

Sacubitril/valsartan

Indicacions avaluades: Tractament de la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda.

Comparadors: Inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) [captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril]; antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II) [losartan, valsartan, candesartan]

Punts clau

- Sacubitril/valsartan és una combinació de dos fàrmacs a dosis fixes autoritzada per al tractament en adults de la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda. Conté sacubitril, un principi actiu amb un nou mecanisme d'acció, la inhibició de la neprililina amb el consegüent augment de les concentracions dels pèptids natriurètics.
- Sacubitril/valsartan ha mostrat una eficàcia superior a enalapril en una variable combinada que inclou mortalitat cardiovascular i hospitalització per insuficiència cardíaca.
- Igual que altres fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, les principals reaccions adverses són la hipotensió, la hiperpotassèmia i l'alteració de la funció renal. Degut al mecanisme d'acció, el tractament amb sacubitril/valsartan també pot produir angioedema.
- La població inclosa a l'estudi està molt seleccionada, pel que es desconeix la tolerabilitat al fàrmac i la incidència de reaccions adverses a la pràctica clínica real.
- Les dades d'eficàcia i seguretat en el tractament inicial de la insuficiència cardíaca són molt limitades. Quasi tots els pacients inclosos als estudis havien rebut prèviament un IECA o un ARA-II a dosis estables.
- El tractament s'ha d'iniciar de forma progressiva i esglaonada monitorant, especialment durant les primeres setmanes, la pressió arterial, el potassi sèric, la funció renal i l'aparició d'altres reaccions adverses.
- El tractament amb un IECA s'ha de suspendre almenys 36 hores abans d'iniciar el sacubitril/valsartan; la combinació està contraindicada perquè augmenta el risc d'angioedema. També cal suspendre els ARA-II.
- L'experiència en majors de 75 anys és limitada i són pacients amb més risc d'hipotensió. Es recomana precaució i ajustar la dosi de sacubitril/valsartan segons la funció renal de cada pacient.

Paraules clau: insuficiència cardíaca; fracció d'ejecció reduïda; sacubitril; valsartan; IECA.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN SACUBITRIL/ VALSARTAN

N.15/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Entresto® 24 mg SAC + 26 mg VAL (28 comprimits); 49 mg SAC + 51 mg VAL (56 comprimits); 97 mg SAC + 103 mg VAL (56 comprimits)
Novartis Europharm Limited

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

—

CODI ATC

C09DX04

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Novembre 2015

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Octubre 2016

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La insuficiència cardíaca (IC) és una síndrome clínica caracteritzada per una sèrie de signes i símptomes produïda per alteracions cardíques funcionals i/o estructurals¹. És una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris. A Europa, aproximadament el 5% de tots els ingressos hospitalaris són deguts a la IC². En un estudi realitzat a nivell europeu es va observar una mortalitat a l'any del 17,4% en pacients que havien estat hospitalitzats per IC i del 7,2% en pacients estables tractats ambulatoriament³.

La classificació de la IC es basa principalment en la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE). Es considera IC amb FEVE reduïda quan aquesta és inferior al 40% i representa en el nostre entorn un 40% del total de casos d'IC^{1,4}. Per a la classificació funcional, segons la gravetat dels símptomes i la limitació a l'activitat física, es fa servir l'escala de la New York Heart Association (NYHA).

Els objectius del tractament de la IC són millorar els símptomes i la qualitat de vida, disminuir els ingressos hospitalaris i perllongar la supervivència^{1,5}. El tractament és seqüencial en funció de la simptomatologia del pacient. Els inhibidors de l'enzim conversor d'angiotensina (IECA), els betablocadors i els antagonistes de l'aldosterona han demostrat en pacients amb IC amb FEVE reduïda una millora en els objectius abans mencionats^{1,5}.

Es recomana iniciar tractament amb un IECA independentment de la classe funcional i afegir un betablocador quan el pacient està clínicament estable. En cas d'intolerància als IECA, l'alternativa són els antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA-II). En pacients que persisteixin simptomàtics, s'ha d'afegir un antagonista de l'aldosterona. Els diürètics estan indicats per alleujar els símptomes congestius i la retenció de líquids^{1,5}.

Sacubitril/valsartan (SAC/VAL) és una combinació de dos fàrmacs a dosis fixes que incorpora un principi actiu, sacubitril, amb un nou mecanisme d'acció. La inhibició de la neprilisina provoca un augment de l'activitat dels pèptids natriurètics (PN) que tenen un efecte beneficiós a nivell cardiovascular i neuroendocrí. De forma col·lateral, també augmenta les concentracions d'angiotensina II, el que explica per què cal associar un ARA-II⁶.

En un únic estudi pivot⁷, SAC/VAL ha demostrat reduir de forma clínicament rellevant respecte d'enalapril la mortalitat cardiovascular i els ingressos per IC en pacients amb IC amb FEVE reduïda de classe funcional NYHA II-IV, amb nivells elevats de PN tipus B i tractats segons la pràctica clínica estàndard. Es va incloure un nombre molt baix de pacients classe NYHA IV. El perfil de seguretat observat ha estat similar al d'enalapril en estar principalment relacionat amb el bloqueig del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Tanmateix, cal tenir en compte que la població de l'estudi està molt seleccionada, pel que és difícil saber la tolerabilitat real al fàrmac així com la incidència de reaccions adverses potencialment greus com l'angioedema i la seguretat a llarg termini. A més, degut al disseny de l'estudi, no es disposa de dades en pacients que no han rebut prèviament tractament amb un IECA o un ARA-II.

D'acord amb l'evidència disponible, sacubitril/valsartan es considera una opció de tractament per a pacients amb insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda ($\leq 35\%$), nivells elevats de pèptid natriurètic tipus B (PNB) o de fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B (NT-proPNB) i que persisteixin simptomàtics (classe NYHA II-III) tot i el tractament estable amb les dosis màximes tolerades d'un IECA o un ARA-II juntament, excepte contraindicació, amb un betablocador i un antagonista de l'aldosterona.

Abans d'iniciar el tractament amb sacubitril/valsartan s'ha de confirmar que el mal control no sigui degut a una falta de compliment terapèutic de la teràpia de referència.

Es recomana iniciar el tractament de forma esglaonada i monitorar l'aparició de possibles efectes adversos. Cal suspendre l'IECA o l'ARA-II.

El PHF-APC recomana que el tractament amb sacubitril/valsartan s'iniciï per part dels equips referents territorials inclosos a la ruta assistencial de la insuficiència cardíaca, en el context d'una valoració integral dels pacients.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

SAC/VAL està indicat per al tractament en adults de la insuficiència cardíaca crònica simptomàtica amb fracció d'ejecció reduïda.

Mecanisme d'acció⁶

SAC/VAL és un fàrmac amb un mecanisme d'acció dual. Conté dos principis actius:

- *Sacubitril*: inhibidor de la neprilisina, una endopeptidasa encarregada de degradar els PN. El metabòlit actiu de sacubitril (LBQ657) inhibeix la neprilisina de manera que augmenten les concentracions dels PN. Aquests tenen un efecte beneficiós a nivell cardiovascular ja que produeixen un augment de la diüresi, natriuresi, vasodilatació, reducció de l'activitat simpàtica i efectes antifibrosi i antihipertròfics.
- *Valsartan*: antagonista dels receptors tipus 1 de l'angiotensina II (ARA-II). Evita l'activació sostinguda del sistema RAA impedit la vasoconstricció, la retenció de sodi i líquids i el remodelat cardiovascular mal funcionant.

Dades farmacocinètiques⁶

SAC/VAL s'absorbeix ràpidament després de la seva administració oral, aconseguint concentracions plasmàtiques màximes a les 2 hores. L'absorció no es veu afectada per la presència d'aliments, pel que es pot administrar amb o sense els àpats. Amb el règim de dues dosis diàries, s'arriba a l'estat estacionari després de tres dies de tractament.

Evidència disponible

Les dades sobre l'eficàcia i la seguretat de SAC/VAL en el tractament de la IC simptomàtica amb FEVE reduïda provenen principalment de l'estudi pivot PARADIGM-HF⁷. És un assaig clínic fase III que compara SAC/VAL amb enalapril. Aquest estudi es va interrompre de forma prematura després de la tercera anàlisi intermèdia preespecificada per resultats favorables a SAC/VAL. Tots els pacients inclosos rebien tractament amb un IECA o un ARA-II a dosis estables abans d'entrar a l'estudi. (Taula 1, Annex 1).

Adicionalment, l'informe EPAR⁸ de l'Agència Europea del Medicament (EMA) fa referència a dos estudis fase II, un d'ells (estudi PARAMOUNT) és en

SAC i VAL tenen un alt grau d'unió a proteïnes plasmàtiques (94%-97%). SAC es metabolitza ràpidament per acció de carboxilesterases al metabòlit actiu LBQ657. El metabolisme a través dels citocroms és mínim.

Aproximadament un 52%-68% del metabòlit LBQ657 i un 13% de VAL s'excreten per orina, mentre que un 37%-48% de LBQ657 i un 86% de VAL s'excreten per femta. La semivida d'eliminació de SAC (LBQ657) és de 11,48 hores i la de VAL de 9,90 hores.

D'altra banda, cal tenir en compte que la biodisponibilitat del VAL de la presentació d'Entresto® és més alta que la dels comprimits que contenen únicament VAL. Aproximadament 103 mg de VAL en la formulació d'Entresto® equivalen a 160 mg de VAL en monoteràpia.

Posologia i forma d'administració⁶

SAC/VAL s'administra per via oral dues vegades al dia. Es recomana una dosificació esglaonada tenint en compte les característiques del pacient i la tolerabilitat al tractament.

Per a la majoria de pacients, la dosi inicial recomanada és d'un comprimit de 49 mg SAC/51 mg VAL cada 12 hores. La dosi s'ha de doblar després de 2-4 setmanes de tractament fins a la dosi objectiu d'un comprimit de 97 mg SAC/103 mg VAL cada 12 hores.

SAC/VAL no s'ha d'administrar de forma conjunta amb un IECA o un ARA-II.

pacients amb FEVE preservada ($\geq 45\%$), pel que no es comentarà.

L'estudi TITRATION⁸ va incloure 538 pacients (33 dels quals no havien rebut tractament previ amb fàrmacs del sistema RAA) amb l'objectiu de comparar la tolerabilitat de dos règims diferents d'escalat de dosi: un règim conservador (6 setmanes) i un condensat (3 setmanes). En pacients que no havien rebut tractament previ amb fàrmacs del sistema RAA o que havien rebut dosis baixes (equivalents a ≤ 10 mg/dia d'enalapril o ≤ 160 mg/dia de VAL), el règim conservador va ser millor tolerat amb menys incidència d'hipotensió, hiperpotassèmia o alteracions de la funció renal

Taula 1. Característiques de l'estudi PARADIGM-HF

Estudis	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Estudi pivot						
McMurray JV, et al. 2014 ⁷	ACA, fase III, CD, multicèntric, de dos grups paral·lels i amb control actiu. Estudi de superioritat (p < 0,001). Tres fases*: cribratge, període prealeatorització, període de tractament. (Figura 1)	27 mesos de seguiment	8.442 adults amb IC amb FEVE reduïda** i classe NYHA II-IV amb valors de PNB elevats.	SAC/VAL [†] 200 mg/12 h	ENA [†] 10 mg/12 h	Mort CV o hospitalització per IC (població ITT)

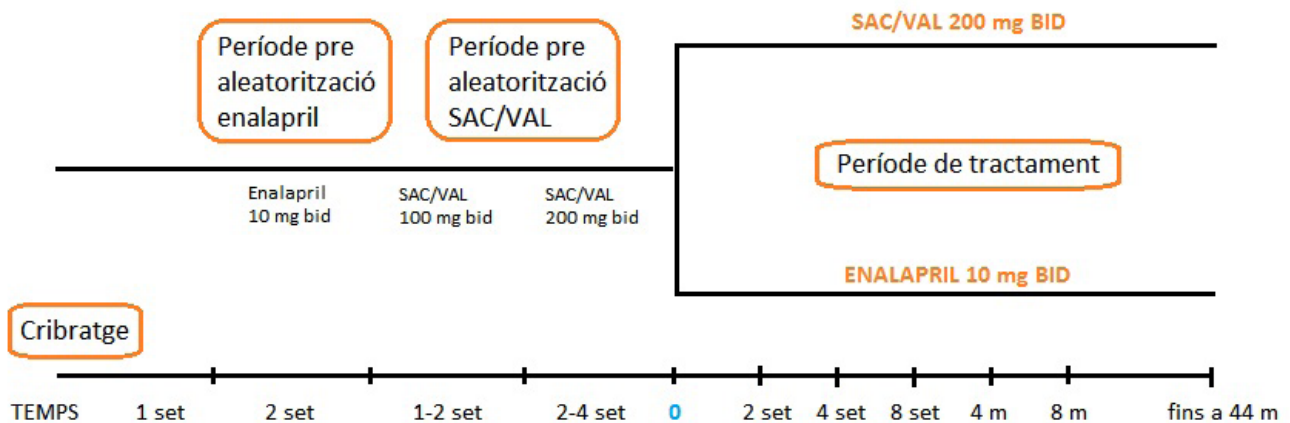
ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **IC:** insuficiència cardíaca; **ENA:** enalapril; **FEVE:** fracció d'ejecció del ventricle esquerre; **ITT:** intenció de tractar; **PNB:** pèptid natriurètic tipus B; **SAC/VAL:** sacubitril/valsartan.

* Tots els pacients, abans de l'aleatorització, van rebre tractament amb ENA 10 mg/12 h durant una mediana de 15 dies i SAC/VAL 200 mg/12 h durant una mediana de 29 dies. Només els pacients que van tolerar els dos tractaments van ser aleatoritzats per entrar a la fase de cegament doble.

** Inicialment $\leq 40\%$, es va modificar el protocol a $\leq 35\%$.

† SAC/VAL 200 mg: comprimit de 97 mg SAC + 103 mg VAL. El protocol de l'estudi permetia ajustar la dosi de SAC/VAL o ENA en cas de reaccions adverses a les dosis màximes recomanades.

Figura 1. Esquema de les 3 fases de l'estudi PARADIGM-HF⁸



Dades d'eficàcia

A l'estudi PARADIGM-HF⁷ es van aleatoritzar 8.442 pacients, dels quals 8.399 van ser tinguts en compte per a l'avaluació de l'eficàcia (població per intenció de tractar-ITT). Les característiques basals i demogràfiques dels pacients estan ben balancejades entre grups (Taula 2).

Cal destacar que va haver-hi un alt percentatge d'errors de cribratge (41,7%), la majoria per nivells baixos de pèptids natriurètics tipus B (PNB). A més, durant les dues fases de prealeatorització amb enalapril i SAC/VAL un 20,8% dels pacients van abandonar l'estudi, aproximadament la meitat per reaccions adverses (RA).

Taula 2. Característiques basals de la població

Característica	SAC/VAL 200 mg/12 h N = 4.187	ENALAPRIL 10 mg/12 h N = 4.212
Edat	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Dones	21%	22,6%
<i>Regió geogràfica</i>		
Amèrica del Nord	7,4%	6,9%
Amèrica Llatina	17%	17,1%
Europa occidental	24,5%	24,3%
Europa central	33,3%	34%
Àsia i Pacífic	17,8%	17,6%
Fracció d'ejecció del ventricle esquerre	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
<i>Classe funcional NYHA</i>		
NYHA I	4,3%	5%
NYHA II	71,6%	69,3%
NYHA III	23,1%	24,9%
NYHA IV	0,8%	0,6%
No coneguda	0,2%	0,1%
Pressió arterial sistòlica (mm Hg)	122 ± 15	121 ± 15
Hospitalització prèvia per IC	62,3%	63,3%
<i>Altres patologies</i>		
HTA	70,9%	70,5%
Diabetis	34,7%	34,6%
Fibril·lació auricular	36,2%	37,4%
Infart de miocardi	43,4%	43,1%
Ictus	8,5%	8,8%
<i>Tractaments previs</i>		
IECA	78%	77,5%
ARA-II	22,2%	22,9%
Betablocador	93,1%	92,9%
Antagonista de l'aldosterona	54,2%	57%
Diürètic	80,3%	80,1%
Desfibril·lador / cardioversor implantable	14,9%	14,7%
Marcapassos resincronització cardíaca	7%	6,7%

L'edat mitjana va ser de 63,8 anys, amb un 18,6% ≥ 75 anys. Tal com es pot veure a la taula 2, un 70,3% dels pacients estaven a la classe NYHA II en el moment de l'aleatorització. No obstant això, més de la meitat havien tingut ingressos previs per la IC. Pel que fa al tractament concomitant, quasi tots els pacients rebien tractament amb un IECA o ARA-II i amb un betablocador, i més de la meitat amb un antagonista de l'aldosterona, tal com recomanen les guies de pràctica clínica. En canvi, es van incloure pocs pacients amb dispositius cardíacs no farmacològics.

La mediana de seguiment va ser de 27 mesos. Tot i que un 17,8% dels pacients en el grup de SAC/VAL i un

19,8% en el grup d'enalapril van abandonar el tractament, es coneix l'estat vital de quasi tots els pacients ja que només van haver-hi 20 pèrdues de seguiment, fet que augmenta la robustesa de l'assaig.

SAC/VAL va demostrar ser superior a enalapril en la variable principal combinada i en els seus components per separat. Aquesta reducció en el nombre de morts CV i ingressos per IC es considera clínicament rellevant. El benefici amb SAC/VAL es va observar de forma prematura i es va mantenir al llarg de tot l'estudi. Els resultats de les diferents variables es mostren a la taula 3.

Taula 3. Resultats de l'estudi pivot PARADIGM-HF

Variable	SAC/VAL [†] N = 4.187	ENALAPRIL [†] N = 4.212	HR (IC95%)	p	RAR	NNT
Variable principal						
Mort per causa CV o hospitalització per IC	914 (21,8%)	1.117 (26,5%)	0,80 (0,73 a 0,87)	< 0,001	4,7%	21
Components de la variable principal						
Mort per causa CV*	558 (13,3%)	693 (16,5%)	0,80 (0,71 a 0,89)	< 0,001	3,2%	31
Hospitalització per IC	537 (12,8%)	658 (15,6%)	0,79 (0,71 a 0,89)	< 0,001	2,8%	36
Variabls secundàries						
Mort per qualsevol causa	711 (17%)	835 (19,8%)	0,84 (0,76 a 0,93)	< 0,001	2,8%	36
Canvis en el qüestionari KCCQ* al mes 8	-2,99 ± 0,36	-4,63 ± 0,36	1,64 (0,63 a 2,65)	0,001	—	—
Aparició de fibril·lació auricular	84 (3,1%)	83 (3,1%)	0,97 (0,72 a 1,31)	0,83	—	—
Empitjorament de la funció renal	94 (2,2%)	108 (2,6%)	0,86 (0,65 a 1,13)	0,28	—	—

CV: cardiovascular; **IC:** insuficiència cardíaca; **NNT:** nombre necessari a tractar; **RAR:** reducció absoluta del risc.

* KCCQ: qüestionari que avalua la qualitat de vida en pacients amb IC. Puntuació: 0-100 (valors més alts, millor qualitat de vida).

† La dosi mitjana de SAC/VAL va ser de 375 mg/dia (recomanada: 400 mg/dia) i la d'enalapril de 18,9 mg/dia (recomanada: 20 mg/dia).

≠ Els tipus més freqüents de mort CV van ser la mort sobtada i el fracàs de la bomba, ambdues relacionades amb la progressió de la IC.

Pel que fa a les variables secundàries, la mortalitat per qualsevol causa també va ser inferior en el grup SAC/VAL, degut a la reducció en les morts CV. No es van observar diferències en el temps fins a l'aparició de FA ni fins a l'empitjorament de la funció renal.

L'impacte del tractament sobre la simptomatologia de la IC i la limitació funcional es va valorar a través del qüestionari Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Aquest qüestionari inclou 23 preguntes amb un rang de puntuació entre 0 i 100, representant les puntuacions més altes un millor estat general. El tractament amb SAC/VAL es va associar a un menor descens en la puntuació del KCCQ respecte d'enalapril. Tot i que la diferència (1,64 punts) és estadísticament significativa, la rellevància clínica és dubtosa ja que alguns autors consideren com a mínim els 5 punts com la diferència rellevant^{8,9}. Als 8 mesos, un major nombre de pacients en el grup SAC/VAL van mostrar una millora en el KCCQ.

Els resultats observats van ser consistents en la major part dels diferents subgrups analitzats. No es van observar diferències estadísticament significatives en la variable principal per al subgrup de pacients majors de 75 anys (HR 0,86 [IC95% 0,72 a 1,04]), els pacients amb classe NYHA III-IV (HR 0,92 [IC95% 0,79 a 1,08]) i als països d'Europa occidental (HR 0,89 [IC95% 0,74 a 1,07])⁸. De totes maneres, s'han de tenir en compte les limitacions d'aquest tipus d'anàlisi i que en algun d'aquests subgrups el nombre de pacients inclosos era baix.

Anàlisi de l'estudi

En general, l'estudi PARADIGM-HF es considera ben dissenyat. No obstant això, existeixen algunes limitacions a nivell de validesa externa que poden comprometre l'aplicabilitat a la població del nostre entorn.

L'estudi es va interrompre de forma prematura a la tercera anàlisi intermèdia planificada (2/3 parts de la informació analitzada) per resultats favorables a SAC/VAL. La interrupció prematura dels estudis s'ha relacionat amb una sobreestimació del benefici del tractament estudiat encara que la magnitud del benefici observat és suficientment àmplia.

Pel que fa al comparador, l'elecció d'enalapril es considera adequada en ser els IECA l'estàndard de tractament ja que han demostrat reduir la morbiditat i mortalitat en aquest tipus de pacients. Tot i això, la dosi d'enalapril utilitzada es troba en el rang baix de les dosis recomanades per les diferents guies de pràctica clínica mentre que en el cas de valsartan s'ha utilitzat la dosi màxima, el que podria haver beneficiat al grup de SAC/VAL. De totes maneres, cal tenir en compte que la dosi mitjana d'enalapril utilitzada en aquest estudi és similar a la que es va fer servir en els estudis on aquest ha demostrat reduir la mortalitat i que, en pràctica clínica real, moltes vegades és difícil arribar a les dosis màximes recomanades per problemes de tolerabilitat¹.

Tot i les diferències entre la IC amb FEVE reduïda i preservada, en general la prevalença de la IC augmenta

amb l'edat, especialment a partir dels 70-75 anys. L'edat mitjana de la població de l'estudi és de 64 anys, amb només un 19% de pacients majors de 75 anys. Això, juntament amb el baix percentatge de dones incloses a l'estudi i amb la poca representació de pacients amb dispositius cardíacs, fa pensar que potser la població de l'estudi no és del tot representativa de la població del nostre àmbit.

L'experiència és molt limitada en pacients amb classe NYHA IV ja que només es van incloure 60 pacients. Aquests pacients es troben en una fase molt avançada de la malaltia i normalment reben tractament simptomàtic amb l'objectiu de millorar la qualitat de vida. A més, tenen un major risc d'efectes adversos. Degut als criteris d'exclusió, tampoc hi ha informació en pacients amb insuficiència renal greu (FG < 30 ml/min/1,73m²) o amb IC descompensada.

Relacionat amb la població candidata a rebre el tractament, un dels criteris d'inclusió feia referència a la necessitat de tenir valors de PNB o NT-proPNB elevats. Aquests biomarcadors es van utilitzar a l'estudi

degut al seu alt valor predictiu negatiu que permet descartar la IC com a origen de la clínica quan els valors són baixos. Va haver-hi un alt percentatge d'errors de cribatge degut a nivells baixos d'aquests. A l'hora de valorar la necessitat de realitzar aquesta prova a la pràctica clínica, s'ha de considerar que no està disponible en tots els centres.

Finalment, aquest estudi té com a principal problema que, degut al seu disseny, la població està molt seleccionada i no es disposa de dades en pacients que no han rebut prèviament un IECA o un ARA-II. Per una banda, i degut als criteris d'inclusió, tots els pacients havien d'haver rebut tractament amb un IECA o un ARA-II a dosis estables. Per l'altra, l'estudi inclou dues fases prealeatorització en les quals tots els pacients havien de rebre durant 2 setmanes enalapril i durant 4-6 setmanes SAC/VAL. Tot i que els autors justifiquen la necessitat d'aquestes fases per assegurar la tolerància a les dosis recomanades i per evitar un gran nombre de pèrdues, aquest disseny pot haver subestimat la incidència de reaccions adverses (RA) de SAC/VAL.

Dades de seguretat

La seguretat de SAC/VAL ha estat avaluada en 10.155 pacients amb IC. D'aquests, 3.606 pacients van estar exposats al fàrmac durant més d'1 any⁸. La major part de la informació sobre la seguretat prové de l'estudi PARADIGM-HF.

Com ja s'ha comentat, els criteris d'inclusió i el disseny d'aquest estudi fan que la població estigui molt seleccionada, de manera que és difícil estimar la incidència real de RA associades al tractament amb SAC/VAL. Durant les dues fases prèvies a l'aleatorització,

aproximadament un 21% dels pacients van abandonar el tractament amb enalapril (1.102 pacients) o amb SAC/VAL (982 pacients), la meitat per RA. Les més freqüents van ser hipotensió, hiperpotassèmia i alteració de la funció renal (Taula 4). A més, en ser primer la fase de tractament amb enalapril, es pot haver sobreestimat la tolerabilitat de SAC/VAL ja que únicament han rebut tractament amb SAC/VAL pacients que han tolerat correctament un IECA.

Taula 4. RA durant la fase prèvia a l'aleatorització de l'estudi PARADIGM-HF⁸

Reacció adversa	ENALAPRIL	SAC/VAL
Discontinució per RA	5,6%	5,9%
Hipotensió	1,4%	1,7%
Hiperpotassèmia	1,7%	1,3%
Alteració de la funció renal	1,7%	1,8%

Les RA d'especial interès, així com les precaucions a tenir en compte amb SAC/VAL, es detallen a continuació.

Reaccions adverses^{6,8}

Les RA recollides a fitxa tècnica com a molt freqüents o freqüents són: hiperpotassèmia, hipopotassèmia,

insuficiència renal, hipotensió ortostàtica, hipoglucèmia, alteracions gastrointestinals, mareig, cefalea, astènia i tos. Totes aquestes RA van en línia amb les observades per a la resta de fàrmacs que actuen sobre el sistema RAA.

El percentatge de pacients amb almenys un esdeveniment advers va ser similar en els dos grups de tractament (al voltant d'un 82%). Pel que fa als esdeveniments adversos greus, aquests van ser més

freqüents en el grup d'enalapril (50,65% vs. 46,09%), principalment degut a l'empitjorament de la pròpia IC. A la taula 5 es mostren les taxes de les RA considerades de més interès.

Taula 5. RA durant la fase de tractament amb cegament doble de l'estudi PARADIGM-HF⁸

Reacció adversa	SAC/VAL (N = 4.203)	ENALAPRIL (N = 4.229)
Hipotensió	740 (17,6%)	506 (12%)
Hiperpotassèmia	488 (11,6%)	592 (14%)
Alteració de la funció renal	426 (10,1%)	487 (11,5%)
Tos	369 (8,9%)	533 (12,6%)
Angioedema confirmat	19 (0,5%)	10 (0,2%)
Hepatotoxicitat	138 (3,3%)	184 (4,4%)
Deteriorament cognitiu	86 (2%)	83 (2%)
Reacció d'hipersensibilitat	329 (7,8%)	369 (8,7%)
Canvis en la densitat mineral òssia	83 (2%)	80 (1,9%)
Estimulació de la lipòlisi	515 (12,3%)	524 (12,4%)
Gastritis	427 (10,2%)	435 (10,3%)
Tumors	130 (3,1%)	150 (3,5%)

Hipotensió

En el grup de SAC/VAL es va notificar un major nombre de casos d'hipotensió i de disminució de la pressió arterial (PA) clínicament rellevant (< 90 mm Hg i descens > 20 mm Hg respecte al valor basal). Tot i això, les RA greus associades a hipotensió van ser més nombroses amb enalapril.

La hipotensió va ser més freqüent en pacients \geq 65 anys, amb insuficiència renal, amb PA sistòlica basal per sota la mitjana (112 mm Hg), sense tractament concomitant amb antagonistes de l'aldosterona o amb tractament concomitant amb inhibidors de la fosfodiesterasa.

No s'ha d'iniciar el tractament a no ser que la PA sistòlica sigui igual o superior a 100 mm Hg. Quan es comenci el tractament i especialment durant la fase d'escalat de dosi, s'ha de monitorar la PA. Si es produeix hipotensió, es recomana una reducció de la dosi o la interrupció temporal del tractament.

Hiperpotassèmia

En el grup de SAC/VAL es va observar una menor incidència d'hiperpotassèmia respecte d'enalapril. Tot i que l'ús de SAC/VAL s'associa sobretot a un augment del risc d'hiperpotassèmia, excepcionalment podria aparèixer hipopotassèmia degut a l'efecte diürètic i natriurètic produït per la inhibició de la neprilisina per part de sacubitril.

No s'ha d'iniciar el tractament si els nivells de potassi estan per sobre de 5,4 mmol/L. Es recomana monitorar els nivells sèrics de potassi, especialment en pacients amb factors de risc com la insuficiència renal, la diabetis mellitus, l'hipoaldosteronisme, pacients amb dietes riques en potassi o en tractament amb un antagonista de l'aldosterona. En cas de presentar hiperpotassèmia, cal ajustar el tractament concomitant i disminuir la dosi o interrompre temporalment el tractament amb SAC/VAL.

Alteració de la funció renal

Igual que altres fàrmacs que actuen sobre el sistema RAA, SAC/VAL s'ha associat amb alteracions de la funció renal, encara que aquestes es van notificar en més pacients en el grup d'enalapril.

Es recomana monitorar de forma periòdica la funció renal. En pacients que presentin una disminució significativa de la funció renal durant el tractament amb SAC/VAL, s'ha de considerar una reducció gradual de la dosi. El risc d'afectació renal és més alt en pacients d'edat avançada, amb insuficiència renal prèvia, amb diabetis mellitus o en tractament concomitant amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE).

Angioedema

Un dels aspectes que preocupa de SAC/VAL, igual que en el cas dels IECA, és el risc d'angioedema, ja que la inhibició de la neprilisina produeix un augment de bradiginina, un mediador relacionat amb l'angioedema.

La incidència d'angioedema va ser superior en el grup de SAC/VAL respecte d'enalapril (0,5% vs. 0,2%). La majoria de casos no van requerir tractament o es van resoldre amb antihistamítics. Durant el tractament amb SAC/VAL, 6 casos van requerir catecolamines o corticoides i 3 pacients van ser hospitalitzats (enalapril: 4 i 1 casos, respectivament). En el subgrup de pacients de raça negra, la incidència va ser més alta (2,4% amb SAC/VAL i 0,5% amb enalapril). Cal tenir en compte que els pacients amb més risc no es van incloure a l'estudi, pel que la incidència o la gravetat podrien ser més altes en condicions de pràctica clínica real.

En cas d'aparició d'angioedema, el tractament amb SAC/VAL s'ha d'interrompre immediatament i s'ha d'instaurar un tractament i un monitoratge adequat fins a la resolució completa dels signes i símptomes. No s'ha de reiniciar el tractament.

Deteriorament cognitiu

Un risc teòric associat al tractament amb inhibidors de la neprilisina (sacubitril) és l'acumulació de pèptid β -amiloide al cervell. En estudis preclínic en micos es va observar un increment de β -amiloide en el líquid cefaloraquídi (LCR) però no en el teixit cerebral; es desconeix la rellevància clínica d'aquestes troballes. En el desenvolupament clínic de SAC/VAL no s'ha observat un augment dels casos de deteriorament cognitiu o demència, però la durada curta de l'estudi no fa possible identificar aquest risc. La EMA ha inclòs els efectes sobre la funció cognitiva en el pla de gestió de riscos.

Relacionat amb la homeòstasi del pèptid β -amiloide, en ratolins s'ha relacionat la inhibició de la neprilisina amb la degradació de pigments i l'acumulació de dipòsits a la retina similars als observats en adults amb degeneració macular associada a l'edat¹⁶. SAC/VAL no s'ha associat amb RA oculars als estudis realitzats en adults.

Seguretat en pacients que no han rebut prèviament un IECA o ARA-II

Pel disseny de l'estudi, l'experiència de tractament amb SAC/VAL en pacients que no han rebut prèviament un IECA o un ARA-II és molt baixa. Únicament es disposa de dades de 54 pacients amb IC. Tot i que en pacients amb hipertensió arterial el perfil de seguretat sembla similar, es desconeix si la tolerabilitat en aquest subgrup de pacients amb IC és la mateixa o si pel contrari tenen un major risc de RA, especialment d'hipotensió, hiperpotassèmia i alteració de la funció renal.

La fitxa tècnica recomana iniciar el tractament amb la dosi més baixa (24 mg SAC/26 mg VAL dues vegades al dia) i fer la titulació fins a la dosi objectiu de forma molt lenta.

Contraindicacions⁶

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients.
- Ús concomitant amb un IECA. SAC/VAL no s'ha d'administrar fins a 36 hores després d'interrompre el tractament amb un IECA. D'igual manera, un IECA no s'ha d'iniciar fins a 36 hores després de l'última dosi de SAC/VAL.
- Ús concomitant amb aliskirèn en pacients amb diabetis mellitus o amb insuficiència renal (FG < 60 ml/min/1,73m²).
- Antecedents coneguts d'angioedema relacionat amb el tractament previ amb un IECA o ARA-II.
- Angioedema hereditari o idiopàtic.
- Insuficiència hepàtica greu, cirrosi biliar o colèstasi.

Interaccions amb medicaments⁶

- **IECA:** està contraindicat l'ús concomitant d'IECA i SAC/VAL ja que la inhibició conjunta de la neprilisina i l'ECA augmenta el risc d'angioedema.
- **Aliskirèn:** està contraindicat l'ús concomitant d'aliskirèn i SAC/VAL en pacients amb diabetis mellitus o amb insuficiència renal. En la resta de pacients no es recomana combinar els tractaments ja que augmenta el risc d'hipotensió, hiperpotassèmia i alteració de la funció renal.
- **ARA-II:** no es recomana l'associació de SAC/VAL amb altres ARA-II.
- **Substrats dels transportadors OATP1B1 i OATP1B3 (estatives):** SAC inhibeix aquests transportadors pel que pot augmentar les concentracions plasmàtiques de fàrmacs que en són substrats. SAC/VAL va augmentar l'exposició sistèmica a atorvastatina. No es va observar aquest efecte amb simvastatina. Es recomana precaució quan s'administren de forma conjunta SAC/VAL i estatives.
- **Inhibidors de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil):** es recomana precaució en iniciar tractament amb sildenafil en pacients tractats amb SAC/VAL pel major risc d'hipotensió.
- **Fàrmacs que poden produir augment del potassi sèric:** es recomana monitorar el potassi sèric en cas d'administrar SAC/VAL amb altres fàrmacs que poden afectar els nivells de potassi (per exemple, diürètics estalviadors de potassi o antagonistes mineralocorticoides).

- **AINE:** es recomana monitorar la funció renal en pacients que prenguin AINE i iniciïn tractament amb SAC/VAL. Cal tenir especial precaució en pacients d'edat avançada o amb algun grau d'insuficiència renal.
- **Liti:** tot i que no s'ha estudiat la interacció entre el liti i SAC/VAL, s'han notificat augments de la concentració plasmàtica de liti i casos de toxicitat quan aquest s'administra amb un IECA o ARA-II. No es recomana la combinació de liti amb SAC/VAL i, en cas que sigui necessària, es recomana monitorar de forma estreta les concentracions plasmàtiques de liti.
- **Inhibidors dels transportadors OATP i MRP2:** SAC/VAL són substrats d'aquests transportadors. Els inhibidors d'OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ex.: rifampicina o ciclosporina), OAT1 (ex.: tenofovir o cidofovir) o de MRP2 (ex.: ritonavir) poden augmentar l'exposició a SAC/VAL. S'ha de tenir especial precaució quan s'iniciï o es suspengui el tractament amb aquests medicaments.
- **Metformina:** tot i que es desconeix la rellevància clínica, el tractament amb SAC/VAL va provocar una lleu reducció en les concentracions plasmàtiques de metformina. Es recomana monitorar l'estat clínic del pacient

Utilització en grups especials⁶

Pacients d'edat avançada: No es recomana un ajust de dosi en funció de l'edat però sí que s'ha d'ajustar segons la funció renal de cada pacient.

Pacients pediàtrics: No hi ha dades disponibles d'eficàcia i seguretat en nens i adolescents, per la qual cosa no es recomana el seu ús.

Insuficiència renal: No es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal lleu (FG 60-90 ml/min/1,73m²). En pacients amb insuficiència renal moderada (FG 30-60 ml/min/1,73m²), es recomana iniciar el tractament amb una dosi més baixa de 24 mg

SAC/26 mg VAL dues vegades al dia. En insuficiència renal greu (FG < 30 ml/min/1,73m²) l'experiència és molt limitada, es recomana iniciar també el tractament amb dosis baixes i utilitzar amb precaució. No hi ha experiència en pacients amb malaltia renal terminal.

Insuficiència hepàtica: No es requereix ajust de dosi en insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh A). En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B) o amb valors de transaminases dues vegades superiors als valors normals, l'experiència és limitada i es recomana iniciar el tractament amb una dosi més baixa de 24 mg SAC/26 mg VAL dues vegades al dia. SAC/VAL està contraindicat en insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).

Embaràs: No es recomana l'ús de SAC/VAL durant el primer trimestre i està contraindicat durant el segon i tercer trimestre de l'embaràs.

Lactància: Es desconeix si SAC/VAL s'excreta per la llet materna, pel que no es recomana durant la lactància.

Pla de gestió de riscos⁶

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de SAC/VAL, el pla de gestió de riscos inclou 5 riscos importants identificats (hipotensió, alteració de la funció renal, hiperpotassèmia, angioedema i toxicitat fetal) i 6 riscos importants potencials (toxicitat durant la lactància, hepatotoxicitat, deteriorament cognitiu, neutropènia, trombocitopènia i interacció amb estatines). Considera que falta informació o les dades són limitades en població pediàtrica, pacients amb malaltia renal terminal, pacients que no han rebut prèviament un IECA/ARA-II i seguretat a llarg termini.

Costos

Cost incremental

A la taula 6 es presenta el cost del tractament anual amb SAC/VAL davant del cost del tractament anual

amb els IECA indicats per a la IC, així com el cost incremental davant d'aquests. Els IECA són el tractament d'elecció de la IC. Addicionalment, es mostra també el cost de valsartan, un dels components de la combinació.

Taula 6. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2016

	SAC/VAL	Enalapril	Captopril	Lisinopril	Ramipril	Trandolapril	Valsartan
Presentació*	Entresto® 24/26 mg 49/51 mg 97/103 mg	Enalapril EFG 10 mg i 20 mg	Captopril EFG 50 mg	Lisinopril EFG 5 mg i 20 mg	Ramipril EFG 10 mg	Gopten® 2 mg	Valsartan EFG 160 mg
Preu envàs (PVP)†	109,28 193,35 193,35	2,50 1,61	3,53	3,40 6,35	9,68	6,24	16,30
Preu unitari	3,9 3,45	0,04 0,06	0,12	0,06 0,23	0,35	0,22	0,58
Posologia**	97/103 mg bid	10-20 mg bid	50 mg tid	20-35 mg od	10 mg od	4 mg od	160 mg bid
Cost dia	6,9	0,08 a 0,12	0,36	0,23 a 0,41	0,35	0,44	1,16
Cost tractament anual	2.518,5 €	29,2 a 43,8 €	131,4 €	83,9 a 149,7 €	127,7 €	160,6 €	423,4 €
Cost incremental anual davant els comparadors de referència‡	REF	+2.482 € (2.474,7 a 2.489,3)	+2.387,1 €	+2.401,7 € (2.368,8 a 2.434,6)	+2.390,8 €	+2.357,9 €	+2.095,1 €

* Entresto® / Neparvis® 24/26 mg (28 comprimits), 49/51 mg i 97/103 mg (56 comprimits); enalapril EFG 10 mg (56 comprimits), enalapril EFG 20 mg (28 comprimits); captopril EFG 50 mg (30 comprimits); lisinopril EFG 20 mg (28 comprimits), lisinopril EFG 5 mg (60 comprimits); ramipril EFG 10 mg (28 comprimits); Gopten® 2 mg (28 càpsules); valsartan EFG 160 mg (28 comprimits).

** S'ha tingut en compte la dosi objectiu recomanada a la *Guia de tractament de la Insuficiència cardíaca crònica i aguda* publicada per la Societat Europea de Cardiologia l'any 2016¹.

** bid: dues vegades al dia; tid: tres vegades al dia; od: una vegada al dia.

† PVP IVA, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), setembre 2016.

‡ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 6 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les recomanacions realitzades per aquestes agències estan recollides a la taula 7.

Taula 7. Recomanacions d'altres agències avaluadores

Institució	Àmbit	Recomanació
Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH)	Canadà	Recomana el tractament amb SAC/VAL per a la IC amb FE reduïda amb els següents criteris clínics d'ús [04/08/15] ¹⁰ : – FE del ventricle esquerre reduïda (< 40%). – Classe NYHA II-III tot i tractament durant almenys 4 setmanes amb dosis estables d'un IECA o un ARA-II en combinació, si tolerància, amb un betablocador i un antagonista de l'aldosterona. – Nivells de PNB \geq 150 pg/mL o de NT-proPNB \geq 600 pg/mL. En cas d'hospitalització per IC durant els 12 mesos previs, s'accepten nivells de PNB \geq 100 pg/mL i de NT-proPNB \geq 400 pg/mL.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia (UK)	Accepta l'ús de SAC/VAL en pacients adults amb IC simptomàtica amb FE reduïda [05/02/16] ¹¹ .
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)	Alemanya	Considera que SAC/VAL aporta un benefici considerable respecte d'enalapril en el tractament de la IC amb FE reduïda. Valora de forma positiva la reducció en la mortalitat i en els ingressos per IC. Destaca que SAC/VAL presenta un major risc d'hipotensió (reacció adversa no greu) [01/04/16] ¹² .
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Regne Unit	Recomana SAC/VAL com una opció de tractament per a la IC simptomàtica amb FE reduïda només en pacients que compleixin els següents criteris [27/04/16] ¹³ : – Classe NYHA II-IV. – FE del ventricle esquerre \leq 35%. – Tractament previ amb dosis estables d'un IECA o un ARA-II. Puntualitza que el tractament amb SAC/VAL ha de ser iniciat per un especialista en IC en el context d'un equip multidisciplinari.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	Considera SAC/VAL com una opció de tractament per a pacients amb IC classe NYHA II-III amb FE \leq 35% que persisteixin simptomàtics tot i el tractament amb un IECA o ARA-II i que requereixin una modificació del tractament [11/05/16] ¹⁴ . Puntualitza que l'experiència és molt limitada en pacients NYHA IV i majors de 75 anys i que es necessiten més dades sobre l'eficàcia i especialment la seguretat en aquest subgrup de pacients.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Austràlia	Recomana el tractament amb SAC/VAL per al tractament de la IC amb els següents criteris clínics [15/07/16] ¹⁵ : – Pacients simptomàtics amb classe NYHA II-IV. – FE del ventricle esquerre reduïda (\leq 40%) – Tractament previ amb dosis estables d'un IECA o un ARA-II. Tractament concomitant amb les dosis màximes tolerades d'un betablocador. Recorda la importància de no administrar conjuntament SAC/VAL amb un IECA o ARA-II.

FE: fracció d'ejecció; IC: insuficiència cardíaca; PNB: pèptid natriurètic tipus B; SAC/VAL: sacubitril/valsartan.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre SAC/VAL i els seus comparadors de referència, els IECA i els ARA-II.

1. Eficàcia comparada

En un únic estudi pivot, SAC/VAL ha demostrat reduir respecte d'enalapril la mortalitat CV i les hospitalitzacions per IC en pacients amb IC amb FEVE reduïda (< 35% - 40%), classe funcional NYHA II-IV i nivells elevats de PNB. L'experiència en pacients amb classe NYHA IV és molt limitada. Aquesta reducció (20% risc relatiu, 4,7% risc absolut, NNT = 21) es considera clínicament rellevant.

Pel que fa a la qualitat de vida, mesurada amb el qüestionari KCCQ, tot i que els pacients en el grup de SAC/VAL van mostrar un menor empitjorament, la diferència no és clínicament rellevant. Un major percentatge de pacients tractats amb enalapril van mostrar un empitjorament de la classe NYHA als 12 mesos respecte als tractats amb SAC/VAL.

No s'ha avaluat l'eficàcia de sacubitril en monoteràpia, de manera que és difícil establir la contribució de sacubitril respecte al tractament ben optimitzat amb valsartan que ha estat utilitzat a dosis màximes a l'estudi PARADIGM-HF.

No hi ha dades comparatives amb els ARA-II, el tractament recomanat en cas d'intolerància als IECA.

Conclusió: Superior.

2. Seguretat comparada

La incidència d'esdeveniments adversos amb SAC/VAL va ser similar a la d'enalapril. SAC/VAL va presentar una major incidència d'hipotensió (17,6% vs. 12%) i una menor incidència d'hipertotassèmia (11,6% vs. 14%) i d'alteració de la funció renal (10,1% vs. 11,5%). Per ambdós grups de tractament, el risc d'hipotensió augmenta en pacients d'edat avançada.

Un dels possibles efectes adversos de SAC/VAL és l'angioedema, ja que la inhibició de la neprilisina provoca un augment de bradicinina. En el grup de SAC/VAL es va notificar un nombre major de casos (19 vs. 10), tot i que cap d'ells va ser greu. En els pacients de raça negra, la incidència d'angioedema va ser més alta. Pel disseny de l'estudi, es pot haver subestimat el risc, ja que els pacients amb més risc van ser exclosos.

Per últim, es desconeix el perfil de seguretat a llarg termini. El possible risc teòric de deteriorament cognitiu associat a l'acumulació de pèptid β -amiloide al cervell ha estat inclòs en el pla de gestió de riscos de l'EMA.

Conclusió: **Inferior**

3. Pauta comparada

SAC/VAL s'administra dues vegades al dia per via oral, igual que l'enalapril si s'administra a les dosis recomanades. Altres IECA s'administren en una única presa al dia.

Conclusió: **Similar**

4. Cost comparat

El cost de SAC/VAL és superior al dels seus comparadors.

Conclusió: **Superior**

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

D'acord amb l'evidència disponible, sacubitril/valsartan es considera una opció de tractament per a pacients amb insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda ($\leq 35\%$), nivells elevats de pèptid natriurètic tipus B (PNB) o de fragment aminoterminal del propèptid natriurètic tipus B (NT-proPNB) i que persisteixin simptomàtics (classe NYHA II-III) tot i el tractament estable amb les dosis màximes tolerades d'un IECA o un ARA-II juntament, excepte contraindicació, amb un betabloccador i un antagonista de l'aldosterona.

Abans d'iniciar el tractament amb sacubitril/valsartan s'ha de confirmar que el mal control no sigui degut a una falta de compliment terapèutic de la teràpia de referència.

Es recomana iniciar el tractament de forma esglaonada i monitorar l'aparició de possibles efectes adversos. Cal suspendre l'IECA o l'ARA-II.

El PHF-APC recomana que el tractament amb sacubitril/valsartan s'iniciï per part dels equips referents territorials inclosos a la ruta assistencial de la insuficiència cardíaca, en el context d'una valoració integral dels pacients.

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME SACUBITRIL/VALSARTAN. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament*	Variabls de mesura	Resultats (IC95%; p)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Estudi PARADIGM-HF</p> <p>McMurray JV et al. N Engl J Med 2014; 371(11): 993-1004.</p> <p>Número de registre Clinical trials: NCT01035255</p> <p>Codi EPAR: EMA/671279/2015</p> <p>Ref: 7</p> <p>Finançat per Novartis</p>	<p>Disseny: ACA, fase III, de superioritat, cegament doble, amb dos grups paral·lels, control actiu, multicèntric i internacional.</p> <p>Durada: 27 mesos de seguiment (es va interrompre de forma prematura després de la 3a anàlisi intermèdia)</p> <p>Objectiu: demostrar la superioritat de SAC/VAL respecte d'ENA en la reducció de la morbiditat i mortalitat CV en pacients amb IC amb FE reduïda.</p> <p>Càlcul de mostra: basat en la mortalitat CV. Estudi dissenyat per detectar una reducció relativa del 15% del risc de mort CV amb SAC/VAL.</p>	<p>Criteris d'inclusió: Pacients \geq 18 anys, amb IC simptomàtica NYHA II-IV i FE \leq 35 % (inicialment 40%, es va modificar el protocol). Els pacients havien de tenir nivells elevats de PNB (PNB \geq 150 pg/ml o NT-proPNB \geq 600 pg/ml o, en cas d'hospitalització prèvia per IC els 12 mesos previs, PNB \geq 100 pg/ml o NT-proPNB \geq 400 pg/ml). En les 4 setmanes prèvies al cribratge, els pacients havien d'estar rebent un IECA o ARA-II a dosis estables i equivalents a ENA 10 mg/dia, un betabloccador excepte contraindicació i un antagonista de l'aldosterona si aquest estava indicat.</p> <p>Criteris d'exclusió: Hipotensió simptomàtica i/o PAS < 100 mm Hg en el moment del cribratge (o < 95 mm Hg en l'aleatorització). Insuficiència renal amb FG < 30 ml/min/1,73m² o empitjorament del FG un 35% durant la fase de pre-aleatorització. K⁺ > 5,2 mmol/l en el moment del cribratge (o > 5,4 mmol/l en l'aleatorització). IC descompensada. Elevació dels enzims hepàtics. Història coneguda d'angioedema. Antecedents d'efectes adversos greus durant el tractament amb un IECA o un ARA-II.</p>	<p>Estudi dividit en 3 períodes: cribratge, prealeatorització amb cegament simple, tractament amb cegament doble.</p> <p><u>Període prealeatorització</u> N = 10.513 pacients ENA 10 mg BID (2 - 4 setmanes) + SAC/VAL inicialment 100 mg BID i després 200 mg BID (4 - 6 setmanes)</p> <p><u>Període de tractament</u> N = 8.442 pacients Població ITT: 8.399 Població PP: 8.353 Població seguretat: 8.432</p> <p>ENA 10 mg BID (N = 4.212) SAC/VAL 200 mg BID (N = 4.187)</p>	<p>Variable principal: Mort per causa CV o hospitalització per IC</p> <p>Variabls secundàries: Mort per qualsevol causa</p> <p>Canvis en el qüestionari KCCQ als 8 mesos</p> <p>Empitjorament de la funció renal**</p> <p>Aparició de novo de fibril·lació auricular</p> <p>Seguretat: % EA</p> <p>Hipotensió</p> <p>Hiperpotassèmia</p> <p>Alteració renal</p> <p>Tos</p> <p>% EA greus</p>	<p>Mort per causa CV o hospitalització per IC: SAC/VAL 21,8% vs. ENA 26,5% HR 0,8 (0,73 a 0,87; p < 0,001)</p> <p>Mort per qualsevol causa: SAC/VAL 17% vs. ENA 19,8% HR 0,84 (0,76 a 0,93; p < 0,001)</p> <p>Canvis en el qüestionari KCCQ als 8 mesos: SAC/VAL -2,99 \pm 0,36 vs. ENA -4,63 \pm 0,36 HR 1,64 (0,63 a 2,65; p = 0,001)</p> <p>Empitjorament de la funció renal**: SAC/VAL 2,2% vs. ENA 2,6% HR 0,86 (0,65 a 1,13; p = 0,28)</p> <p>Aparició de novo de fibril·lació auricular: SAC/VAL 3,1% vs. ENA 3,1% HR 0,97 (0,72 a 1,31; p = 0,83)</p> <p>% EA: SAC/VAL 81,35% vs. ENA 82,83%</p> <p>Hipotensió: SAC/VAL 17,61% vs. ENA 11,97%</p> <p>Hiperpotassèmia: SAC/VAL 11,61% vs. ENA 14%</p> <p>Alteració renal: SAC/VAL 10,14% vs. ENA 11,52%</p> <p>Tos: SAC/VAL 8,78% vs. ENA 12,6%</p> <p>% EA greus: SAC/VAL 46,09% vs. ENA 50,65%</p>	<p>L'anàlisi d'eficàcia es va realitzar per ITT. Es considera adequat en ser un estudi de superioritat.</p> <p>La variable utilitzada és una variable final adequada en el context de pacients amb IC.</p> <p>El comparador es considera correcte ja que enalapril és l'estàndard de tractament. La dosi utilitzada és inferior a la recomanada, el que podria haver beneficiat a SAC/VAL.</p> <p>Població molt seleccionada. Poca experiència en pacients que no han rebut prèviament IECA o ARA-II.</p>	<p>Total 5 punts:</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **BID:** dues vegades al dia; **CV:** cardiovascular; **EA:** esdeveniments adversos; **ENA:** enalapril; **FE:** fracció d'ejecció; **FG:** filtrat glomerular; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** intenció de tractar; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PNB:** pèptid natriurètic tipus B; **PP:** per protocol; **SAC/VAL:** sacubitril + valsartan.

* Pauta SAC/VAL. 100 mg: comprimit de 49 mg SAC + 51 mg VAL. 200 mg: comprimit de 97 mg SAC + 103 mg VAL. ** Definit com descens del 50% del filtrat glomerular basal o descens de 30 ml/min de filtrat glomerular respecte al basal fins a un valor < 60 ml/min o malaltia renal terminal. # Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		SACUBITRIL/VALSARTAN (N = 4.203)	ENALAPRIL (N = 4.229)
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	81,35%	82,83%
	EA greus	46,09%	50,65%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	11%	12%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No hi ha dades disponibles.	Poca experiència en població pediàtrica. La dosi inicial recomanada és de 2,5 mg en pacients entre 20-50 kg i de 5 mg en ≥ 50 kg. No es recomana el seu ús en nounats.
	Ancians	Ajustar la dosi segons la funció renal del pacient. Precaució pel possible major risc d'EA.	Ajustar la dosi segons la funció renal del pacient. Precaució pel possible major risc d'EA.
	Embaràs Lactància	No	Embaràs: CI en el segon i tercer trimestre. No es recomana en el primer. Lactància: No es recomana les primeres setmanes després del part o en nens prematurs. En lactants més grans, valorar el benefici-risc del tractament.
	Comorbiditat: Insuficiència hepàtica (IH) Insuficiència renal (IR)	IH: No s'ha d'ajustar la dosi en IH lleu. En IH moderada usar amb precaució i iniciar amb una dosi més baixa. No es recomana el seu ús en IH greu. IR: No és necessari un ajust de la dosi en pacients amb un $FG \geq 60$ ml/min/1,73m ² . En IR moderada-greu ($FG 15-60$ ml/min/1,73m ²) es recomana precaució e iniciar el tractament amb una dosi més baixa. No utilitzar en malaltia renal terminal.	IH: No s'ha d'ajustar la dosi. Suspendre el tractament si apareix icterícia o elevació important dels enzims hepàtics. IR: La dosi inicial recomanada en FG 30-80 ml/min és de 5-10 mg al dia, en FG 10-30 ml/min de 2,5 mg/dia i en pacients en diàlisi de 2,5 mg els dies de la diàlisi. La dosi s'ha d'ajustar segons la resposta i es recomana monitorar de forma regular el potassi i la creatinina sèrica.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - IECA: augment del risc d'angioedema. Separar les preses almenys 36 hores. - Aliskirèn: major risc d'EA. No es recomana combinar els tractaments. - ARA-II: major risc d'EA. Entresto® ja conté un ARA-II: VAL. - Estatines: s'ha observat un augment de l'exposició d'atorvastatina. No obstant, en els estudis no es van observar diferències en la incidència d'EA associats a estatines. Precaució. - Fàrmacs que poden augmentar els nivells de potassi (diürètics estalviadors de potassi o antagonistes de l'aldosterona): monitorar els nivells de potassi. - Diürètics i AINE: major risc de deteriorament de la funció renal. Utilitzar amb precaució. 	<ul style="list-style-type: none"> - ARA-II i aliskirèn: major risc d'EA. En general, no es recomana combinar els tractaments. - Fàrmacs que poden augmentar els nivells de potassi (diürètics estalviadors de potassi, suplementes de potassi o antagonistes de l'aldosterona): monitorar els nivells de potassi. - AINE i diürètics: major risc de deteriorament de la funció renal, es recomana precaució i un monitoratge periòdic.
EFFECTES DE CLASSE		Hipotensió, hiperpotassèmia, alteració de la funció renal, angioedema.	Tos, hiperpotassèmia, hipotensió, alteració de la funció renal, angioedema.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		Sí	No descrit.

CI: contraindicat; EA: esdeveniments adversos; FG: filtrat glomerular; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; VAL: valsartan.Jardiance® 30 comprimits; Metformina EFG 30 comprimits; Competact® i Glubrava® 56 c



Bibliografia

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Society of Cardiology, contribution of the Heart Failure Association. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
2. Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? Europace. 2011; 13(Suppl 2):ii13-7.
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17.
4. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(6):611-9.
5. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la insuficiència cardíaca crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 02/2013).
6. Ficha técnica de Entresto® (sacubitril/valsartan). Novartis Europharm Limited. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2015 [citad setembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Entresto® (sacubitril/valsartan). EMEA/H/C/004062/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2015 [citad setembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf
9. Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients. Qual Life Res. 2008;17(2):291-8.
10. Sacubitril/valsartan. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); març 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/sacubitril-valsartan-SR0447>
11. Sacubitril/valsartan 24/26 mg, 49/51 mg, 97/103 mg film-coated tablets (Entresto®). Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. No. (1132/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1132_16_sacubitril_valsartan_Entresto
12. Sacubitril/valsartan in chronic heart failure: indication of considerable added benefit. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/sacubitril/valsartan-in-chronic-heart-failure-indication-of-considerable-added-benefit.7235.html>.
13. TA388. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); abril 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA388>
14. Sacubitril/valsartan. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); maig 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14835_ENTRESTO_PIC_INS_Avis3_CT14835.pdf
15. Sacubitril + valsartan: sacubitril 24 mg + valsartan 26 mg tablet, 56 sacubitril 49 mg + valsartan 51 mg, tablet, 56 sacubitril 97 mg + valsartan 103 mg, tablet, 56, Entresto®. Pharmaceutical Benefits Scheme. Canberra (Australia): Australian Government Department of Health; 2016 [citad setembre 2016]. Disponible a: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/sacubitril-valsartan-psd-03-2016>
16. Feldman AM, Haller JA, Dekosky ST. Valsartan/Sacubitril for Heart Failure Reconciling Disparities Between Preclinical and Clinical Investigations. JAMA. 2016;315(1):25-6.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Sacubitril/valsartan en el tractament de la insuficiència cardíaca amb fracció d'ejecció reduïda. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Desembre 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra
estan subjectes a una llicència
de Reconeixement-NoComercial-
SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

