

## SACUBITRILO - VALSARTÁN

Marco del Río J<sup>a</sup>, Romero Candell G<sup>b</sup>, Tejada Cifuentes F<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Residente Farmacia Hospitalaria. <sup>b</sup>Especialista Farmacia Hospitalaria. <sup>c</sup>Farmacéutico Atención Primaria GAI Albacete

*Sacubitrilo-valsartán es una asociación de un inhibidor de la neprilisina y un antagonista del receptor de angiotensina II, indicada en insuficiencia cardiaca crónica sintomática. Se trata de una nueva opción terapéutica en una patología en el que otros fármacos han demostrado modificar el pronóstico de la enfermedad, reduciendo las tasas de mortalidad. Sus incertidumbres en cuanto a eficacia y seguridad, y su elevado coste, condiciona su utilización en pacientes seleccionados en los que la evidencia de beneficio sea más clara. En el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS se considera únicamente como una opción en pacientes con FEVI  $\leq$  35%, niveles plasmáticos elevados de péptidos natriuréticos y que presenten un mal control de la sintomatología (grado II-III de la NYHA) pese al tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II en combinación con betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona a las dosis máximas toleradas, tras haber valorado que el mal control no es debido a incumplimiento terapéutico.*

### INDICACIONES

Sacubitrilo-valsartán (SAC/VAL) está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) crónica sintomática con fracción de eyección (FE) reducida<sup>1</sup>.

### POSOLOGIA

La dosis inicial recomendada es un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día. La dosis se debe doblar a las 2-4 semanas hasta la dosis objetivo de un comprimido de 97 mg/103 mg dos veces al día, en función de la tolerabilidad del paciente<sup>1,2</sup>.

Si los pacientes experimentan problemas de tolerabilidad (presión arterial sistólica [PAS]  $\leq$ 95 mmHg, hipotensión sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal) se recomienda un ajuste de los medicamentos concomitantes, reducción temporal de la dosis o interrupción de tratamiento.

La experiencia en pacientes que no estén tomando IECA o ARA o tomando dosis bajas de estos medicamentos es limitada, por lo tanto en estos pacientes se recomienda una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día y un aumento lento de dosis (doblado cada 3-4 semanas).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con niveles de potasio sérico  $>$ 5,4 mmol/l o con PAS  $<$ 100 mmHg. Debe considerarse una dosis inicial de 24 mg/26 mg dos veces al día en pacientes con PAS  $\geq$ 100 a 110 mmHg.

No se debe iniciar durante al menos 36 horas después de la interrupción del tratamiento con un inhibidor de ECA debido al riesgo potencial de angioedema<sup>1,2</sup>.

El valsartán contenido en esta combinación es más biodisponible que el valsartán presente en otras formulaciones comercializadas de comprimidos, por lo que 103 mg de valsartán en esta combinación equivalen a 160 mg en otras formulaciones<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Los péptidos natriuréticos (PN) son antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BNP: brain natriuretic peptide; NT-proBNP: porción aminoterminal del proBNP). Sus principales acciones son la reducción de la resistencia vascular periférica y el incremento de la natriuresis y la diuresis<sup>3</sup>. La inhibición de la neprilisina aumenta la actividad de los PN y otros péptidos vasoactivos que potencialmente ejercen efectos compensatorios favorables a largo plazo, pero por otra parte también conduce a un aumento de la angiotensina II, que es un mediador importante de desarrollo y progresión de la IC. Por lo tanto, el efecto potencialmente beneficioso de la inhibición de la neprilisina sólo se puede aprovechar si se inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona de forma simultánea<sup>4</sup>.

Esta asociación presenta el mecanismo de acción de un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina mediante la inhibición simultánea de la neprilisina (endopeptidasa neutra; NEP) a través de LBQ657, metabolito activo de sacubitrilo, y mediante el antagonismo del receptor de la angiotensina II tipo-1 a través de valsartán<sup>1,2</sup>.

Tras la administración oral se disocia en valsartán y en el profármaco sacubitrilo. Sacubitrilo posteriormente se metaboliza al metabolito activo LBQ657. Éstos alcanzan las concentraciones plasmáticas pico a las 2 horas, 1 hora, y 2 horas, respectivamente. La biodisponibilidad oral absoluta de sacubitrilo y valsartán se estima que es más de 60% y 23%, respectivamente<sup>1</sup>.

La administración con alimentos no tiene un impacto clínico significativo en la exposición sistémica de sacubitrilo, LBQ657 y valsartán.

Sacubitrilo, LBQ657 y valsartán muestran un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (94-97%). De acuerdo a la comparación entre las concentraciones plasmáticas y las del LCR, LBQ657 atraviesa la barrera hematoencefálica en grado limitado (0,28%)<sup>1</sup>.

Tras la administración oral, un 52-68% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y ~13% de valsartán y sus metabolitos se excretan en orina; 37-48% de sacubitrilo (principalmente como LBQ657) y 86% de valsartán y sus metabolitos se excretan en heces<sup>1</sup>.

## EFICACIA CLÍNICA

La principal evidencia disponible proviene de un único ensayo clínico pivotal, el **PARADIGM-HF**, ensayo fase III multinacional, doble ciego, aleatorizado, comparativo entre SAC/VAL y enalapril. En él se incluyen pacientes adultos con IC crónica sintomáticos [clasificación II-IV de la "New York Heart Association" (NYHA)] y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$ , modificada posteriormente a  $\leq 35\%$ , que estaban al menos durante cuatro semanas en tratamiento con dosis estables de IECA o ARA II (equivalentes al menos a 10 mg diarios de enalapril) y con betabloqueantes. Otro criterio de inclusión era tener unos niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP)  $\geq 150$  pg/ml si el paciente no había sido hospitalizado por IC en el último año, o un BNP  $\geq 100$  pg/ml si el paciente había estado hospitalizado por IC en el último año<sup>5</sup>.

El ensayo tenía 3 fases: cribado, pre-aleatorización y fase doble ciego.

- En la fase de cribado se eliminaron 7.534 pacientes, la mayoría por presentar niveles bajos de péptidos natriuréticos.
- En la fase pre-aleatorización, los pacientes recibieron de forma secuencial ambos fármacos, y 2.071 no superaron esta fase principalmente por efectos adversos.

- Finalmente, los 8.442 pacientes restantes fueron aleatorizados para recibir SAC/VAL 97-103 mg (n=4187) o enalapril 10 mg dos veces al día (n=4212).

El ensayo se finalizó de forma anticipada al alcanzar SAC/VAL el límite de beneficio establecido en un análisis intermedio, tras una mediana de seguimiento de 27 meses<sup>4</sup>.

La variable principal de eficacia fue una combinación de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC, en la cual SAC/VAL fue superior a enalapril, reduciendo el riesgo absoluto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en un 4,7% (21,8% vs 26,5%), HR (IC 95%)= 0,80 (0,73 a 0,87)<sup>4,5</sup>, lo cual se considera clínicamente relevante<sup>6</sup>.

En el análisis de subgrupos se observó mayor efecto en la variable principal para los pacientes menos graves<sup>4</sup> y significación estadística de SAC/VAL frente a enalapril en todos los subgrupos excepto en los pacientes mayores de 75 años y las clases III-IV de la NYHA. Cabe destacar que en los subgrupos por zonas geográficas tampoco se obtuvo significación estadística en el de Europa occidental. Ésto puede deberse a que estas comparaciones por subgrupos no tenían la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en la variable principal.

Es importante también la ausencia de significación estadística en el caso de los pacientes naive a IECAs (HR 0,92, IC 95% 0,76 a 1,10)<sup>6</sup>.

En la principal variable secundaria, mortalidad por cualquier causa, SAC/VAL también fue superior a enalapril con una reducción absoluta de un 2,8% (17% vs 19,8%), y alcanzó significación estadística<sup>5</sup>.

## SEGURIDAD

De los 10.513 pacientes que iniciaron el periodo de pre-aleatorización con enalapril el 10,5% discontinuaron de manera permanente, el 5,6% por una reacción adversa. Durante el periodo pre-aleatorización con SAC/VAL un 10,4% adicional de los pacientes discontinuó de manera permanente, 5,9% por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más destacadas durante el período de prealeatorización y tratamiento fueron:

**Angioedema:** se notificó angioedema en un 0,5% de los pacientes tratados con SAC/VAL, comparado con un 0,2% de los pacientes tratados con enalapril.

**Hiperpotasemia y potasio sérico:** la hiperpotasemia fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con enalapril, con un NNT para evitar un evento de 42 (IC95% 26 a 104). Esta mayor frecuencia no se detectó en la fase de prealeatorización, presentándose hiperpotasemia en un 2,8% de los pacientes tratados con enalapril, y en la misma proporción de los después tratados con sacubitrilo-valsartán. Los casos de hiperpotasemia grave fueron más frecuentes en el grupo

de enalapril (1,0% vs 0,4%; NNH 169, 106 a 425)<sup>7</sup>. Presión arterial: se notificó **hipotensión** y baja presión arterial sistólica clínicamente relevante (<90 mmHg y disminuida desde los niveles basales de >20 mmHg) en un 17,6% y 4,76% de los pacientes tratados con SAC/VAL comparado con un 11,9% y 2,67% de los pacientes tratados con enalapril respectivamente<sup>1</sup>. Insuficiencia renal: se notificó insuficiencia renal en un 10,1% de los pacientes tratados con SAC/VAL y en un 11,5% de los pacientes tratados con enalapril<sup>1</sup>.

Plan de gestión de riesgos: Dentro de este plan se incluye: angioedema, hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, efectos sobre la función cognitiva e interacciones medicamentosas con estatinas (sacubitrilo inhibe los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3, por lo tanto puede aumentar la exposición sistémica de sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 como las estatinas).

La administración de sacubitrilo-valsartán aumentó la C<sub>máx</sub> de atorvastatina y sus metabolitos en hasta dos veces y el AUC en hasta 1,3 veces)<sup>2,7</sup>. Con respecto al deterioro cognitivo, se ha considerado un riesgo potencial debido a que sacubitrilo inhibió la neprilisina en el líquido cefalorraquídeo en estudios en animales, aumentando potencialmente la cantidad del subtipo 1-38 y 1-40 de sustancia beta-amiloide cerebral<sup>2</sup>. Los beneficios clínicos en eficacia de la combinación SAC/VAL tienen, por tanto, que ser sopesados frente a su perfil de efectos adversos. Existen dudas acerca de los datos de seguridad debido a la elevada proporción de pacientes que fueron excluidos en la fase de prealeatorización.

## LUGAR EN LA TERAPEUTICA

A la hora de posicionar este fármaco hay que tener en cuenta ciertos aspectos que generan incertidumbre:

- No se han realizado estudios en fase 2 para determinar la seguridad<sup>6</sup>. Además, debido al gran número de pacientes que abandonaron el ensayo en la fase de pre-aleatorización por efectos adversos, las reacciones adversas esperadas en la práctica clínica podrían ser mayores que las tasas de reacciones adversas notificadas en el estudio pivotal<sup>1,2,5</sup>.
- No se permitió en el brazo de enalapril, titular hasta la dosis máxima diaria de 40 mg que se encuentra indicada en insuficiencia cardiaca y es utilizada en la práctica clínica (la dosis media fue de 18,9 mg/día), y sin embargo, sí se utilizaron en el 76 % de los pacientes, dosis máximas de valsartan (equivalentes a 320 mg/día), cuya tolerancia se había ensayado previamente en la fase de prealeatorización. No hubo brazo de control con valsartán. No se conoce por tanto, que parte del beneficio se debe a la inhibición de la neprilisina o a la elevada dosis de valsartán<sup>8</sup>.
- Cambio de un criterio de inclusión (FE de 40 a 35%) con un tercio del estudio realizado (19 meses

después del inicio), que incluye pacientes más graves y, por lo tanto, puede maximizar el beneficio del fármaco.

- Interrupción temprana del ensayo, por lo que por selección de resultados, el efecto real podría ser menor que el estimado<sup>4,9,10</sup>.
- El perfil de los pacientes con IC en España se parece poco al perfil de los pacientes incluidos en la fase doble ciego del PARADIGM-HF.
- La baja representación de los pacientes con una ICC de clase IV (60 de 8.442) hace que la evidencia de la seguridad y eficacia en estos pacientes sea débil.

**El NICE**<sup>6</sup>, en un informe de 2016 recomienda utilizarlo sólo en pacientes que cumplan los siguientes requisitos:

- Sufrir una ICC de clase II a IV según la clasificación de la NYHA.
- Tener una fracción de eyección disminuida  $\leq 35\%$ .
- Estar en tratamiento con una dosis estable de un IECA o ARA-II.

La guía de 2016 de IC de la sociedad europea de cardiología clasifica a IECAs,  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas de receptor mineralcorticoide con nivel de evidencia I-A, y a ARA-II y SAC/VAL con nivel I-B<sup>11</sup>.

De acuerdo al **Informe de Posicionamiento Terapéutico** (IPT) SAC/VAL es una opción de tratamiento en los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:

- IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida (FEVI  $\leq 35\%$ ).
- niveles plasmáticos elevados de BNP o de NT-proBNP<sup>11,12</sup>.
- mal control (de forma que continúen sintomáticos con grado II-III de la NYHA) 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 los mismos) a las dosis máximas toleradas, tras haber valorado que el mal control no es debido al incumplimiento terapéutico.

Según un reciente informe<sup>7</sup> del grupo GENESIS el impacto presupuestario anual a nivel nacional resulta elevado desde el primer año de la introducción del fármaco, llegando a 137 millones € en el escenario de menor introducción del mismo. Alcanzado el máximo de pacientes a tratar, en el quinto año el impacto llega a 681 millones € en el escenario de menor uso del fármaco, siguiendo estrictamente la indicación actualmente financiada, y con una tasa de fracaso del tratamiento con IECA/ARA-II del 60%.

## CONCLUSIONES

1. En el tratamiento de la IC los IECA siguen siendo el tratamiento de primera elección.
2. SAC/VAL conforme a su IPT, sería únicamente una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos con mal control tras tratamiento con IECA o ARA-II en combinación con  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas de la aldosterona, tras haber valorado que el mal control no es debido al incumplimiento terapéutico.
3. Sus resultados de seguridad y eficacia provienen de un único ensayo patrocinado por el fabricante y con un diseño que genera numerosas dudas.
4. Hay que tener en cuenta el elevado coste de este fármaco, siendo 60 veces superior al tratamiento estándar con enalapril.
5. Es preciso un seguimiento adicional de los efectos adversos, así como aclarar la relación de este fármaco con el aumento de beta-amiloide.

**Presentaciones:** Entresto ®Comp. recubiertos con película 97 mg/103 mg.

**Grupo terapéutico:** C09DX.Antagonistas angiotensina II, otras asociaciones.

**Condiciones de dispensación:** Receta Médica.

### COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Enalapril 20 mg /12 horas	41,975 €
Valsartán 160mg/12 horas	424,96 €
Sacubtrilo+valsartán 97/103 mg /12 horas	2.520,46 €

Fuente: Nomenclátor de facturación abril de 2017.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica autorizada de Entresto®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf). [Consultada abril 2017].
2. Informe Europeo de Evaluación (EPAR) de Entresto®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004062/human\\_med\\_001929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004062/human_med_001929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Consultada abril 2017].
3. Pascual-Figal DA, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Rev Clin Esp. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.02.008>.
4. Informe de posicionamiento terapéutico de Entresto®. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf). [Consultada abril 2017].
5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction Entresto. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA388/documents/appraisal-consultation-document>. [Consultada abril 2017].
7. Sacubitrilo / Valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. Informe GENESIS-SEFH. 14 de octubre de 2016.
8. RXfiles preliminary trial summary. Lynette Kosar Jan 7th, 2015. Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/PARA-DIGM-HF-Trial-Sacubitril.pdf>. [Consultada abril 2017].

9. Califf RM. LCZ696: too good to be true? Eur Heart J. 2015; 36: 410-2.
10. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging Issues in Clinical Trial Design: Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 2886-98.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; pii: ehw128.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371: 993-1004.

---

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071  
I.S.S.N.: 2530-8939