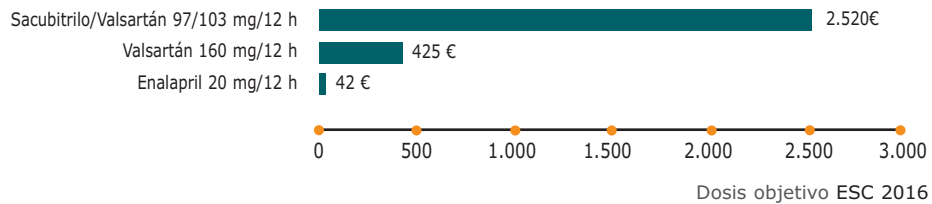


SACUBITRILO/VALSARTAN

Medicamentos	Valsartán/Sacubitrilo Entresto® Neparvis®
Laboratorios	NOVARTIS FARMACEUTICA S.A.
Presentación	Valsartán 103 MG / Sacubitrilo 97 MG 56 comprimidos (PVP 193,35 €) Valsartán 51 MG / Sacubitrilo 49 MG 56 comprimidos (PVP 193,35 €) Valsartán 26 MG / Sacubitrilo 24 MG 28 comprimidos (PVP 109,28 €)
Grupo terapéutico	CO9DX Antagonistas de Angiotensina II, Combinaciones
Condiciones de dispensación	Receta Médica Aportación Normal
Fecha de evaluación	octubre 2016

Coste tratamiento año



Indicación y pauta¹

Sacubitrilo/Valsartán (SAC/VAL) es una combinación a dosis fijas de un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo) con un antagonista del receptor de angiotensina II -ARA II- (valsartán). La inhibición de la neprilisina aumenta la actividad de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos, sin embargo aumenta la angiotensina II por lo que se asocia a un ARAII. Esta combinación está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) reducida^{1,2}.

SAC/VAL se administra vía oral dos veces al día como sustitución del IECA o del ARA II. Nunca se toma de forma conjunta. Es necesario titular la dosis¹ según: las dosis previas de IECA/ARA-II, las cifras de presión arterial sistólica (PAS entre 100 y 110 mmHg empezar con dosis 24/26) y la presencia de insuficiencia renal o hepática moderada. La dosificación debe ser escalonada (2-4 semanas) y supervisada mediante el control de la presión arterial, el potasio sérico y los efectos adversos, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. No debe iniciarse si potasio >5,4 mmol/l o PAS <100 mmHg. Debido al riesgo potencial de angioedema, no se debe iniciar SAC/VAL hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA¹.

Resumen

- Sacubitrilo/Valsartán (SAC/VAL) es una combinación a dosis fijas de un ARA II con un inhibidor de la neprilisina, que aumenta los niveles de los péptidos natriuréticos (PN).
- SAC/VAL se administra por vía oral dos veces al día. Es necesario titular la dosis.
- No se debe administrar con un inhibidor de la ECA o un ARA II, sino como sustitución a estos, e iniciar 36 horas después de la interrupción del IECA.
- SAC/VAL ha mostrado un beneficio en morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y FEVI ≤35% con niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP que, a pesar de estar con tratamiento óptimo recomendado, presentan sintomatología de IC (grado II-III de la NYHA).
- Es probable que en condiciones reales el efecto sea menor que en el ensayo pivotal PARADIGM_HF debido: al periodo de pre-aleatorización; la dosis de enalapril utilizada en el grupo comparador; el déficit en el uso de DAI y de estimulación biventricular durante el estudio y la interrupción prematura del ensayo.
- Los riesgos identificados son: aumento de la hipotensión, hiperpotasemia y angioedema. Existe un riesgo potencial a largo plazo de aumento del deterioro cognitivo.
- SAC/VAL, sólo debería utilizarse en pacientes similares a los del ensayo, que son en los que se ha demostrado evidencia de eficacia y de seguridad.
- El coste tratamiento/año por paciente es de 2.520 € (PVP IVA), 60 veces más que el coste del de enalapril.

No valorable:
información insuficiente

No supone un avance
terapéutico

APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS

Modesta mejora
terapéutica

Importante mejora
terapéutica

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

El grupo de pacientes sobre el que existe evidencia de beneficio en morbi-mortalidad y seguridad con SAC/VAL es: IC y FEVI ≤35% con niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP que, a pesar de estar con tratamiento óptimo recomendado, presentan sintomatología de IC (grado II-III de la NYHA). No se puede asegurar un beneficio clínico ni garantizar la seguridad con SAC/VAL en pacientes que no cumplan los criterios del ensayo. Además, el impacto económico sería mucho mayor del estimado.

EFICACIA CLÍNICA^{2,3}

Los resultados de eficacia provienen del ensayo PARADIGM-HF3, que se interrumpió a los 3,5 años, siendo la mediana de seguimiento de 2,25 años. Se demostró que en pacientes con insuficiencia cardiaca con una fracción de eyección reducida (IC-FER) con niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP que, a pesar de estar con el tratamiento óptimo recomendado, presentaban sintomatología de IC (grado II-III y IV de la NYHA), la combinación de SAC/VAL 97/103mg/12h, en comparación con enalapril 10 mg/12h, redujo un 4,7% el riesgo absoluto de hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular, con un NNT=21 (15 a 35), así como la mortalidad CV en un 3,2%, NNT=31 (22 a 63), la muerte por cualquier causa en un 2,8% NNT=36 (23 a 93) y la hospitalización por IC en 2,8% NNT= 36 (24 a 77).⁴

Los pacientes del ensayo fueron seleccionados de manera que tuvieran una mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento y un riesgo bajo de efectos adversos. De hecho, en la fase de cribado se excluyó al 42% de los pacientes (el 62% de estos por niveles bajos de péptidos natriuréticos y el 38% por hipotensión, I.Renal, I. Hepática,...). En la siguiente fase de pre-aleatorización, los abandonos por intolerancia al tratamiento superaron el 20%. De manera que la fase de comparación doble ciego se realizó con el 47% (n=8.442) de los 18.071 pacientes iniciales.

El tamaño del efecto de SAC/VAL en la práctica clínica probablemente será menor que el conseguido en el estudio PARADIGM-HF, por las siguientes razones:

- 1) El ensayo se interrumpió de forma anticipada, justificadamente por beneficio. La cuestión es si la magnitud del resultado es generalizable^{5,6} porque cuando los ensayos se suspenden antes, el efecto real es normalmente menor que el estimado⁷.
- 2) El estudio PARADIGM-AF incluyó una rigurosa fase de pre-aleatorización en la que se descartaron 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 controlar el efecto de los 2085 abandonos de la fase de preinclusión, calcularon una disminución del efecto en la variable principal que pasaría de una reducción relativa del riesgo (RRR) del 20% -en el análisis original-, a una RRR entre el 15% y el 16%.²
- 3) En el brazo de enalapril no se permitió la titulación hasta una dosis objetivo de 40 mg/día. Por tanto, no puede descartarse que algunos pacientes hubieran podido tolerar esta dosis de enalapril y, en ese caso, la diferencia entre los grupos hubie-

ra sido menor que la obtenida en el estudio PARADIGM-HF. Por otro lado el brazo de SAC/VAL alcanzó dosis medias equivalentes a 300±57 mg de valsartan, dosis superiores a las habitualmente utilizadas en la clínica.

- 4) En el ensayo, el 14% y 7% de los pacientes habían sido tratados con un desfibrilador/cardioversor implantable (DAI) o con estimulación bi-ventricular respectivamente^{2,3}, cuando en Europa la utilización de estos dispositivos es casi el doble⁸. Estas tecnologías han demostrado reducir la muerte y la discapacidad en los pacientes con IC-FER y, por lo tanto, no se sabe si el acceso a ellas habría mitigado algunos de los beneficios del tratamiento⁴. Aunque no hubo heterogeneidad significativa por regiones, el estudio no fue diseñado para calcular las diferencias debidas a los distintos patrones regionales de asistencia sanitaria y cuidado de los pacientes⁹.

Otras dudas que genera el estudio PARADIGM-HF a la hora de extrapolar los resultados son:

- La infrarrepresentación de pacientes con IC clase IV (NYHA): 0,7% y clase I (5%). El 24% tenían IC clase III y el 70,5% clase II.
- La media de edad de los pacientes fue 64 años (±11 años). Los mayores de 75 años estaban poco representados (18%) y en el análisis de subgrupos, no se encontraron diferencias significativas en eficacia en este grupo de población.

SEGURIDAD²

Los datos de seguridad del ensayo PARADIGM-HF, en la fase de aleatorización (n=8442), identifican a SAC/VAL con mayor riesgo que enalapril de: hipotensión (17,6% vs 11,97%), disminución de PAS clínicamente relevante (4,76% vs 2,67%) y angioedema (0,5% vs 0,2%) y con menor riesgo de insuficiencia renal (10,1% vs 11,5%) e hiperpotasemia (11,6% vs 14,0%). La incertidumbre acerca de estos datos de seguridad se debe a la ausencia de ensayos en Fase II y a la elevada proporción de pacientes que fueron excluidos en la fase de pre-aleatorización, en muchos casos por intolerancia al tratamiento. En la práctica clínica, sin ese cribado previo, es esperable que la incidencia de reacciones adversas sea mayor. La principal preocupación es el riesgo de hipotensión con SAC/VAL (≈18%) y la limitada representación en el ensayo de pacientes ancianos (el 19% >75 años) en comparación con la práctica diaria, dado que la hipotensión es más frecuente en esta población. El otro evento adverso importante es el angioedema, con una tasa casi el doble con SAC/VAL en comparación con enalapril (0,45% vs 0,23%), a pesar de que los pacientes con antecedentes o riesgo de angioedema habían sido excluidos de esa fase del ensayo. La inhibición de

la neprilina por parte de sacubitrilo puede bloquear la eliminación de la sustancia beta-amiloide, implicada en la patogénesis y progresión de la enfermedad de Alzheimer. No se conoce cuál sería el efecto clínico, especialmente cuando se utilice de forma crónica durante largos periodos de tiempo (superiores a los 3,5 años ensayados).

No se dispone de datos de eficacia ni seguridad en pacientes que no han recibido previamente un IECA o un ARA-II a dosis estables.

COSTE

El coste tratamiento/año por paciente es de 2.520 € (PVP IVA), 60 veces superior al coste del tratamiento de referencia (enalapril). No es un fármaco de aportación reducida por lo que el impacto económico directo en los pacientes es elevado, especialmente en los que tienen aportación del 40% y esto podría condicionar la adherencia al tratamiento.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico para la IC-FER incluye a los IECA como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en combinación con beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona¹¹. Los IECA y los beta-bloqueantes han demostrado 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-FER¹⁰. Por el contrario, la evidencia de un beneficio en la mortalidad con el tratamiento con ARA II en la IC es inconsistente y se considera menos robusta¹¹, por eso su recomendación se limita a los pacientes que sean intolerantes a los IECA. Por su parte los antagonistas de la aldosterona han demostrado reducir la mortalidad total (un 25-30%) en pacientes con IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≤35%, sintomáticos (NYHA clase II-IV) que ya estaban con el tratamiento farmacológico recomendado¹⁰.

SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con IC crónica sintomática (grado II y III) con fracción de eyección reducida (FEVI ≤ 35%) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP^{12,3} que presenten un mal control 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 las dosis máximas toleradas, tras haber valorado que este mal control no es debido al incumplimiento terapéutico.

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Entresto® disponible en la página web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf



Comité de Medicamentos de Castilla y León

Autores: Alejandra García Ortiz, Judit Ceruelo Bermejo, Rosa Miranda Hidalgo, Javier Lopez Diez (cardiólogo)

Sacylime es una publicación gratuita dirigida a los profesionales sanitarios que evalúa la aportación terapéutica de los nuevos principios activos introducidos en España y sus nuevas indicaciones. Su objetivo es optimizar la selección racional de medicamentos.

Disponible en <http://www.salud.jcyl.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/publicaciones/sacylme>

Gerencia Regional de Salud - Dirección General de Asistencia Sanitaria - Dirección Técnica de Farmacia
Paseo de Zorrilla, 1 - 47007 Valladolid - prestacionfca@saludcastillayleon.es