

SACUBITRILO / VALSARTÁN

▼ ENTRESTO-NEPARVIS®
PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Útil para el corazón si se usa con cabeza

Indicaciones

Insuficiencia cardiaca (IC) crónica sintomática con fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEV₁) reducida.

Mecanismo de acción

Combinación 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 ARA-II.

Posología y forma de administración

Vía oral, como sustitución del IECA o del ARA-II. La dosis inicial recomendada es de 49 mg/51 mg dos veces al día. Se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente. Titular la dosis según las dosis previas de IECA/ARA-II, las cifras de presión arterial sistólica (si PAS entre 100 y 110 mmHg empezar con dosis 24/26) y la presencia de insuficiencia renal o hepática moderada.

Eficacia clínica

Los datos provienen del ensayo PARADIGM-HF, 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 (≥ 150 pg/mL) o de NT-pro-BNP (≥ 600 pg/mL) 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 IC o muerte cardiovascular, con un NNT=21 (15 a 35). También se redujo 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 un 2,8%, NNT= 36 (24 a 77).

Los pacientes fueron seleccionados de manera que tuvieran una mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento y un riesgo bajo de efectos adversos. 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, insuficiencia renal, insuficien-

cia hepática, etc.). En la siguiente fase de pre-aleatorización, los abandonos por intolerancia al tratamiento superaron el 20%. La fase de comparación doble ciego se realizó con el 47% (n=8.442) de los 18.071 pacientes iniciales.

Aporta beneficio sólo si el tratamiento óptimo con IECA o ARA-II no funciona

El efecto de SAC/VAL en la práctica clínica probablemente será menor que en el estudio PARADIGM-HF debido a:

- Se interrumpió de forma anticipada por beneficio, por lo que es posible que el efecto real sea menor al estimado.
- Se incluyó una fase de pre-aleatorización en la que se descartaron los pacientes que no toleraban enalapril o 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%, a una RRR entre 15% y 16%.
- En el brazo de enalapril no se permitió la titulación hasta la dosis objetivo de 40 mg/día. Por tanto, no puede descartarse que el efecto comparativo de SAC/VAL hubiera sido menor que el obtenido en el estudio PARADIGM-HF. En el brazo de SAC/VAL se alcanzaron dosis medias equivalentes a 300±57 mg de valsartán, dosis superiores a las utilizadas en la clínica (la dosis objetivo de valsartán en IC es de 320 mg).
- 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, cuando en Europa la utilización de estos dispositivos es casi el doble. Estas tecnologías han demos-



FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es

@BITNavarra

RESUMEN

Sacubitrilo/Valsartán (SAC/VAL) es una combinación a dosis fijas de un inhibidor de la neprilisina (nuevo grupo farmacológico) y un ARA-II.

Ha mostrado un beneficio en morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (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, a pesar de estar el tratamiento óptimo recomendado, siguen presentando sintomatología.

Los riesgos identificados son: hipotensión, hiperpotasemia y angioedema. Existe un riesgo potencial de deterioro cognitivo a largo plazo.

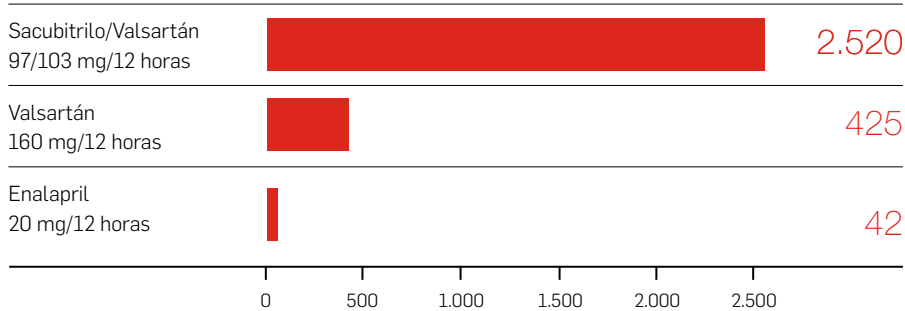
Sólo debería utilizarse en pacientes similares a los del ensayo, que son en los que se ha demostrado evidencia de beneficio clínico y de seguridad.

El coste tratamiento/año por paciente es de 2.520 € (PVP IVA), 60 veces más que el coste de enalapril.

CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

COSTE TRATAMIENTO / AÑOS (€)



trado reducir la muerte y la discapacidad en los pacientes con IC-FER, por lo que se desconoce si el acceso a ellas hubiera mitigado algunos de los beneficios del tratamiento.

Otras dudas que genera a la hora de extrapolar los resultados son:

- La infrarrepresentación de pacientes con IC clase IV (NYHA): 0,7%. El 24% tenían IC clase III y el 70,5% clase II.
- La edad media 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.

Seguridad

Reacciones adversas

SAC/VAL presenta un 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%). Presenta menor riesgo de insuficiencia renal (10,1% vs 11,5%) e hiperpotasemia (11,6% vs 14,0%). En la práctica clínica es esperable que la incidencia de reacciones adversas sea mayor, ya que en el PARADIGM-HF hubo una pre-selección de pacientes, lo que hace difícil establecer el balance riesgo/beneficio del fármaco.

Contraindicaciones

Uso concomitante con IECA o ARA-II.

Antecedentes de angioedema relacionado con el tratamiento previo con IECA o ARA-II (no se debe iniciar SAC/VAL hasta 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un IECA).

Angioedema hereditario o idiopático.

No debe iniciarse si potasio $>5,4$ mmol/L o PAS <100 mmHg.

Uso concomitante de aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal

Advertencias y precauciones

Monitorizar la funcionalidad renal (creatinina sérica, ClCr, BUN, proteinuria), presión arterial y niveles de potasio.

Utilización en situaciones especiales

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años. **Insuficiencia renal:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

En insuficiencia renal moderada se debe comenzar con 24 mg/26 mg dos veces al día. No hay datos en insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La experiencia clínica en insuficiencia hepática moderada o valores de AST/ALT mayores a dos veces el límite superior, es limitada. Se debe iniciar con 24mg/26mg dos veces al día. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar o colestasis. **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos.

Interacciones

La asociación con inhibidores PDE5 (p.ej. sildenafil) aumenta el riesgo de hipotensión. Posible reducción de los niveles plasmáticos de metformina y furosemida.

Aumenta los niveles plasmáticos de fármacos como bosentán, estatinas, fexofenadina o meglitinidas (p.ej. nateglinida). Posible aumento de las concentraciones séricas de litio. Los AINE y ácido acetilsalicílico pueden reducir la funcionalidad renal. Su uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y antagonistas mineralocorticoides pueden aumentar el potasio y la creatinina sérica.

Plan de Riesgos

La inhibición de la neprilisina por parte de sacubitrilo puede bloquear la eliminación de la sustancia beta-amiloide, actualmente relacionada con la patogénesis y progresión de

la enfermedad de Alzheimer. Se desconoce cuál sería el efecto clínico, especialmente cuando se utilice de forma crónica.

Lugar en la terapéutica

El tratamiento farmacológico para la IC-FER incluye a IECA para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en combinación con beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona. IECA y 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-FER. Sin embargo, la evidencia de un beneficio en la mortalidad con el tratamiento con ARA-II en IC es inconsistente, por eso su recomendación se limita a los pacientes intolerantes a IECA.

Los antagonistas de la aldosterona han demostrado reducir la mortalidad total (un 25-30%) en pacientes con IC con FEVI $\leq 35\%$, sintomáticos (NYHA clase II-IV) que ya estaban con el tratamiento farmacológico recomendado.

La Comisión Central de Farmacia del Servicio Navarro de Salud decidió que SAC/VAL se debe utilizar **en un perfil de pacientes determinado** que cumpla los 4 criterios simultáneamente:

1. FEVI $< 35\%$.
2. Niveles elevados de BNP o NT-pro BNP.
3. Sintomáticos y tengan IC grado II-III de la NYHA.
4. En tratamiento a dosis máximas de IECA o ARA-II + beta-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos).

Presentaciones

Entresto® (Novartis), Neparvis® (Rovi) 28 comp recubiertos, 24/26mg (109,28€), 49/51mg (193,35€), 97/103mg (193,35€).

Bibliografía

Ficha basada en el [Informe de posicionamiento terapéutico sobre sacubitrilo/valsartán](#).