



Ebaluazio txosten osoa: _____

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


SAKUBITRILOA/BALSARTANA

Emaitza nabarmenak, baina saiakuntzaren irizpideak betetzen zituzten pazienteen artean bakarri

Merkataritza izena eta aurkezpenak:

▼ ENTRESTO® (Novartis-Ferrer);

▼ NEPARVIS® (Rovi)

24 mg/26 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (109,28 €)

49 mg/51 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (193,35 €)

97 mg/103 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (193,35 €)

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezetarekin

Merkaturatze-data: 2016ko urria

Ebaluazio-data: 2016ko urria

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Sakubitriloa/balsartanak (SAK/BAL) AHA II bat eta neprilisinaren inhibitzaile bat konbinatzen ditu dosi finkoetan. Neprilisinak, peptido natriuretikoaren (PN) maila igotzen du. Alabaina angiotentsina IIren maila ere igotzen du, eta hortaz AHA II batekin elkartzen da.

Ez da AEBI batekin edo AHA II batekin batera eman behar, baizik eta horiek ordezkatzeko, eta AEBI eten eta gutxienez 36 ordu itxaron behar dira ematen hasteko (errenina-angiotentsina-aldosterona sistema blokeatzeko arriskua).

SAK/BALek, enalaprilaren aldean, morbiditate gehiago du bihotzeko gutxiegitasuna (BG; NYHaren II-III gradua) eta \leq % 35 eiekzio-frakzioa duten pazienteen kasuan, BNP edo NT-pro-BNP plasma-mailak altuak direnean eta, eta sintomatologia izaten jarraitzen dutenean, gomendatutako tratamendu egokiena hartzen egon arren (AEBI edo AHA II eta beta-blokeatzailea, aldosteronaren inhibitzailearekin edo gabe).

Diseinu egokiko saiakuntza kliniko bat izan arren, litekeena da jardun klinikoan efektua ez izatea PARADIGM_HF saiakuntzan bezain altua, hainbat arrazoi direla eta: parte hartzeko eta kanpoan geratzeko irizpide zorrotzak; onartu aurreko fase bat, kontrako efektu onartezinak dituzten pazienteak baztertzeko; eta saiakuntza epearen aurretik etetea (horrek emaitzak gehiegi handitu ditzake).

Hauetako identifikatutako arriskuak: hipotentsioa handitzea, hiperpotasemia eta angioedema. Epe luzeko segurtasunaren berri ez dugu. Epe luzera, narriadura kognitiboa handitzeko arrisku potentziala dago.

Tratamenduaren urteko kostea 2.520 eurokoa da paziente bakoitzeko, hau da, erreferentziako tratamendua baino 85 aldiz garestiagoa da.

SAK/BAL tratamendu-aukera bat da BG kroniko sintomatikoa duten pazienteentzat (II-III gradua), eiekzio-frakzio murriztua badute (ezker-bentrikuluko eiekzio-frakzioa \leq % 35) eta BNP edo NT-pro-BNP plasma-mailak altuak badituzte, beta-blokeatzaileen eta aldosteronaren antagonisten (intolerantziaren edo kontra-indikazioaren kasuan izan ezik) dosi onargarri altuenekin batera AEBI edo AHA II dosi egonkorak jaso arren tratamenduaren kontrol txarra badute, egiaztatu eta gero kontrol txar hori ez dela tratamendua ez betetzearen ondoriozkoa.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaRAM.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

**ONA DA EGOERA
KONKRETUETA-
RAKO**

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Ixasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa aterata da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Kalifikazioa Andaluziako, Gaztela eta Leongo, Kataluniako, Nafarroako eta Euskadiko MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

INDIKAZIOA, EKINTZA-MEKANISMOA ETA POSOLOGIA

Bihotzeko gutxiegitasun kroniko sintomatikoa eta eiekzio-frakzio murriztua duten paziente helduak

Mekanismo eragilea^{8,9}: sakubitriloa: neprilisina inhibitzen du (peptido natriuretikoen eta beste peptido basoaktibo batzuen aktibitatea handituz) eta angiotentsina II gehitzen du; balsartana: angiotentsina II-hartzaileren antagonista (AHA II)

Posologia⁸: SAK/BAL ahotik hartzen da, egunean bi aldiz, AEBI edo AHA IIren ordean. Beharrezkoa da dosiaren konposizioa doitzea. Horretarako, kontuan hartuko dira aurretik hartutako AEBI/AHA IIren dosiak, presio arterial sistolikokoaren datuak eta giltzurrun edo gibelego gutxiegitasun moderatuaren presentzia. Dosifikazio mailakatu egin behar da (2-4 aste). Gainera, gainbegiratu egin behar da, presio arteriala, potasio serikoa eta kontrako efektuak kontrolatuz, batik bat tratamenduaren lehen asteetan. Angioedema-arrisku potentziala dela eta, SAK/BAL tratamendua ez da hasi behar AEBI bidezko tratamendua eten eta gutxienez 36 ordu igaro arte (errenina-angioedema-aldosterona sistema blokea ez dadin).

Ez da hasi behar $K > 5,4$ mmol/l bada edo $PAS < 100$ mmHg bada. $PAS < 100$ mmHg eta 110 mmHg-koa bada, $24/26$ mg-ko dosiekian hasi.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Sakubitriloa balsartana ez den beste AHA II batzuekin edo beste AEBI batzuekin (ramiprila) konparatzen duen azterketarik ez dago.

Eraginkortasunaren emaitzak PARADIGM-HF itsu bikoitzeko ausazko saiakuntza klinikoan lortu dira. Bertan SAK/BAL konbinazioa ($97/103$ mg/12 h) eta enalaprila (10 mg/12 h) konparatu ziren. Saiakuntza aurreikusitako baino lehen eten zen $3,5$ urtera eta jarraipenaren mediana 27 hilabetekoa izan zen. Saiakuntza hartan 8.442 paziente ebaluatu ziren, ezaugarri hauekin: BGeko sintomatologia zuten (NYHAko II-IV gradukoak), eiekzio-frakzio murriztua zuten ($\leq 40\%$, gero $\leq 35\%$ era jaitsi zena), BNP edo NT-pro-BNP plasma-maila altuak zituzten eta sintomatologia izaten jarraitzen zuten, gomendatutako tratamendu egokiena hartzen ari ziren arren (AEBI edo AHA IIren eta beta-blokea-tzaileren dosi egonkorra, gutxienez 4 astez); gainera, 50% baino gehiago aldosteronaren antagonisten tratamendua hartzen ari ziren.

Bihotzeko gutxiegitasunaren (BG) ondoriozko ospitaleratzearen edo heriotza kardiobaskularraren aldagai nagusia $4,7\%$ murriztu zen, eta $NNT = 21$ izan zen (95% eko konfiantza-tartea: $15-35$). Era berean, heriotza kardiobaskularra $3,2\%$ jaitsi zen ($NNT = 31$), edozein kausagatik heriotza $2,8\%$ jaitsi zen ($NNT = 36$) eta BGagatik ospitale-erata $2,8\%$ jaitsi zen ($NNT = 36$).

Jardun klinikoan, SAK/BALen efektua PARADIGM-HF azterlanean lortutakoa baino txikiagoa izango da seguruenik, arrazoi hauengatik:

- 1) Saiakuntza aurreikusitako baino lehen eten zen, modu justifikatuan, onuragatik. Gauza jakina da aurreikusitako baino lehen eteneko saiakuntzetan emaitza positiboak handiagoak izaten direla.
- 2) Ikerlana egin aurretik, ausazkotze aurreko fase zorrotz bat egin zen. Itsu bikoitzeko konparazio-fasean hasierako 18.021 pazienteen 47% hartu zuen parte ($n = 8.442$). Izan ere, baheketan-fasean pazienteen 42% baztertu zen (horien 69% peptido natriuretikoen maila baxua zutelako eta 31% hipotentsioa, giltzurrun-gutxiegitasuna, gibelego gutxiegitasuna eta abar zituztelako) eta, ausazkotze aurreko fasean, tratamenduarekiko intolerantziaren ondorioz tratamendua utzi zuten 20% baino gehiagok (gehienbat, hipotentsioagatik edo hiperpotasemiagatik). Horrek eragina izango luke aldagai nagusian: arriskuaren batez-besteko jaitsiera azterketa originalean behatutako 20% tik $15-16\%$ ra pasako litzateke, ausazkotze aurreko fasean baztertutako pazienteak kontuan hartzen direnean⁹.
- 3) Enalaprilaren besoa ez zen dosia igo hasiera batean helburua zen 40 mg/eguneko dosiraino. Ondorioz, ezin da baztertu behar bada paziente batzuek enalapril-dosi hori ondo har zezaketela. Bestalde, erabili zen balsartan-dosia 300 ± 57 mg/eguneko izan zen, normalean kliniketan erabiltzen dena baino altuagoa.
- 4) Saiakuntzan, desfibriladore/kardiobertsore ezgarriak (DAI) edo bi bentrikuluetako estimulazioa eragiten duen desfibriladoreak jardun klinikoan baino gutxiago erabili ziren^{9,10}.

PARADIGM-HF azterketak bestelako zalantza batzuk ere sortzen ditu, emaitzak estrapolatzerakoan:

- 1) NYHAko IV klaseko BG duten paziente oso gutxi zeuden: $0,7\%$ (III klaseko BG 24% eta II klaseko BG $70,5\%$)⁹.
- 2) Pazienteen batez besteko adina 64 urtekoa zen (± 11 urte). 75 urtekin gorakoak oso gutxi ziren (19%) eta azpitaldekako analisis ez zen desberdintasun esanguratsurik aurkitu, eraginkortasunari dagokionez, populazioaren azpitalde horrentzat⁹.

SEGURTASUNA

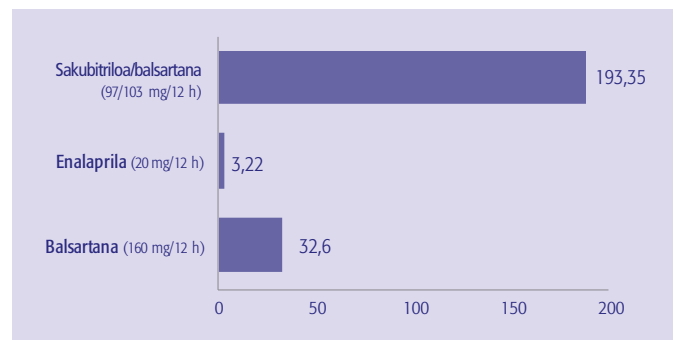
PARADIGM-HF saiakuntzaren segurtasun-datuek, itsu bikoitzeko fasean ($n = 8.442$), erakusten dute SAK/BALek enalapriloak baino arrisku gehiago duela kasu hauetan: hipotentsioa ($17,6\%$ eta $11,9\%$), PASaren murrizpena, klinikoki esanguratsua denean ($4,76\%$ eta $2,67\%$) eta angioedema ($0,5\%$ eta $0,2\%$). Aitzitik, arrisku gutxiago dauka giltzurrun-gutxiegitasunaren kasuan ($10,1\%$ eta $11,5\%$) eta hiperpotasemiaren kasuan ($11,6\%$ eta $14,0\%$).

Segurtasun aldetik, datu hauekin zalantzak daude. Izan ere, paziente asko baztertu ziren ausazkotze aurreko fasean, askotan tratamenduarekiko intolerantziarengatik, eta gainera ez dago II. faseko aurreko saiakuntzarik segurtasuna ebatzeko. Jardun klinikoan, alde aurretik horrelako baheketarik egin gabe, espero izatekoa da kontrako erreakzioen intzidentzia altuagoa izatea. Kezka nagusia SAK/BALek eragindako hipotentsioaren arriskua da ($\approx 18\%$), bai eta saiakuntzan parte hartu zuten adineko pazienteen kopuru txikia ere ($19 > 75$ urte), eguneroko jardunarekin konparatuz, hipotentsioa ohikoagoa baita adin-tarte horretan. Beste kontrako gertaera garrantzitsu bat angioedema da. Izan ere, SAK/BALen tasa enalapriloaren bikoitza zen ia ($0,45\%$ eta $0,23\%$), angioedemaren aurrekariak edo arriskua zuten pazienteak saiakuntzaren fase horretatik kanpo utzi ziren arren.

Sakubitriloak neprilisina inhibitzen du eta substantzia beta-almiloidarearen kanporatzea blokea dezake. Horrek eragina dauka Alzheimer-en gaixotasunaren patogenesia eta progresioan. Ez dakigu zer efektu kliniko izango duen, batik bat denbora-tarte luzeetan modu kronikoan (saiakuntzako $3,5$ urteetatik gora) erabiltzen denean.

Ez dugu daturik eraginkortasunari eta segurtasunari buruz aurretik dosi egonkorretan AEBlirik edo AHA IIirik hartu ez duten pazienteen artean.

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 28 EGUNEAN



OHARRA: kalkulak egiteko helburu-dosia erabili da (ESC 2016³), ez definitutako eguneko dosia (DDD).

2017ko urtarileko izendegia.

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

BG eta eiekzio-frakzio murriztua duten pazienteen tratamendu farmakologikoaren oinarria AEBI da, errenina-angiotentsina-aldosterona sistema blokeatzeko, eta horrez gain beta-blokeatzaileak eta/edo aldosteronaren antagonistak erabiltzen dira ere³. Frogatu denez, AEBlirik eta beta-blokeatzaileek heriotza-tasa 10% eta 20% artean murrizten dute plazebo baten aldean, BG eta eiekzio-frakzio murriztua duten hainbat paziente-motarekin egindako saiakuntza klinikoetan ikusi den moduan. Aitzitik, BG AHA IIrekin tratatzeak heriotza-tasan dakarren onuraren aldeko frogak ez dira hain sendoak, eta horrengatik AEBlirik intolerantzia duten pazienteekin bakarrik erabiltzea gomendatzen da. Bestalde, BG eta ezker-bentrikuluko $\leq 35\%$ eiekzio-frakzioa duten eta gomendatutako tratamendu farmakologikoa jarraitzen ari ziren paziente sintomatikoaren kasuan (NYHA II-IV klaseak), frogatu da aldosteronaren antagonistekin heriotza-tasa 25% eta 30% artean murrizten dela⁵.

Beraz, SAK/BAL tratamendu-aukera bat da BG kroniko sintomatikoa duten pazienteentzat (II-III gradua), eiekzio-frakzio murriztua badute (ezker-bentrikuluko eiekzio-frakzioa $\leq 35\%$) eta BNP edo NT-pro-BNP plasma-mailak altuak badituzte^{3,10}, beta-blokeatzaileen edo aldosteronaren antagonisten (intolerantziaren edo kontraindikazioaren kasuan izan ezik) dosi onargarri altuenekin batera AEBI edo AHA II dosi egonkorrek jaso arren tratamenduaren kontrol txarra badute, egiaztatu eta gero kontrol txar hori ez dela tratamendua ez betetzearen ondoriozkoa.

Erreferentzia bibliografiko guztiak
PT-ENTRESTO/V1/27102016 SAKUBITRILLOA/BALSARTANAREN
EBALUAZIO TXOSTENEAN daude, helbide honetan:
<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>



Informe de evaluación completo: _____

www.osakidetza.euskadi.net/cevime



SACUBITRILO/VALSARTÁN

Resultados destacables pero solo para los pacientes que cumplan los criterios del ensayo

Nombre comercial y presentaciones:

▼ ENTRESTO® (Novartis-Ferrer);

▼ NEPARVIS® (Rovi)

24 mg/26 mg, 56 comprimidos recubiertos con película (109,28 €)

49 mg/51 mg, comprimidos recubiertos con película (193,35 €)

97 mg/103 mg, comprimidos recubiertos con película (193,35 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de comercialización: Octubre 2016

Fecha de evaluación: Octubre 2016

Procedimiento de autorización: Centralizado

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); sin embargo, también aumenta los niveles de angiotensina II por lo que se asocia a un ARA-II.

No se debe administrar con un inhibidor de la ECA o un ARA II, sino como sustitución a estos, e iniciar al menos 36 horas después de la interrupción del IECA (peligro de provocar doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

SAC/VAL frente a enalapril ha mostrado un beneficio en morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC; grado II-III de la NYHA) y fracción de eyección $\leq 35\%$ con niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP que presentan sintomatología a pesar de estar con tratamiento óptimo recomendado (IECA o ARA-II y beta-bloqueante, con o sin inhibidor de aldosterona).

A pesar de ser un ensayo clínico de diseño adecuado, es probable que en la práctica clínica diaria el efecto sea menor que en el ensayo PARADIGM_HF debido a, entre otros, los exhaustivos criterios de inclusión y exclusión, una fase preinclusión en la que se eliminan pacientes con efectos adversos inaceptables y la interrupción prematura del ensayo que podría magnificar los resultados.

Los riesgos identificados son: aumento de la hipotensión, hiperpotasemia y angioedema. Se desconoce su seguridad a largo plazo. Existe un riesgo potencial a largo plazo de aumento del deterioro cognitivo.

El coste tratamiento/año por paciente es de 2.520 €, 85 veces superior al coste del tratamiento de referencia.

SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con IC crónica sintomática (grado II-III) con fracción de eyección reducida (FEVI $\leq 35\%$) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP 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.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS

No supone
un avance
terapéutico

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA

La asociación sacubitrilo/valsartán está indicada en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida⁸.

Mecanismo de acción^{8,9}: sacubitrilo: inhibe la neprilisina (aumentando la actividad de los péptidos natriuréticos y otros péptidos vasoactivos) e incrementa la angiotensina II; valsartán: antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II).

Posología⁸: SAC/VAL se administra vía oral dos veces al día como sustitución del IECA o del ARA II. Es necesario titular la dosis según: las dosis previas de IECA/ARA-II, las cifras de presión arterial sistólica 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. Debido al riesgo potencial de angioedema, no se debe iniciar SAC/VAL hasta al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA (para evitar el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

No debe iniciarse si K^+ >5,4 mmol/l o PAS <100 mmHg. Si PAS entre 100 mmHg y 110 mmHg, empezar con dosis 24/26 mg.

EFICACIA CLÍNICA

No hay estudios comparativos frente a sacubitrilo asociado a otros ARA-II distintos a valsartán o frente a otros IECA (ramipril).

Los resultados de eficacia provienen del ensayo clínico aleatorizado doble ciego PARADIGM-HF, en el que se valoró la combinación de SAC/VAL (97/103 mg/12 h) frente a enalapril (10 mg/12 h). El ensayo se interrumpió prematuramente a los 3,5 años, con una mediana de seguimiento de 27 meses. En este ensayo evaluó 8.442 pacientes con sintomatología de IC (grado II-IV de la NYHA), con fracción de eyección reducida ($\leq 40\%$, que se modificó a $\leq 35\%$), niveles plasmáticos de BNP o de NT-pro-BNP elevados y que seguían con sintomatología a pesar de estar con el tratamiento óptimo recomendado: dosis estable de IECA o ARA-II y beta-bloqueante durante al menos 4 semanas; además, más del 50% estaban en tratamiento con un antagonista de la aldosterona.

Se mostró una reducción absoluta del 4,7% en la variable principal combinada de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con un NNT=21 (IC95%: 15 a 35), así como la mortalidad CV en un 3,2%, NNT=31, la muerte por cualquier causa en un 2,8% NNT=36 y la hospitalización por IC en 2,8% NNT=36.

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. Es sabido que los ensayos interrumpidos prematuramente magnifican los resultados.
- 2) El estudio incluyó una rigurosa fase de pre-aleatorización. La fase de comparación doble ciego se realizó con el 47% (n=8.442) de los 18.021 pacientes iniciales ya que en la fase de cribado se excluyó al 42% de los pacientes (el 69% de estos por niveles bajos de péptidos natriuréticos y el 31% por hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática,...) y, en la siguiente fase de pre-aleatorización, los abandonos por intolerancia al tratamiento, principalmente por hipotensión o hiperpotasemia, superaron el 20%. El tamaño del efecto en la variable principal pasaría de una reducción relativa del riesgo (RRR) del 20% -observada en el análisis original-, a una RRR entre el 15% y el 16%, cuando se tienen en cuenta los abandonos en la fase de pre-aleatorización⁹.
- 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. Por otro lado, el valsartán se utilizó con una dosis media de 300±57 mg/día, mayor que la dosis habitualmente utilizada en la clínica.
- 4) En el ensayo, el uso del desfibrilador/cardioversor implantable (DAI) o con estimulación bi-ventricular ha sido menor que la práctica clínica^{9,10}.

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

- 1) La infrarrepresentación de pacientes con IC clase IV (NYHA): 0,7% (24% IC clase III y 70,5% clase II)⁹.
- 2) La media de edad de los pacientes fue 64 años (± 11 años). Los mayores de 75 años estaban poco representados (19%) y en el análisis de subgrupos no se encontraron diferencias significativas de eficacia en este subgrupo de población⁹.

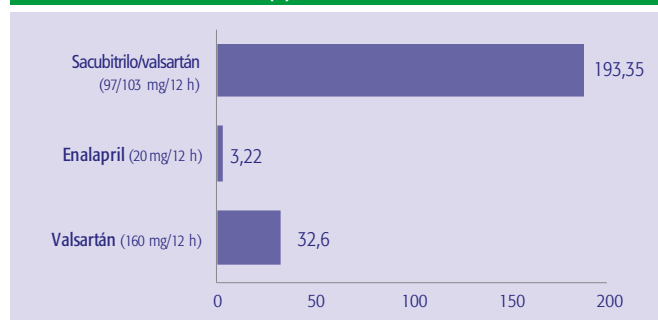
SEGURIDAD

Los datos de seguridad del ensayo PARADIGM-HF, en la fase de doble ciego (n=8.442), identifican a SAC/VAL con mayor riesgo que enalapril de: hipotensión (17,6% vs 11,9%), disminución de PAS clínicamente relevante (4,76% vs 2,67%), 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 elevada proporción de pacientes que fueron excluidos en la fase de pre-aleatorización, en muchos casos por intolerancia al tratamiento, y a que no haya ensayos previos de fase II para determinar la seguridad. 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 ($\approx 18\%$) 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 neprilisina 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 TRATAMIENTO (€) / 28 DÍAS



NOTA: para el cálculo, se ha utilizado la dosis objetivo (ESC 2016³), no la DDD.

Nomenclator, enero 2017.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico para la IC con fracción de eyección reducida incluye a los IECA como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en combinación con beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona³. 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 con fracción de eyección reducida. 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 robusta, 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) $\leq 35\%$, sintomáticos (NYHA clase II-IV) que ya estaban con el tratamiento farmacológico recomendado⁵.

SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes con IC crónica sintomática (grado II-III) con fracción de eyección reducida (FEVI $\leq 35\%$) y niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-pro-BNP^{3,10} que presenten un mal control pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA-II en combinación con beta-bloqueantes 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.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ENTRESTO/V1/27102016 en: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime/>