



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ENTRESTO/V1/27102016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2016<sup>†</sup>

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que resulta de una alteración estructural cardiaca o funcional del llenado o eyección ventricular. La IC es una enfermedad progresiva que se caracteriza por el aumento de los síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, mala calidad de vida y una alta tasa de mortalidad. En Europa, aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios son debidos a IC (1). Aproximadamente el 40% de los pacientes con IC ingresados en el hospital son readmitidos o fallecen en el plazo de 1 año, y casi el 50% de los pacientes con IC mueren dentro de los 4 años tras el diagnóstico (2).

El tratamiento farmacológico recomendado para la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) incluye a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), administrados en combinación con beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona (AA); también llamados antagonistas de mineralocorticoides) en función de la tolerabilidad por el paciente (3). Los IECA y los beta-bloqueantes han mostrado reducir la tasa de mortalidad en un 10-20% en comparación con el placebo en varios ensayos clínicos que incluyen diferentes tipos de pacientes con IC-FER (4). Por el contrario, la evidencia de un beneficio en la mortalidad con el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) en la IC es inconsistente y se considera menos robusta (5), y su recomendación se limita a los pacientes que sean intolerantes a los IECA. Por su parte los antagonistas de la aldosterona han mostrado reducir mortalidad total (25-30%) en pacientes con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 35\%$ , sintomáticos (NYHA clase II-IV) que ya estaban con el tratamiento farmacológico recomendado (5). Con el tratamiento actual, las tasas de mortalidad y morbilidad por IC siguen siendo altas (3). Por lo tanto, hay una necesidad médica no satisfecha de nuevas terapias para el tratamiento de la IC que puedan proporcionar una mayor reducción de la mortalidad, morbilidad y la mejora en la calidad de vida.

Las terapias farmacológicas actuales para la IC se centran principalmente en el bloqueo de los efectos perjudiciales de la activación neurohormonal a largo plazo (IECA, ARA II, beta-bloqueantes y los AA) dejando aparte otras posibles dianas, tales como la potenciación del sistema de péptidos natriuréticos (PN) y otros sistemas vasodilatadores endógenos. La inhibición de la neprilisina aumenta la actividad de los PN y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos compensatorios favorables a largo plazo, pero por otra parte también conduce a un

aumento de la angiotensina II, que es un mediador importante de desarrollo y progresión de la IC. Por lo tanto, el efecto potencialmente beneficioso de la inhibición de la neprilisina sólo se puede aprovechar si se inhibe el SRAA de forma simultánea. Un compuesto previo, el omapatrilato (inhibidor dual de la ECA y la neprilisina) no fue más eficaz que un IECA en monoterapia para reducir el riesgo de muerte y hospitalización por IC, probablemente porque su efecto inhibitor no se mantenía durante todo el intervalo de administración (6), y además se asoció con una mayor incidencia de angioedema grave (7).

## SACUBITRILLO/VALSARTÁN (ENTRESTO®)

Sacubitrilo/valsartán (Entresto®) 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 pacientes adultos para el tratamiento de la IC-FER sintomática (8-10).

El medicamento se presenta en la forma de comprimidos recubiertos con película con 3 tamaños de dosis de sacubitrilo/valsartán (SAC/VAL): 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg; y 97 mg/103 mg [referidos en diversas publicaciones como 50, 100 o 200 mg de LCZ696 (nombre previo de la combinación durante la fase de desarrollo clínico), respectivamente] (10). El valsartán que contiene este medicamento es más biodisponible que el valsartán en otras formulaciones en comprimidos, por lo que los 26 mg, 51 mg y 103 mg del valsartán contenido en los 3 diferentes tamaños de dosis de Entresto® equivalen a 40 mg, 80 mg y 160 mg, respectivamente, del valsartán presente en otras formulaciones.

SAC/VAL se administra por vía oral dos veces al día, siendo necesario titular la dosis del fármaco según las recomendaciones posológicas incluidas en la Ficha Técnica (8), teniendo en cuenta diversos factores (las dosis previas utilizadas de IECA/ARA-II, las cifras de presión arterial sistólica, y la presencia o no de insuficiencia renal o hepática moderadas) (8). SAC/VAL no se debe administrar de forma conjunta con un inhibidor de la ECA o un ARA II, sino como sustitución. Debido al riesgo potencial de angioedema cuando se usa de manera concomitante con un IECA, el tratamiento con SAC/VAL no se debe iniciar hasta al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA (8).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con PAS  $< 100$  mmHg o con niveles de potasio sérico  $> 5,4$  mmol/l (8)<sup>8</sup>. El medicamento está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, uso concomitante con IECA, antecedentes conocidos de angioedema relacionado con el tratamiento con IECA o ARA-II, angioedema hereditario o idiopático, insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar, colestasis segundo y tercer trimestre del embarazo (8). No se recomienda la combinación de SAC/VAL junto con inhibidores directos de la renina como aliskireno. La combinación de SAC/VAL con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o en pacientes con insuficiencia renal [tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>] (8).

## 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 (8,9).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de septiembre de 2016

Los beneficios cardiovasculares complementarios de SAC/VAL 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 (8,9).

## Eficacia

### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF fue un ensayo multinacional, doble ciego, aleatorizado, comparativo entre SAC/VAL y enalapril realizado en pacientes adultos con IC crónica que previamente estaban en tratamiento con IECA o ARA II (equivalentes al menos a 10 mg diarios de enalapril) y con betabloqueantes (excepto contraindicación). Se recomendaba a los investigadores incluir pacientes que, además de IECA o ARA y beta bloqueantes, también estuvieran siendo tratados con un AA. El paciente debía estar sintomático [clasificación II-IV de la "New York Heart Association" (NYHA)] y tener una fracción de eyección reducida [fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , modificada posteriormente a  $\leq 35\%$ ]. También se requería unos niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP)  $\geq 150$  pg/ml [o de fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)  $\geq 600$  pg/ml] si el paciente no había sido hospitalizado por IC en el último año, o un BNP  $\geq 100$  pg/ml (o NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml) si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año. Hubo un total de 23 criterios de exclusión (10). De entre ellos, destacan la historia conocida de angioedema, IC aguda descompensada actual, hipotensión sintomática y/o una presión arterial sistólica  $< 100$  mm de Hg en la visita 1 (selección) o  $< 95$  mmHg en la visita 3 o en Visita 5 (aleatorización), insuficiencia renal o insuficiencia hepática grave.

La variable principal combinada fue la muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC (8-10).

El ensayo tenía 3 fases: cribado, pre-aleatorización y fase doble ciego. En la fase de cribado se descartaron al 42% de los pacientes candidatos a inclusión (7.534 de 18.071). De los pacientes descartados, el 62% (n=4.661) lo fue debido a presentar niveles bajos de péptidos natriuréticos (9). En la fase pre-aleatorización, previa a la participación en el ensayo, los pacientes (n=10.513) recibieron tratamiento con enalapril 10 mg dos veces al día durante unas 2 semanas, seguido de un tratamiento simple ciego durante aproximadamente 1 mes con SAC/VAL, comenzando con 100 mg dos veces al día y aumentando hasta 200 mg dos veces al día. En total, un 20% de pacientes (2.071 de 10.513) no superaron la fase de pre-aleatorización, principalmente por efectos adversos (disfunción renal, hiperpotasemia, hipotensión, etc.) (ver también apartado de seguridad) (10).

Los pacientes que superaron la fase de pre-aleatorización (n=8.442), fueron aleatorizados a un periodo doble ciego del ensayo durante el cual recibieron SAC/VAL 200 mg o enalapril 10 mg dos veces al día. El ensayo se finalizó de forma anticipada de acuerdo con las premisas iniciales al alcanzar SAC/VAL el límite de beneficio establecido en el tercer análisis intermedio, tras una mediana de seguimiento de 27 meses (8,9). Un total de 8.399 pacientes (SAC/VAL: 4.187; enalapril: 4.212) fueron evaluables para eficacia (Tabla 1).

La edad media de la población del ensayo fue de 64 años, un 51% tenía  $< 65$  años y un 19% tenía 75 años o más, con predominio de varones (78%). En el momento de la aleatorización, el 70% de los pacientes tenían IC de grado II de la NYHA, el 24% de grado III y el 0,7% de grado IV. La media de la FEVI fue de un 29% y hubo 963 (11,4 %) pacientes con una FEVI basal  $> 35$  % y  $\leq 40$  %. El 14,8% de

los pacientes portaban un desfibrilador/cardioversor implantable (DAI) y el 7% tenían un marcapasos para resincronización cardiaca (TRC) (estimulación eléctrica biventricular). Un 94 % recibían betabloqueantes y un 58% AA (9).

En el grupo SAC/VAL, el 76% de los pacientes estaba recibiendo la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día al final del ensayo. La dosis media diaria de los pacientes en la última visita del estudio fue de 375 mg. En el grupo enalapril, el 75% de los pacientes estaba recibiendo la dosis objetivo de 10 mg dos veces al día al final del ensayo. La dosis media diaria de los pacientes en la última visita del estudio fue de 18,9 mg.

### Variable principal

SAC/VAL fue superior a enalapril, reduciendo el riesgo absoluto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 4,7% (21,8% vs 26,5%) (Tabla 1), con un número necesario para tratar (NNT) de 21 (IC95%: 15 a 31). Este efecto se observó al inicio y se mantuvo a lo largo de la duración del ensayo.

**Tabla 1: Variable principal, componentes y mortalidad por cualquier causa (mediana de seguimiento de 27 meses)**

	SAC/VAL N=4.187 <sup>‡</sup> n (%)	Enalapril N=4.212 <sup>‡</sup> n (%)	HR (IC 95%)	Valor p ***
Variable principal combinada (muerte CV u hospitalización por IC)*	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73 a 0,87)	0,0000002
<b>Componentes individuales de la variable principal combinada</b>				
Muerte cardiovascular**	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71 a 0,89)	0,00004
Primera hospitalización por insuficiencia cardiaca	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71, 0,89)	0,00004
<b>Variable de valoración secundaria</b>				
Mortalidad por cualquier causa	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76 a 0,93)	0,0005

\*La variable principal se definió como el tiempo hasta el primer evento de muerte CV u hospitalización por IC

\*\*La muerte CV incluye todos los pacientes que fallecieron hasta la fecha de corte, independientemente de que hubiera hospitalización previa

\*\*\*Valor p en la prueba unilateral

<sup>‡</sup> Grupo completo de análisis

Ambos componentes de la variable principal contribuyeron a la reducción del riesgo. En comparación con enalapril, el NNT con SAC/VAL fue de 32 para prevenir una muerte CV adicional y de 36 para prevenir una hospitalización adicional por IC (9). Dentro de las muertes cardiovasculares, los tipos más frecuentes fueron la muerte súbita y los fallos de bomba, siendo la reducción del riesgo similar a la observada para las muertes cardiovasculares totales.

La reducción del riesgo para la variable principal se observó de manera consistente en los subgrupos incluyendo: sexo, edad, raza, geografía, fracción de eyección, función renal, antecedentes de diabetes o hipertensión, tratamiento previo para la IC y fibrilación auricular. No obstante, en el análisis de subgrupos hubo interacción significativa dependiendo de la clase funcional (CF) basal, observándose mayor efecto en la variable principal en los pacientes menos graves (en CF I/II) en comparación con los más graves (NYHA III/IV) (p = 0,03) (9).

### Variables secundarias:

#### *Mortalidad por cualquier causa:*

SAC/VAL mejoró la supervivencia global, con una reducción absoluta de un 2,8% frente a enalapril (17% vs 19,8%), que alcanzó significación estadística (Tabla 1).

#### *Otras variables secundarias:*

Los pacientes en el grupo de SAC/VAL presentaron un menor empeoramiento en el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCQC: medición de síntomas de IC y limitación física) que los asignados a enalapril (9,10), aunque el valor de p obtenido fue superior al prefijado en el protocolo para obtener significación estadística ajustado por multiplicidad (9). Más pacientes asignados a SAC/VAL presentaron mejora en la CF en comparación con los asignados a enalapril (9,11). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el tiempo hasta la aparición de fibrilación auricular ni en el tiempo hasta el deterioro de la función renal (9). Los resultados de calidad de vida (medida por el cuestionario EQ-5D) (9,11) se consideraron de relevancia limitada debido a su carácter exploratorio y diversos problemas relacionados con la imputación de los datos, a la manera en que se utilizó el cuestionario y a diferencias basales entre los grupos de tratamiento (9,12).

### **Seguridad**

#### PARADIGM-HF

Se evaluó la seguridad de SAC/VAL en comparación con enalapril en el 47% de los 18.071 pacientes candidatos a inclusión que superaron la fase de cribado y los 2 periodos secuenciales pre-aleatorización con enalapril y SAC/VAL.

#### Periodo pre-aleatorización:

De los 10.513 pacientes que iniciaron el periodo de pre-aleatorización con enalapril (mediana: 15 días), 1.102 pacientes (10,5%) discontinuaron de manera permanente, el 5,6% por una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes en este periodo fueron disfunción renal (1,7%), hiperpotasemia (1,7%) e hipotensión (1,4%). Durante el periodo pre-aleatorización con SAC/VAL (mediana: 29 días), un 10,4% adicional de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes en este periodo fueron disfunción renal (1,8%), hipotensión (1,7%) e hiperpotasemia (1,3%) (8,9).

#### Fase doble-ciego:

Los pacientes evaluables en el grupo SAC/VAL (n=4.187) recibieron tratamiento durante una media de 24 meses, y 3.271 pacientes fueron tratados durante más de un año. Debido a la discontinuación durante los periodos secuenciales, las reacciones adversas esperadas en la práctica clínica podrían ser mayores que las tasas de reacciones adversas notificadas en el estudio pivotal (8-10).

Las reacciones adversas más destacadas durante el tratamiento con SAC/VAL en el periodo doble ciego fueron hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal y angioedema. La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa en el periodo doble ciego del ensayo PARADIGM-HF ocurrió en 450 pacientes tratados con SAC/VAL (10,7%) y en 516 pacientes tratados con enalapril (12,2%) (8). A continuación se mencionan las reacciones adversas más relevantes por grupo de tratamiento:

*Angioedema:* en PARADIGM-HF, se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con SAC/VAL, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril. Se observó una mayor incidencia de angioedema en pacientes negros tratados con SAC/VAL (2,4%) y enalapril (0,5%) (8).

*Hiperpotasemia y potasio sérico:* en PARADIGM-HF, se notificaron hiperpotasemia y concentraciones de potasio sérico >5,4 mmol/l en 11,6% y 19,7% de los pacientes tratados con SAC/VAL y 14,0% y 21,1% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente (8).

*Presión arterial:* en PARADIGM-HF, se notificaron hipotensión y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales de >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con SAC/VAL comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente (8). La hipotensión fue notificada más frecuentemente en pacientes con edad ≥65 años, enfermedad renal, PAS basal por debajo de la mediana, pacientes sin tratamiento concomitante con AA y pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (9).

*Insuficiencia renal:* en PARADIGM-HF, se notificó insuficiencia renal en un 10,1% de los pacientes tratados con SAC/VAL y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril (8).

#### Otros datos de seguridad

*TITRATION* fue un estudio de seguridad y tolerabilidad de 12 semanas en 540 pacientes con IC crónica (clasificación II-IV de NYHA) y disfunción sistólica (FEVI ≤35%). Los pacientes recibieron una dosis inicial de SAC/VAL 50 mg dos veces al día y se les aumentó la dosis a 100 mg dos veces al día y posteriormente a la dosis objetivo de 200 mg dos veces al día en un plazo de 3 o 6 semanas. Fueron capaces de alcanzar y mantener SAC/VAL 200 mg más pacientes en el estrato de inhibición baja del SRAA cuando se aumentó la dosis durante 6 semanas (84,8%) que cuando se aumentó durante 3 semanas (73,6%). En total, el 76% de los pacientes completaron y mantuvieron la dosis objetivo de SAC/VAL 200 mg dos veces al día sin ninguna interrupción o reducción de dosis durante 12 semanas (8,9).

*Población pediátrica:* la Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la IC (8,9).

*Plan de gestión de riesgos:* varios riesgos identificados y potenciales necesitan ser evaluados post-autorización, y se han incluido en el plan de gestión de riesgos (RMP). Éstos incluyen: angioedema, hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, efectos sobre la función cognitiva e interacciones medicamentosas con estatinas,<sup>9</sup> si bien no se observó ninguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administró de forma conjunta con simvastatina.<sup>8</sup> Con respecto al deterioro cognitivo, se ha considerado un riesgo potencial debido a que sacubitrilo inhibió la neprilisina en el líquido cefalorraquídeo en estudios en animales, aumentando potencialmente la cantidad del subtipo 1-38 y 1-40 de sustancia beta-amiloide cerebral (9). Sacubitrilo aumentó la C<sub>max</sub> de atorvastatina y disminuyó la C<sub>max</sub> y AUC de furosemida en estudios farmacocinéticos, pero la relevancia clínica de estas interacciones es incierta (9).

### **DISCUSIÓN**

En el estudio PARADIGM-HF se incluyeron pacientes sintomáticos con IC-FER que recibían tratamiento optimizado para IC (IECA o ARA II, beta bloqueantes y un 58% además recibía AA) (8-10). SAC/VAL redujo significativamente en un 4,7% el riesgo absoluto de presentar hospitalización por empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular en comparación con enalapril. El beneficio del tratamiento con SAC/VAL se manifestó desde los primeros meses y se mantuvo durante todo el estudio para el criterio principal de valoración (9,10). SAC/VAL también redujo la mortalidad por

cualquier causa en un 2,8% frente a enalapril. SAC/VAL se asoció a mejoras modestas en la sintomatología, limitación física y clase funcional, y presentó un efecto sobre la calidad de vida difícil de interpretar debido a diversas limitaciones metodológicas (9,12). SAC/VAL no redujo significativamente el riesgo de aparición de fibrilación auricular o deterioro de la función renal en comparación con enalapril.

El beneficio de SAC/VAL en el estudio PARADIGM-HF fue generalmente consistente en la mayoría de subgrupos. No obstante, hubo interacción significativa dependiendo de la clase funcional (CF) basal, observándose el mayor efecto en la variable principal en los pacientes menos graves [en CF I (5%) / II (70%)] en comparación con los más graves (CF III/IV) ( $p=0,03$ ), aunque hubiese sido esperable un mayor efecto en los pacientes más graves, lo que cuestiona la plausibilidad biológica del hallazgo (9). Los resultados están limitados por el escaso tamaño de la muestra de pacientes con CF IV (menos del 1%). Por otra parte, la evaluación de la CF es relativamente subjetiva, y los pacientes pueden moverse entre una clase y otra (por ejemplo, de clase II a clase III, y viceversa) en periodos cortos de tiempo, dado que los síntomas cambian, lo que limita la aplicabilidad de esta distinción en la práctica clínica. De hecho, utilizando la CF de la fase de cribado en lugar de la del momento de la aleatorización, existen cambios en el punto estimado y una percepción diferente del efecto del tratamiento (13). Por lo tanto, no parece adecuado realizar una distinción según el efecto del tratamiento entre pacientes con CF II y III, que constituyen la gran mayoría de pacientes evaluados en el estudio PARADIGM-HF. Con respecto a los pacientes con IC-FER en CF IV, suelen ser pacientes en fase terminal de la IC, en los que imperan otro tipo de actitudes terapéuticas centradas en la mejora de la calidad de vida y no tanto en el aumento de la supervivencia, salvo aquellos pocos candidatos a trasplante cardiaco o implante de una asistencia ventricular. En esta fase, la norma suele ser un fallo cardiaco anterógrado, con tendencia a la hipotensión y al empeoramiento de la función renal, por lo que la mayor parte de los mismos van a presentar contraindicaciones al uso de SAC/VAL. El estudio PARADIGM-HF presenta diversas limitaciones e incertidumbres en cuanto a su interpretación, las cuales incluyen: 1) tamaño del efecto esperable en la práctica en relación a la parada prematura del estudio y a los abandonos en la fase de pre-inclusión; 2) dosis de enalapril utilizada; 3) uso limitado de terapias no farmacológicas; 4) abandonos antes del periodo doble ciego debido a intolerabilidad.

Con respecto al tamaño del efecto esperable en la práctica, el ensayo se interrumpió de forma anticipada por el Comité de Monitorización de Datos (CMD) (9,10). La preocupación aquí no es con la interrupción por el CMD, ya que los datos muestran claramente una reducción en el riesgo de hospitalizaciones y muertes, y por tanto la interrupción temprana por beneficio estuvo justificada. Más bien, la cuestión es si la magnitud del resultado es generalizable (14,15). Históricamente, cuando los ensayos se suspenden antes, tienden a representar una selección de resultados extremos y el efecto real es normalmente menor que el estimado (16). Asimismo, el diseño de estudio PARADIGM-AF incluyó una rigurosa fase de pre-aleatorización en la que se descartó para su inclusión a los pacientes que no podían tolerar el enalapril o el SAC/VAL (aproximadamente un 20%), principalmente por hipotensión o hiperpotasemia. Los análisis de sensibilidad realizados para explorar las consecuencias de la alta tasa de abandonos ( $\approx 20\%$ ) en la fase de pre-inclusión, sugerían que el tamaño del efecto en la variable principal podría disminuir de una reducción relativa del riesgo del 20% observada en el análisis original a valores del 15%-16% en dichos análisis de sensibilidad, aun manteniendo la significación estadística y clínica (9).

Otras cuestiones que se han planteado en relación con la interpretación de estudio PARADIGM-HF se refieren a la dosis de enalapril utilizada y tratamientos no farmacológicos concomitantes en relación a la práctica habitual. Por una parte, en el brazo de enalapril no se permitió la titulación hasta una dosis objetivo de 40 mg/día, que sí se había permitido en el estudio CONSENSUS con enalapril (17), aunque solo una minoría de pacientes en dicho estudio alcanzó la dosis de 40 mg/día, con una dosis media utilizada de 17 mg en el conjunto de pacientes. En este sentido, no puede descartarse que, a pesar de que las dosis medias de enalapril sean similares en ambos estudios (18,9 mg en el PARADIGM-HF y 17 mg en el estudio CONSENSUS), algunos pacientes puedan tolerar la dosis de 40 mg de enalapril y el efecto comparativo de SAC/VAL en dichos sujetos pueda ser menor que el obtenido en el estudio PARADIGM-HF. Por otra parte, a pesar de incluir una población con IC-FER, muy pocos de ellos habían sido tratados con un desfibrilador/cardioversor implantable (DAI) o con estimulación biventricular (14% y 7% respectivamente) (9,10), cuando en Europa se han publicado cifras de utilización de aproximadamente el doble (18). Estas tecnologías han demostrado reducir la muerte y discapacidad en los pacientes con IC-FER, y por lo tanto no se sabe si el acceso a ellos habría mitigado algunos de los beneficios del tratamiento (14). Aunque no hubo heterogeneidad significativa por regiones, el estudio no fue diseñado para calcular las diferencias en el efecto del tratamiento que pudiesen ser debidas a diferencias en los patrones de asistencia sanitaria y cuidado de los pacientes, los cuales son evidentes revisando la literatura (19).

Con respecto a seguridad, SAC/VAL presenta un menor riesgo de insuficiencia renal, hiperpotasemia y tos que enalapril, pero mayor riesgo de hipotensión y angioedema. Los beneficios clínicos en eficacia de la combinación SAC/VAL tienen, por tanto, que ser sopesados frente a su perfil de efectos adversos. La incertidumbre acerca de los datos de seguridad se ve además incrementada por la elevada proporción de pacientes que fueron excluidos en la fase de pre-aleatorización, como se ha comentado anteriormente. La principal preocupación e incertidumbre con respecto a seguridad es el riesgo de hipotensión con SAC/VAL ( $\approx 18\%$ ) y la limitada representación de pacientes ancianos en ensayos clínicos en comparación con la práctica diaria (solo el 19% de los pacientes en el estudio PARADIGM eran mayores de 75 años), dado que la hipotensión es más frecuente en esta población especial. El otro evento adverso importante es la tasa de casi el doble de angioedema con LCZ-696 en comparación con enalapril, lo cual puede ser debido a un aumento de los niveles de bradiquinina en el componente ARA II de la combinación. Finalmente, la sustancia beta-amiloide es también un sustrato para la neprilisina, y la inhibición puede bloquear la eliminación de este péptido implicado en la patogénesis y progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Con los datos actualmente disponibles, SAC/VAL se ha posicionado en la última revisión de la guía de la ESC (*European Society of Cardiology*) en un cuarto escalón de tratamiento en pacientes con IC-FER sintomática a pesar de tratamiento con dosis máximas toleradas de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia o contraindicación), beta-bloqueantes y AA (3). La última revisión de la guía de IC de la ESC define la IC-FER como aquella asociada a una FEVI  $<40\%$ , pero recomienda un punto de corte de FEVI  $\leq 35\%$  dentro del algoritmo para considerar el tratamiento con SAC/VAL. Asimismo, de acuerdo a los criterios de inclusión del estudio PARADIGM-HF (10) la guía revisada de IC la ESC (3) también considera aplicar el criterio de niveles plasmáticos elevados de BNP  $\geq 150$  pg/mL o de NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL (BNP  $\geq 100$  pg/mL o plasma NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL si ha habido hospitalización por IC en los últimos 12 meses) para considerar el tratamiento con SAC/VAL. Dichos biomarcadores se utilizaron en el estudio

PARADIGM-HF debido a su alto valor predictivo negativo y también a su valor pronóstico.

Existen diversos estudios en marcha con SAC/VAL, tales como el PARAGON-HF para evaluar la eficacia y seguridad de SAC/VAL en pacientes con IC crónica y FEVI preservada (>45%) (NCT01920711), el PIONEER-HF, para evaluar el inicio precoz del tratamiento con SAC/VAL tras una descompensación aguda (NCT02554890), y el EX-IMPROVE para evaluar el posible beneficio de la monitorización de los niveles de NT-proBNP. Con respecto a seguridad, es de esperar que de los estudios en curso y futuros, como el PARAGON-HF, se obtengan más datos referentes a las pruebas de función cognitiva. Dichos estudios ayudarán a complementar los datos disponibles y establecer con mayor precisión la posición de SAC/VAL en terapéutica.

En resumen, SAC/VAL ha mostrado un beneficio en morbilidad en pacientes con IC y fracción de eyección  $\leq 35\%$  que a pesar de estar con tratamiento óptimo recomendado presentan sintomatología de IC (grado II-III de la NYHA fundamentalmente, que fueron los más ampliamente representados en el estudio PARADIGM). La conclusión viene dada por dicho estudio pivotal que fue interrumpido por demostración prematura de beneficio. Aunque los resultados fueron lo suficientemente robustos como para merecer la autorización, es probable que en la vida real el efecto será menor que el obtenido en el estudio pivotal, debido al periodo de pre-aleatorización (de cribado de cumplimiento/tolerabilidad o fase "run-in"), la dosis de enalapril utilizado, déficits en el uso de DAI y estimulación biventricular durante el estudio, así como por la parada prematura del ensayo por el CMD. Asimismo, los beneficios esperables deben balancearse frente a los riesgos identificados (aumento de hipotensión, hiperpotasemia, angioedema) y potenciales, tales como los efectos cognitivos a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida ( $FEVI \leq 35\%$ ) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP (3,10) que presenten un mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II en combinación con betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos) a las dosis máximas toleradas, tras haber valorado que el mal control no es debido a incumplimiento terapéutico. En el caso de iniciar tratamiento con SAC/VAL, se debe suspender el IECA o el ARA-II, manteniendo el resto de la medicación. Es necesaria una dosificación escalonada de SAC/VAL (adecuado ajuste y titulación de la dosis de acuerdo a la ficha técnica autorizada) (8), y supervisada mediante el control de la presión arterial, potasio sérico y efectos adversos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras realizar un estudio farmacoeconómico y teniendo en cuenta que la introducción de este tratamiento supone un impacto presupuestario muy elevado, parece razonable utilizarlo solamente en los pacientes con una evidencia clara de beneficio clínico, que son los previamente identificados en la conclusión de este informe.*

## REFERENCIAS

1. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace*. 2011; 13(Suppl 2): ii13-7.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008; 29: 2388-442.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; pii: ehwl28.
4. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575-81.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic heart failure. SIGN publication no. 147. Edinburgh, March 2016. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN147.pdf> [acceso 11 julio 2016].
6. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002; 106: 920-6.
7. 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: 103-11.
8. Ficha Técnica autorizada de Entresto®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)
9. Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Entresto®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004062/WC500197538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf)
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371: 993-1004.
11. Swedberg K. Results of PARADIGM-HF: A closer look. Physician and patient reported outcomes. Disponible en: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Web/Congresses/Sides/Heart%20failure%202015/1732%20-%20Physician%20and%20patient%20reported%20outcomes%20-%20Karl%20SWEDBERG%20\(Goteborg,%20Sweden\).pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Web/Congresses/Sides/Heart%20failure%202015/1732%20-%20Physician%20and%20patient%20reported%20outcomes%20-%20Karl%20SWEDBERG%20(Goteborg,%20Sweden).pdf)
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction Entresto. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/documents/appraisal-consultation-document>



13. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Medical Review on Entresto (sacubitril/valsartan). Application number: 207620Orig1s000. Disponible en:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000MedR.pdf)
14. Krum H. Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF): paragon of a study or further investigation paramount? *Circulation*. 2015; 131: 11-2.
15. Califf RM. LCZ696: too good to be true? *Eur Heart J*. 2015; 36: 410-2.
16. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging Issues in Clinical Trial Design: Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 2886-98.
17. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-35.
18. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013; 15: 1173-84.
19. Ferreira JP, Girerd N, Rossignol P, Zannad F. Geographic differences in heart failure trials. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17: 893-905.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

#### José Manuel García Pinilla

Especialista en cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

### Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid.

### Comité de Medicamentos de Sacyl

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Confederación Española de Pacientes Cardiovasculares han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.