

SACUBITRILO / VALSARTÁN

Insuficiencia cardíaca

2017; (2)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-02><http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Sacubitrilo (DCI) / Valsartán (DCI)	C09DX Antagonistas de Angiotensina II, combinaciones
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Entresto® (Novartis Farmacéutica S.A.)	56 comprimidos: 97/103 mg; 49/51 mg; 24/26 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Octubre, 2016	Receta médica

PUNTOS CLAVE

- La asociación sacubitrilo/valsartán ha sido autorizada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr) en adultos.
- Además de las medias higiénico-dietéticas, el tratamiento farmacológico de elección de la IC-FEr es la combinación de IECA + betabloqueantes ± antagonistas de la aldosterona.
- En un único ensayo frente a enalapril (PARADIGM-HF), sacubitrilo/valsartán redujo la hospitalización por IC y la mortalidad cardiovascular y total en pacientes con IC-FEr (<35%) grado II-III, con péptidos natriuréticos elevados y sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con IECA+BB±AA; con resultados significativos y clínicamente relevantes.
- Sacubitrilo/valsartán se asoció a mayor riesgo de hipotensión, reducción de la presión sistólica y angioedema y a menor riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia que enalapril. Por el mecanismo de acción del sacubitrilo se asocia a riesgo potencial de deterioro cognitivo a largo plazo.
- Las limitaciones del ensayo, su interrupción prematura y la incertidumbre sobre la seguridad desaconsejan su uso generalizado, pero **sacubitrilo/valsartán puede aportar como opción de tratamiento alternativo a IECA(o ARA-II) en pacientes que cumplan los criterios de inclusión del ensayo PARADIGM-HF.**



APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS

**Sacubitrilo /
valsartán en
insuficiencia
cardíaca:
únicamente en
pacientes que
cumplan los
criterios del ensayo
PARADIGM-HF**

QUÉ ES

Sacubitrilo/valsartán (SA/VA) es una nueva asociación a dosis fijas de un inhibidor de la nepriliasina (SA) con un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), autorizada para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida (IC-FEr) (1-2). SA es un promedicamento cuyo metabolito activo aumenta la actividad de los péptidos natriuréticos y otros agentes vasoactivos, pero también aumenta los niveles de angiotensina II, cuyos efectos son inhibidos por VA (2,3). SA/VA se administra por vía oral dos veces al día y requiere dosificación escalonada en función de la presión arterial, potasio plasmático, función renal y hepática y dosis previas de IECA y ARA-II (1-3). No debe administrarse con IECA o ARA-II sino como alternativa a éstos, debiendo suspenderlos al menos 36 horas antes de iniciar SA/VA por el riesgo adicional de efectos adversos (1-3).

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

La insuficiencia cardíaca crónica (IC) es un trastorno discapacitante y mortal, que cursa con deterioro progresivo de la sintomatología, la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes; con episodios de descompensación aguda y hospitalizaciones recurrentes. Los IECA, betabloqueantes (BB) y antagonistas de la aldosterona (AA) han mostrado mejorar la sintomatología, la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio y reducir la tasa de hospitalización y la mortalidad en pacientes con IC-FEr sintomática (grado II-IV de la clasificación funcional de la NYHA); sin embargo, no hay evidencias consistentes del efecto sobre la mortalidad de los ARA-II, ni de otros tratamientos de la IC disponibles hasta ahora (2,4,5). En todos los pacientes con IC-FEr sintomática se recomiendan medidas higiénico-dietéticas y además, el tratamiento farmacológico de elección -salvo contraindicación o intolerancia- es la asociación de **IECA+BB±AA**. Los diuréticos se recomiendan en todos los pacientes con síntomas de congestión; mientras que los ARA-II se recomiendan como alternativa a los IECA cuando éstos producen tos intolerable. La ivabradina, digoxina y dinitrato de isosorbida+hidralazina se consideran tratamientos alternativos para casos específicos (2,4,5). [Ver algoritmo](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

SACUBITRIL / VALSARTÁN (SA / VA) FRENTE A SUS COMPARADORES EN IC-FER

Comparadores de referencia	ENALAPRIL
Eficacia	SA / VA superior (*)
Seguridad	No concluyente
Pauta	Similar
Coste	SA / VA más caro

IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; BB: betabloqueantes; AA: antagonistas de la aldosterona; CV: cardiovascular
 (*) ↓ hospitalización por IC y mortalidad CV y total en pacientes con IC-FER (<35%) grado II-III, con péptidos natriuréticos elevados y sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con IECA+BB±AA

EFICACIA

La eficacia de SA/VA se ha evaluado en el ensayo PARADIGM-HF (6) realizado en pacientes adultos (≈64 años) con IC-FER (inicialmente ≤40% y modificada a lo largo del estudio a ≤35%), grado II-IV de la NYHA (0,7% grado IV), con niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos y sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo con IECA(o ARA-II)+BB±AA. En la fase de cribado se excluyeron el 42% de los pacientes (por antecedentes de angioedema, IC aguda descompensada reciente, hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática grave, bajos niveles de péptidos natriuréticos, entre otros); y en la fase de pre-aleatorización abandonaron >20% por efectos adversos. La fase aleatoria doble-ciego se realizó en 8.442 pacientes (47% de los reclutados inicialmente) que recibieron SA/VA o enalapril, ambos asociados a BB±AA. El ensayo se interrumpió de forma prematura a los 3,5 años tras una mediana de 27 meses de seguimiento por los buenos resultados de SA/VA (ver tabla).

Principales resultados del estudio PARADIGM-HF:
SA/VA (97/103 mg/12h) vs enalapril (10 mg/12h)

	↓ Riesgo absoluto	HR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
V. primaria (hospitalización por IC o mortalidad CV)	4,7% (21,8% vs 26,5%)	0,80 (0,73 a 0,87)	0,0000002	21 (15 a 31)
Mortalidad CV	3,2% (13,3% vs 16,5%)	0,80 (0,71 a 0,89)	0,00004	31
Hospitalización por IC	2,8% (12,8% vs 15,6%)	0,79 (0,71 a 0,89)	0,00004	36
V. secundaria (mortalidad total)	2,8% (17,0% vs 19,8%)	0,84 (0,76 a 0,93)	0,0005	36

Fuente: 2,3,6

El efecto de SA/VA se mantuvo durante todo el ensayo y fue consistente en la mayoría de los subgrupos; pero no fue significativo en los pacientes más graves (NYHA III-IV) y en >75 años. Las mejoras fueron modestas en sintomatología, tolerancia al ejercicio y capacidad funcional de los pacientes; y el efecto sobre la calidad de vida es difícil de evaluar por las limitaciones metodológicas (2,3,7).

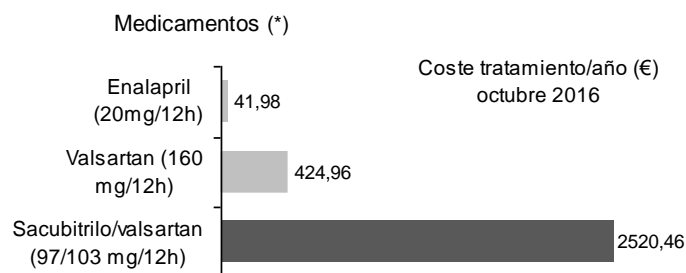
SEGURIDAD

En la fase doble-ciego del PARADIGM-HF, SA/VA se asoció a mayor riesgo que enalapril de hipotensión (17,6% vs 11,97%), disminución de la PAS clínicamente relevante (4,76% vs 2,67%) y angioedema (0,5% vs 0,2%); y a menor riesgo de insuficiencia renal (10,1% vs 11,5%) e hiperpotasemia (11,6% vs 14%) (2,3,6). No se observó diferencia significativa en el riesgo de angioedema, pero hay que considerar que se excluyeron a los pacientes con antecedentes. Existe riesgo potencial de deterioro cognitivo a largo plazo, debido a que SA inhibe la neprilisina, lo que podría bloquear la eliminación de la sustancia amiloide implicada en el desarrollo de enfermedad de Alzheimer (3). Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Entresto®](#). 2015.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-Entresto/V1/27102016. 2016.
- 3- [EMA](#). EPAR Entresto: sacubitril/valsartán. EMEA/H/C/004062/0000. 2015.
- 4- [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure](#). Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-200.
- 5- [SIGN](#). Management of chronic heart failure. SIGN 147. 2016.
- 6- McMurray JJ et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. [N Engl J Med](#). 2014; 371: 993-1004.
- 7- [NICE](#). Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. TA388. 2016.
- 8- 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(1): 11-2.
- 9- Califf RM. LCZ696: too good to be true? [Eur Heart J](#). 2015; 36(7): 410-2.
- 10- Pocock SJ et al. Challenging Issues in Clinical Trial Design: Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. [J Am Coll Cardiol](#). 2015; 66(25): 2886-98.
- 11- Maggioni AP 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(19): 1173-84.
- 12- Ferreira JP et al. Geographic differences in heart failure trials. [Eur J Heart Fail](#). 2015; 17(9): 893-905.
- 13- [SMC](#). Sacubitril/valsartan. (1132/16). 2016.

COSTE



Subdirección de Prestaciones, Servicio Andaluz de Salud
 (*) Dosis objetivo (ESC) en insuficiencia cardíaca (4)

LUGAR EN TERAPÉUTICA

A pesar de la significación estadística y clínica de sus resultados, el ensayo PARADIGM-HF presenta algunas limitaciones como su interrupción prematura, estricta preselección de pacientes, escasa representación de pacientes de mayor gravedad (IC grado IV) y >75 años, dosis de enalapril inferior a la máxima recomendada en IC (40 mg/día), mientras que la dosis media de VA era equivalente a la máxima (320 mg/día), escasa proporción de pacientes con tratamientos no farmacológicos eficaces (p.ej. desfibrilador/cardioversor implantable) y elevado porcentaje de abandonos. Además, no se especifican otros tratamientos de la IC asociados (BB, AA, diuréticos) ni las dosis utilizadas, y el ensayo no está diseñado para valorar la posible influencia de diferentes patrones de asistencia sanitaria y cuidado de los pacientes (2,3,6-12). Estas limitaciones generan incertidumbre respecto a su aplicabilidad y seguridad (especialmente a largo plazo). El efecto podría ser menor al esperado y en cambio aumentar el riesgo de efectos adversos estimado en el estudio; además, no se dispone de estudios previos de seguridad en fase II (2,3,6-12). Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, no se puede asegurar el beneficio de SA/VA ni garantizar su seguridad en pacientes que no cumplen los criterios del ensayo PARADIGM-HF. También hay que considerar que su introducción supone un impacto presupuestario elevado. Por todo lo anterior **SA/VA puede aportar como una opción de tratamiento alternativo** a IECA(o ARA-II) en pacientes que cumplan estrictamente los criterios del ensayo PARADIGM-HF: con IC-FER (<35%) grado II-III, con niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos y que presentan sintomatología de empeoramiento a pesar del tratamiento óptimo con IECA+BB±AA (salvo contraindicación o intolerancia); tras haber valorado que el mal control de la IC no es debido a incumplimiento terapéutico (2). A partir de los datos del Scottish Medicines Consortium (13), se puede estimar que la población diana que cumpliría estos requisitos sería el 0,6%.