crónico de IC (excepto los pacientes de nuevo diagnóstico), presentar clase funcional II-IV según la clasificación de NYHA para los niños de 6 a <18 años o II-IV según la clasificación de Ross en los niños <6 años, presentar una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) sistémica $\leq 45\%$ o fracción de acortamiento $\leq 22,5\%$ y presentar fisiología biventricular con VI sistémico.

Se excluyeron del estudio a los pacientes con ventrículo derecho sistémico o ventrículo único, con arritmias sostenidas o sintomáticas no controladas con tratamiento farmacológico o con dispositivos médicos, con antecedentes o evidencia clínica actual de enfermedad pulmonar obstructiva de moderada a grave o enfermedades reactivas de las vías respiratorias (por ejemplo, asma), con insuficiencia renal o hepática significativas y a aquellos con MCR o MCH, entre otros (9, 11).

Del total de 420 pacientes que habían firmado el consentimiento informado, 377 fueron finalmente aleatorizados 1:1 para recibir sacubitrilo/valsartán (N=187) o enalapril (N=190). Del grupo de enalapril, 2 pacientes se aleatorizaron por error y se excluyeron por tanto del análisis final. Los pacientes se estratificaron por grupo de edad (Grupos de edad 1, 2 y 3) y grupo de clase funcional NYHA/Ross (Clase I/II, Clase III/IV) en el momento de la aleatorización para garantizar una distribución equilibrada.

Un 78,07% de pacientes en el brazo de sacubitrilo/valsartán y un 72,63% en el brazo de enalapril completó el tratamiento doble ciego. En ambos brazos, el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento del estudio fueron los acontecimientos adversos (AA) (10,70% vs. 11,05% para sacubitrilo/valsartán frente a enalapril, respectivamente).

La dosis objetivo de mantenimiento de sacubitrilo/valsartán empleada en el ensayo fue de 2,3 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y de 3,1 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años con un máximo de 200 mg dos veces al día. La titulación de la dosis se realizó cada 2 semanas partiendo de dosis de inicio de 0,8 mg/kg o 1,2 mg/kg en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y de 0,8 mg/kg o 1,6 mg/kg en pacientes de 1 a <18 años hasta llegar a la dosis objetivo, en función de la tolerancia del paciente. La dosis objetivo de mantenimiento de enalapril fue de 0,15 mg/kg dos veces al día en pacientes pediátricos de 1 mes a <1 año y de 0,2 mg/kg dos veces al día en pacientes de 1 a <18 años, con una dosis máxima de 10 mg dos veces al día.

Las características demográficas basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 2 del Anexo). El 48,53% eran hombres y la raza más frecuente fue la blanca (48%). 9 pacientes tenían entre 1 mes a <1 año, 61 pacientes tenían entre 1 año y <2 años, 87 pacientes tenían entre 2 años y <6 años y 220 pacientes tenían entre 6 a años

y <18 años. Al inicio del estudio, el 15,7% de los pacientes pertenecían a la clase I de la NYHA/Ross, el 69,3% a la clase II, el 14,4% a la clase III y el 0,5% a la clase IV. La FEVI media fue del 32%. Las causas subyacentes más frecuentes de la IC estaban relacionadas con la miocardiopatía (63,5%). La IC previa y el uso de medicación CV estaban equilibrados entre los dos grupos. Antes de participar en el estudio, los pacientes recibían tratamiento con IECA/ARAs (93%), BB (70%), antagonistas de aldosterona (70%) y diuréticos (84%). El uso de medicación concomitante para la IC también estuvo balanceado entre ambos grupos y, con la excepción del uso de IECAS, que se prohibieron durante el periodo de tratamiento, similar al uso previo.

Los resultados de las variables primarias y secundarias clave del estudio PANORAMA-HF se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la variable principal, secundarias y exploratorias del estudio PANORAMA-HF.

	Sacubitrilo/valsartán (N=187)	Enalapril (N=188)	Efecto tratamiento	Valor p
Objetivo primario de rango global	Probabilidad de resultado favorable (%): 49,7	Probabilidad de resultado favorable (%): 45,09	Odds Mann-Whitney (95% IC): 0,9069 (0,7191-1,1438)	0,424
Eventos de categoría 1 ó 2	n (%): 34 (18,18)	n (%): 33 (17,55)	HR ajustado (95% IC): 1,0655 (0,6589-1,7232)	0,796
Cambio en la clase funcional NYHA/Ross desde la situación basal hasta la semana 52	Mejora n (%): 58 (37,66) Sin cambio n (%): 78 (50,65) Empeoramiento n (%): 18 (11,69)	Mejora n (%): 54 (33,96) Sin cambio n (%): 90 (56,60) Empeoramiento n (%): 15 (9,43)	Odds ajustado (95% IC): 1,0733 (0,6843-1,6832)	0,758
Cambio en la gravedad (PGIS) desde la situación basal hasta la semana 52	Mejora n (%): 54 (35,53) Sin cambio n (%): 73 (48,03) Empeoramiento n (%): 25 (16,45)	Mejora n (%): 55 (34,81) Sin cambio n (%): 75 (47,47) Empeoramiento n (%): 28 (17,72)	Odds ajustado (95% IC): 1,1498 (0,7349-1,7989)	0,541
Cambio del NT-proBNP desde la situación basal hasta la semana 52	Estimado (95% IC): 0,3494 (0,2883-0,4234)	Estimado (95% IC): 0,3841 (0,3147-0,4688)	Estimado (95% IC): 0,9097 (0,6896, 1,1999)	0,502

En cuanto a la variable primaria, la odds de Mann-Whitney para la valoración de rango global fue de 0,907 (IC del 95%: 0,72 a 1,14) numéricamente a favor de sacubitrilo/valsartán, pero no mostró significación estadística entre ambos tratamientos (9-12). Los resultados fueron consistentes en los subgrupos por edad, aunque la interpretación es limitada para los pacientes menores de 1 año (grupo de edad 3), ya que solo se incluyeron a 9 sujetos de este rango de edad.

Respecto a las variables secundarias, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el tiempo hasta el primer evento de Categoría 1 ó 2 (HR ajustado: 1,0655; IC del 95%: 0,6589 a 1,7232). A pesar de que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, tanto sacubitrilo/valsartán como enalapril mostraron mejoras clínicamente relevantes comparables en los criterios secundarios de valoración de la clase NYHA/Ross y el cambio en la puntuación PGIS en comparación con el valor basal. Así, en la semana 52, los cambios de la clase funcional NYHA/Ross respecto al valor basal fueron: mejoría en el 37,7% y el 34,0%; sin cambios en el 50,6% y el 56,6%; empeoramiento en el 11,7% y el 9,4% de los pacientes para sacubitrilo/valsartán y enalapril, respectivamente. Consistente con estos resultados, los cambios en la puntuación PGIS

con respecto al valor basal fueron: mejoría en el 35,5% y el 34,8%; sin cambios en el 48,0% y el 47,5%; empeoramiento en el 16,5% y el 17,7% en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán y enalapril, respectivamente.

En relación a las variables exploratorias, el NT-proBNP se redujo sustancialmente en la semana 52 con respecto al valor basal en ambos grupos de tratamiento, disminuyendo un 65% y un 62% para sacubitrilo/valsartán y enalapril, respectivamente. Los resultados de un análisis post-hoc mostraron que, al igual que en los adultos con IC-FEr, la reducción del NT-proBNP en comparación con los niveles basales se asoció con una disminución del riesgo de eventos de categoría 1 ó 2 en pacientes pediátricos con IC.

Se calcularon además los valores de cambio de referencia (VCR) basados en la variación intraindividual del NT-proBNP descrita en la bibliografía. Utilizando varios umbrales RCV (-22%, -33%, -46% y -61%), el solicitante demostró tasas sistemáticamente más elevadas de respondedores en el tratamiento con sacubitrilo/valsartán en el grupo de sacubitrilo/valsartán en comparación con el grupo de enalapril para cada umbral.

La magnitud de la reducción del NT-proBNP en este ensayo fue similar a la observada en pacientes adultos con IC en el estudio PARADIGM-HF. Debido a la mejoría de los resultados de sacubitrilo/valsartán y a la reducción de NT-proBNP en PARADIGM-HF, los resultados del NT-proBNP junto con las mejoras sintomáticas y funcionales desde la situación basal observadas en PANORAMA-HF se consideraron una base razonable para inferir beneficios clínicos en pacientes pediátricos con IC (9, 11).

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La evidencia que respalda la eficacia de sacubitrilo/valsartán para uso pediátrico incluyó i) la extrapolación de los datos existentes sobre IC-FEr en adultos del estudio PARADIGM-HF a los niños basándose en los datos FC y FD del estudio PANORAMA-HF y ii) los datos clínicos aportados por el propio estudio PANORAMA-HF.

El solicitante demostró adecuadamente la similitud entre la IC-FEr en adultos con MCD y la IC pediátrica debida a DSVI, una farmacología del fármaco y una exposición-respuesta similares, así como que el NT-proBNP podría utilizarse como biomarcador puente para extrapolar la eficacia entre las poblaciones adulta y pediátrica.

En relación al estudio principal, PANORAMA-HF, el objetivo primario de la parte 2 era determinar si sacubitrilo/valsartán era superior a enalapril para el tratamiento de la IC, evaluado mediante un criterio de valoración de rango global. Se reconoce que no existe un acuerdo sobre una variable de eficacia clínica validada para esta población de pacientes. Además, la baja prevalencia de la IC con DSVI en niños limita la posibilidad de realizar ensayos de gran tamaño. Por lo tanto, el uso de un criterio de valoración basado en el rango global se considera una alternativa aceptable y robusta, aun con el principal inconveniente de la interpretabilidad clínica al combinar criterios de valoración clínicos duros y blandos.

Los criterios de inclusión/exclusión elegidos fueron aceptables, ya que sirvieron para reclutar a una población más homogénea de pacientes pediátricos con IC debida a DSVI compatible con MCD. Este enfoque dio lugar a una población que se asemejó más a la población adulta con IC en la que sacubitrilo/valsartán había demostrado ser más eficaz que enalapril en la reducción de la mortalidad, la hospitalización por IC y la mejora de síntomas. No obstante, una desventaja de los criterios de exclusión elegidos es que limita los análisis de eficacia en subgrupos de insuficiencia hepática y renal. Del mismo modo, la exclusión de los pacientes con hipersensibilidad a los IECA/ARA, aunque aceptable, se traduce en una subestimación del verdadero perfil de seguridad, especialmente si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes no eran *naïve* a estas terapias. Por último, el criterio de inclusión de clasificación II-IV de la NYHA o II-IV de Ross indica que el estudio se centró únicamente en pacientes con IC pediátrica sintomática. Sin embargo, es importante mencionar que, al inicio del estudio, el 15% tenía una clasificación I de la NYHA/Ross (pacientes que tenían una clasificación II de la NYHA/Ross en cualquier momento antes del cribado). No obstante, como el estudio PANORAMA-HF no pudo demostrar la superioridad prevista sobre el enalapril, gran parte de la

evidencia se basó en la extrapolación de los resultados del estudio PARADIGM-HF en adultos, el cual también tenía un criterio de inclusión de la clasificación II-IV de la NYHA.

El uso de enalapril como control activo es adecuado teniendo en cuenta que los IECA son el tratamiento de primera línea para la IC pediátrica debida a DSVI, a pesar de que el uso de valsartán hubiera permitido una comparación directa para conocer el beneficio clínico añadido de sacubitrilo.

En cuanto al porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento, aunque fue relativamente bajo (78,1% en sacubitrilo/valsartán frente a 72,6% en enalapril), se considera aceptable teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y, en consecuencia, la interrupción debida al empeoramiento clínico. Otra limitación del estudio es que hubo muy pocos pacientes menores de 1 año para evaluar la eficacia de sacubitrilo/valsartán en este grupo de edad, por lo que el redactado de la indicación no incluye a esta población.

El análisis de la variable primaria de rango global no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, por lo que el estudio no cumplió su objetivo primario de demostrar la superioridad de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril. Aunque el análisis primario implica que sacubitrilo/valsartán no es superior, puede ser no inferior a enalapril, aunque esto no pudo comprobarse al desconocerse los márgenes de no inferioridad para esta variable primaria. El estudio tampoco cumplió con sus objetivos secundarios, es decir, demostrar la superioridad del sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril para retrasar el tiempo hasta la primera aparición de los eventos compuestos de categoría 1 ó 2 (p. ej., muerte, empeoramiento de la IC). No obstante, se observaron mejoras clínicamente significativas respecto a los valores basales en las variables sintomáticas, funcionales y de calidad de vida con ambos grupos de tratamiento, aunque las diferencias entre sacubitrilo/valsartán vs. enalapril tampoco fueron estadísticamente significativas. Por último, tanto sacubitrilo/valsartán como el enalapril se tradujeron en una importante disminución del NT-proBNP.

En definitiva, el estudio PANORAMA-HF no demostró la superioridad de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril. Ambos fármacos redujeron los niveles de NT-proBNP, el cual es un parámetro predictor de resultados clínicos favorables, y ambos produjeron mejoras sintomáticas y funcionales con respecto al valor basal en los pacientes pediátricos con IC en el estudio PANORAMA-HF. Dichos resultados se utilizaron para inferir los beneficios clínicos de sacubitrilo/valsartán establecidos en adultos a la población pediátrica con IC.

Seguridad

De la misma manera que para determinar la eficacia, dadas las similitudes de la enfermedad entre la IC pediátrica debida a DSVI (compatible con MCD) y la IC del adulto debida a MCD, y de acuerdo con los principios de extrapolación pediátrica descritos en la guía ICH E11A, la evaluación de la seguridad del estudio PANORAMA-HF se consideró en el contexto del perfil de seguridad adecuado y bien establecido de sacubitrilo/valsartán en la población adulta (9,11).

La incidencia global de AA durante el estudio PANORAMA-HF fue comparable entre los grupos de sacubitrilo/valsartán y enalapril (88,8% y 87,8%, respectivamente), siendo la mayoría de gravedad leve o moderada. Las muertes y las reacciones adversas (RA) fueron menos frecuentes para sacubitrilo/valsartán vs. enalapril (4,3% vs. 6,4% y 26,7% vs. 28,2%, respectivamente), mientras que los AA graves y los AA que requirieron ajuste o interrupción fueron más frecuentes para sacubitrilo/valsartán que en enalapril (36,9% vs 33,0% y 20,3% vs 17,0%, respectivamente).

El perfil de seguridad de sacubitrilo/valsartán fue consistente en todos los grupos de edad, con diferencias menores (es decir, menos muertes y RA en los grupos de edad más jóvenes). Sin embargo, como solo hubo 9 pacientes de 1 año o menos, no hay información suficiente sobre la seguridad de sacubitrilo/valsartán en esta subpoblación. Las infecciones e infestaciones fueron los órganos sistema más frecuentemente afectados. Los AA más frecuentes (al menos el 10%) fueron pirexia (20,9% vs. 18,1% para sacubitrilo/valsartán frente a enalapril, respectivamente), infección de las vías respiratorias altas (20,9% vs. 18,6%), tos (19,3% vs. 20,2%), vómitos (18,1% vs. 21,3%), nasofaringitis (15,5% vs.

9,0%), IC (14,4% vs. 14,4%), diarrea (13,4% vs. 12,2%), mareos (12,3% vs. 8,0%), hipotensión (12,3% vs. 11,7%), cefalea (11,8% vs. 10,6%) y fatiga (10,2% vs. 7,5%). El perfil de los AA notificados con frecuencia por órganos sistema y término preferente en la Parte 2 del estudio PANORAMA-HF fue consistente con los acontecimientos típicamente observados en niños con IC y con el perfil de seguridad de sacubitrilo/valsartán notificado en adultos con IC-FER.

En general, los AA de especial interés como hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, angioedema y hepatotoxicidad, fueron consistentes con la experiencia previa del uso del fármaco en adultos y mostraron frecuencias muy similares entre los grupos de sacubitrilo/valsartán y enalapril. No hubo casos relevantes relacionados con toxicidad embriofetal o letalidad, interacción estatina-fármaco, deterioro cognitivo, toxicidad neonatal o infantil a través de la exposición a la leche materna, anafilaxia o neoplasia maligna.

Además, la evaluación adicional de los datos post-comercialización, con fecha de corte a 31 de enero de 2022, no reveló nuevas señales de seguridad y/o cambios sustanciales en el perfil de seguridad de sacubitrilo/valsartán en adultos.

Valoración del beneficio clínico

Sacubitrilo/valsartán ha sido autorizado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la IC crónica sintomática con DSVI a partir de la extrapolación de los datos en adultos con IC-FER (estudio PARADIGM-HF) a niños, así como del estudio PANORAMA-HF en la población pediátrica.

En primer lugar, se demostró adecuadamente la similitud de la enfermedad, una exposición similar del fármaco y una exposición-respuesta similar entre la población adulta y la pediátrica, así como que el NT-proBNP podía considerarse un biomarcador puente para extrapolar los resultados del estudio PARADIGM-HF en adultos a niños y adolescentes.

En cuanto al estudio principal, el resultado de la variable de rango global fue numéricamente favorable para la combinación de sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril, pero esta diferencia no alcanzó la significación estadística. El estudio tampoco cumplió con sus objetivos secundarios, es decir, la demostración de la superioridad del sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril en los criterios de valoración secundarios relevantes de tiempo hasta el evento de categoría 1 o categoría 2, el cambio de clase funcional NYHA/Ross desde el inicio y la impresión global del cambio de gravedad desde el inicio, pero sí se observaron mejoras clínicamente significativas con ambos tratamientos. Estos resultados son muy relevantes, especialmente teniendo en cuenta que la IC pediátrica es una enfermedad progresiva sin tratamiento y asociada a una elevada morbimortalidad.

Respecto a la seguridad, el perfil de sacubitrilo/valsartán en pacientes pediátricos fue consistente con el perfil bien establecido en adultos con esta patología. No se observó ninguna señal de seguridad nueva en la población pediátrica en el estudio PANORAMA-HF y las RA en pacientes pediátricos coincidieron en general con las ya identificadas en adultos.

El hecho de que solo se incluyeran a 9 pacientes con edad de 1 año o menos, hace que no exista información suficiente sobre la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en esta subpoblación. Debido a la falta de datos, la indicación de sacubitrilo/valsartán se ha limitado para pacientes a partir de 1 año de edad (10, 12).

En conjunto, la exposición-respuesta similar entre niños y adultos, y las importantes reducciones de NT-proBNP, predictoras de resultados clínicos favorables, junto con las mejoras sintomáticas y funcionales con respecto al valor basal observadas en los pacientes pediátricos con IC en el estudio PANORAMA-HF, fueron la base para inferir los beneficios clínicos de sacubitrilo/valsartán en adultos a la población pediátrica con IC.

Discusión

Esta extensión de indicación para el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes pediátricos con IC se basó en una extrapolación de los resultados en pacientes adultos con IC-FER del estudio PARADIGM-HF a la población pediátrica

utilizando los principios establecidos en la guía ICH E11A, así como en los datos de eficacia y seguridad generados a partir del estudio PANORAMA-HF. En el estudio en adultos, sacubitrilo/valsartán, en comparación con enalapril, redujo la variable compuesta de riesgo de muerte CV o primera hospitalización por IC en un 20% (HR 0,80; $p < 0,001$); redujo el riesgo de muerte CV en un 20% (HR 0,80, $p < 0,001$); así como el riesgo de primera hospitalización por IC en un 21% (HR 0,79, $p < 0,001$).

En relación a la extrapolación, el solicitante demostró adecuadamente la similitud de la enfermedad, una exposición similar del fármaco (exposición) y una exposición-respuesta similar (disminución del NT-proBNP) entre la población adulta y la pediátrica. Además, el solicitante demostró que se cumplían los criterios de Prentice (con suficiente solidez) y que el NT-proBNP podía considerarse un biomarcador puente para extrapolar los resultados del estudio PARADIGM-HF a la población pediátrica, ya que, al igual que en adultos, la reducción del NT-proBNP predice el beneficio clínico del tratamiento con sacubitrilo/valsartán (incluida la reducción de muertes y hospitalizaciones por IC).

En cuanto al estudio principal en niños y adolescentes, PANORAMA-HF, a pesar de que el resultado de la variable de rango global fue numéricamente favorable para la combinación de sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril, esta diferencia no alcanzó la significación estadística. Los análisis primarios fueron consistentes en todos los subgrupos de edad, género, región, raza y periodo afectado por COVID-19 analizados, así como en los análisis de sensibilidad de la variable primaria, incluidos los análisis por protocolo. Por lo tanto, el estudio no cumplió con su objetivo principal de demostrar la superioridad del sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril, y no se pudo comprobar la no inferioridad de la combinación debido a la falta de márgenes de no inferioridad establecidos para la variable primaria de rango global. A pesar de que los resultados apuntan a que sacubitrilo/valsartán y enalapril tienen un efecto similar, el verdadero beneficio de la combinación en comparación con placebo sigue siendo desconocido, ya que no se ha investigado la eficacia de enalapril vs. placebo sobre variables duras en la población pediátrica con IC. En este contexto, los resultados que comparan los cambios intra-sujeto desde el momento basal hasta el tratamiento son secundarios y exploratorios. No obstante, sugieren un efecto beneficioso del sacubitrilo/valsartán sobre el cambio de clase funcional NYHA/Ross, el cambio de la impresión global de gravedad (PGIS) del paciente y el cambio en la calidad de vida pediátrica, así como la disminución del NT-proBNP con el tiempo. En definitiva, los resultados del estudio principal, junto con la extrapolación de los datos de eficacia de la población adulta (donde se ha establecido la eficacia de sacubitrilo/valsartán vs. enalapril), a la población pediátrica con IC con fisiopatología similar, apoyan que el tratamiento con esta combinación podría mejorar la gravedad de la enfermedad, los síntomas y la calidad de vida en pacientes pediátricos con IC debida a DSVI.

En relación a la seguridad, el perfil de sacubitrilo/valsartán en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 1 mes y <18 años con IC coincide en general con el perfil de seguridad bien establecido en adultos con esta patología. No se observó ninguna señal de seguridad nueva en la población pediátrica en el estudio PANORAMA-HF y las RA en pacientes pediátricos coincidieron en general con las ya identificadas en adultos. En cuanto a las RA de especial interés, únicamente la hepatotoxicidad tuvo una mayor incidencia en la población pediátrica. Además, no se observaron indicios de toxicidad o letalidad embrionofetal ni efectos relacionados con el crecimiento en los pacientes pediátricos tratados con sacubitrilo/valsartán. No obstante, la duración del estudio podría no ser suficiente para evidenciar cambios a largo plazo en el crecimiento. En general, el perfil de seguridad observado en el estudio PANORAMA-HF fue consistente en todos los grupos de edad, que abarcaba niños de 1 mes a <18 años de edad. Sin embargo, como solo había 9 pacientes con edad de 1 año o menos, no existe información suficiente sobre la seguridad de sacubitrilo/valsartán en esta subpoblación.

Debido a la falta de ensayos clínicos de suficiente tamaño, prospectivos y aleatorizados en poblaciones pediátricas con IC, las recomendaciones para el manejo de la IC pediátrica se extrapolan principalmente de los datos recogidos en los ensayos clínicos realizados en población adulta, en los que se hacen recomendaciones diferentes para la IC pediátrica con FE reducida (IC sistólica) frente a la FE conservada (IC diastólica). Los IECAs, mayoritariamente el enalapril, se

consideran como primera opción de tratamiento, a los que se unen los BB, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y ARAs en pacientes con IC debida a DSVI (2). Por tanto, no había, hasta la fecha de aprobación de sacubitrilo/valsartán, ningún medicamento con indicación autorizada para niños y adolescentes, haciendo que su uso fuera *off-label*. Esto se debe, fundamentalmente, a las dificultades de llevar a cabo estudios en los pacientes pediátricos con IC. Existen ejemplos de ensayos CV en niños y adolescentes que se han iniciado pero que finalmente no han llegado a completarse, como el estudio *Paediatric Heart Network*, que tenía como objetivo estudiar la eficacia de enalapril vs. placebo en niños con regurgitación mitral tras la reparación de una comunicación interauricular. Este ensayo tuvo que interrumpirse finalmente debido a que únicamente se pudo reclutar a 5 de los 349 pacientes seleccionados durante un periodo de 17 meses (14). Se han llevado a cabo otros estudios pequeños, unicéntricos y abiertos en niños con IC causada por DSVI, en los que la eficacia del tratamiento en variables duras como la mortalidad se ha estudiado de forma limitada (15, 16). Debido a la ausencia de estudios controlados y aleatorizados, tampoco existían, hasta el momento de la autorización de sacubitrilo/valsartán en la población pediátrica, formulaciones apropiadas para estos pacientes.

Teniendo en cuenta la elevada morbimortalidad asociada a la IC pediátrica, y la importante necesidad médica de tratamientos eficaces bien estudiados y con una seguridad aceptable en esta población, la combinación de sacubitrilo/valsartán es una alternativa de tratamiento (la primera con indicación autorizada para la población pediátrica) para la IC crónica sintomática con DSVI. Sacubitrilo/valsartán podría ser de especial utilidad en aquellos pacientes pediátricos para los que los IECA estén contraindicados, no sean tolerados o bien que presenten un mal control de la enfermedad pese al tratamiento con IECAs. En pacientes pediátricos, a diferencia de en adultos, no se ha demostrado una reducción en eventos CV con la combinación de sacubitrilo/valsartán. Además, la mayoría de pacientes del estudio PANORAMA-HF (91,5%) habían recibido previamente tratamiento con IECAs. Por último, en el estudio PANORAMA-HF se excluyeron a los pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR), cardiopatías congénitas complejas con ventrículo único funcional o ventrículo derecho sistémico. En estos grupos de pacientes se desconoce por tanto la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán.

Es importante mencionar el desarrollo de una nueva forma farmacéutica para la combinación de sacubitrilo/valsartán, gránulos recubiertos con película, utilizada en el estudio pediátrico PANORAMA-HF para los niños con un peso inferior a 40 kg. Esta formulación aporta un beneficio tanto en precisión como en comodidad de dosificación de este medicamento en niños pequeños o en aquellos que son incapaces de tragar los comprimidos.

Conclusión

La combinación de sacubitrilo/valsartán ha sido autorizada para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la IC crónica sintomática con DSVI.

El estudio PANORAMA-HF no demostró la superioridad de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril en cuanto a la variable primaria. Los análisis de variables secundarias y exploratorias demostraron que tanto el tratamiento con sacubitrilo/valsartán como con enalapril produjeron mejoras clínicamente relevantes en la clase funcional NYHA/Ross, la evaluación PGIS y la calidad de vida informada por los pacientes y los padres durante 52 semanas. En la misma línea, la administración de sacubitrilo/valsartán y enalapril se tradujo en un importante descenso del NT-proBNP a lo largo del tiempo con un efecto similar de ambos fármacos. Por lo tanto, no existe evidencia de que sacubitrilo/valsartán sea superior a enalapril en el tratamiento de la IC crónica sintomática con DSVI. Ambos tratamientos parecen retrasar la progresión de la enfermedad y provocar una mejoría potencial en el desenlace clínico de estos pacientes a largo plazo, especialmente considerando que la IC pediátrica tiene una naturaleza progresiva sin tratamiento.

Hasta el momento de la autorización de sacubitrilo/valsartán, no existían terapias aprobadas en la UE para el tratamiento de la IC pediátrica, ni formulaciones apropiadas para estos pacientes. Las recomendaciones médicas actuales se basan principalmente en datos de estudios realizados en adultos. No obstante, es preciso tener en cuenta

que, en comparación con los adultos, las manifestaciones de la IC son diversas en la población pediátrica, y que existe una variabilidad dependiente de la edad en la FD y FC de los medicamentos desde el nacimiento hasta la adolescencia. Asimismo, la etiología de la IC en la población pediátrica difiere de la de los adultos; mientras que la isquemia es la causa más frecuente en los adultos, las cardiopatías congénitas seguidas de las miocardiopatías son las causas más frecuentes de IC en el grupo de edad pediátrica, lo que evidencia la necesidad de realizar estudios específicos en esta población.

Con los resultados disponibles hasta el momento, y por experiencia de uso de enalapril, la combinación de sacubitrilo/valsartán es una opción de tratamiento para niños y adolescentes a partir de un año de edad con IC crónica sintomática (clase funcional II-III de la NYHA/Ross) debida a DSVI con FEVI $\leq 45\%$ o fracción de acortamiento $\leq 22,5\%$ en aquellos pacientes que presenten un mal control de la enfermedad a pesar del tratamiento con IECAs o donde éstos estén contraindicados o no sean bien tolerados. En el caso de iniciar tratamiento con sacubitrilo/valsartán, se debe suspender el IECA al menos 36 horas antes, así como el ARA-II, manteniendo el resto de la medicación.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Cardioalianza han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Sacubitrilo/valsartán (Entresto®, Ne parvis®)	Enalapril
Presentación	Vía oral: comprimidos recubiertos con película 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg y granulado en cápsulas para abrir: 6 mg/6 mg y 15 mg/16 mg.	Vía oral: comprimidos 5 mg, 10 mg, 20 mg.
Posología	<p>Dosis variables en función del peso del paciente.</p> <p>Se debe tomar la dosis recomendada vía oral y dos veces al día. Se debe aumentar la dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a la dosis objetivo, en función de la tolerancia del paciente.</p> <p>Los comprimidos recubiertos con película de Entresto no son adecuados para niños con un peso inferior a 40 kg. Para estos pacientes está disponible el granulado en cápsulas para abrir.</p>	<p>Posología en adultos: La dosis inicial de enalapril es de 2,5 mg y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si no se produce hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con enalapril, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta la dosis de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente.</p> <p>Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas.</p>
Indicación aprobada en FT o no	Sí: Indicado en niños y adolescentes a partir de un año de edad para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda (ver sección 5.1).	No: Indicación solo en adultos: Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.
Efectos adversos	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia. Se notificó angioedema en pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán.	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareos, visión borrosa, tos, náuseas y astenia.

Tabla 2. Características demográficas y basales de sacubitrilo/valsartán vs. enalapril.

Parámetro	Sacubitrilo/valsartán (N=187)	Enalapril (N=188)
Edad media (años, DE)	8 (5,47)	8,26 (5,72)
Sexo (n, %)		
Hombres	89 (47,59)	93 (49,47)
Mujeres	98 (52,41)	95 (50,53)
Raza (n, %)		
Blanca	87 (46,52)	93 (49,47)
Negra o afroamericana	23 (12,30)	25 (13,30)
Asiática	57 (30,48)	45 (23,94)
India americana o nativos de Alaska	3 (1,60)	2 (1,06)
Desconocido	8 (4,28)	6 (3,19)
Otra	9 (4,81)	17 (9,04)
Etiología primaria de la IC (n, %)		
Isquémica	9 (4,81)	7 (3,72)
Miocarditis	20 (10,70)	28 (14,89)
Trastorno neuromuscular	8 (4,28)	5 (2,66)
Adquirido/quimioterapia	8 (4,28)	5 (2,66)
No compactación del VI	19 (10,16)	19 (10,11)
Trastorno mitocondrial	2 (1,07)	0
Cardiomiopatía	116 (62,03)	122 (64,89)
Malformación congénita cardíaca	21 (11,23)	29 (15,43)
Familiar/genética	29 (15,51)	30 (15,96)
Errores innatos del metabolismo	3 (1,60)	1 (0,53)
Idiopática	64 (34,22)	62 (32,98)
Otra	7 (3,74)	
Hospitalización por IC previa (n, %)		
Sí	130 (69,52)	127 (67,55)
No	57 (30,48)	61 (32,45)
En lista para trasplante cardíaco (n, %)		
Sí	9 (4,81)	5 (2,66)

No	178 (95,19)	183 (97,34)
Clasificación NYHA/Ross basal (n, %)		
Clase I	25 (13,37)	34 (18,09)
Clase II	135 (72,19)	125 (66,49)
Clase III	27 (14,44)	27 (14,36)
Clase IV	0	2 (1,06)
DE = desviación estándar; IC = insuficiencia cardiaca; VI= ventrículo izquierdo.		

Referencias

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3):352-380.
2. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(9):888-909.
3. Rossano JW, Singh TP, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second pediatric heart transplantation report - 2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(10):1028-1041.
4. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303-312.
5. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail.* 2012;18(6):459-70.
6. Shaddy, R.E., George, A.T., Jaecklin, T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2028; 39, 415-436.
7. Hassan ES, Ahmad SA, Mohamad IL, Ahmad FA. The value of modified Ross score in the evaluation of children with severe lower respiratory tract infection admitted to the pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2023;182(2):741-747.
8. European Medicines Agency. Report on the Expert Group Meeting of Paediatric Heart Failure, London 29 November 2010. Clinical trials in Paediatric Heart Failure. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/report-expert-group-meeting-paediatric-heart-failure-london-29-november-2010_en.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
9. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Entresto (sacubitril/valsartan) (EMA/172209/2023). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/entresto-h-c-4062-x-0044/g-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
10. Ficha técnica de Entresto (sacubitrilo/valsartan). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
11. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Neparvis (sacubitril/valsartan) (EMA/172237/2023). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/neparvis-h-c-4343-x-0042-epar-assessment-report-extension_en.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
12. Ficha técnica de Neparvis (sacubitrilo/valsartan). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neparvis-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
13. ICH. European Medicines Agency. ICH guideline E11A on pediatric extrapolation - Scientific guideline. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-2b_en.pdf [Última consulta: 03/07/2023].
14. Li JS, Colan SD, Sleeper LA, Newburger JW, Pemberton VL, Atz AM, et al. Lessons learned from a pediatric clinical trial: the Pediatric Heart Network angiotensin-converting enzyme inhibition in mitral regurgitation study. *Am Heart J.* 2011;161(2):233-40.
15. Lewis, A.B., Chabot, M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 1993; 14, 9-12.
16. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 15;45(6):855-7.