



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SACUBITRILO/VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CF II-IV, FRACCIÓN DE EYECCIÓN DISMINUIDA, SINTOMÁTICO, Y EN TERAPIA MEDICA ÓPTIMA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2018



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Matilde Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Akram Hernández Vásquez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
7. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y en terapia médica óptima. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
ACC	American College of Cardiology
ARA II	Antagonistas de angiotensina II
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CV	Cardiovascular
CF	Clase funcional
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluaciones de tecnologías sanitarias
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HAS	Haute Autorité de la Santé
HR	Hazard Ratio
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
IECA	Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina
IRNA	Inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Care and Excellence
NMA	Network meta-analysis
NYHA	New York Heart Association
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
WHO	World Health Organization

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
IV. RESULTADOS.....	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	25
III. ENSAYOS CLÍNICOS	28
V. DISCUSIÓN.....	35
VI. CONCLUSIONES.....	40
VII. RECOMENDACIONES.....	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La falla cardíaca o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, muestra la presencia de signos y síntomas de fracción de eyección ventricular izquierda menos al 40 % (aunque el punto de corte varía entre ≤ 35 % a 40 % o ≤ 45 %). El curso de esta condición incluye periodos estables e inestables de síntomas y signos de la enfermedad que requieren tratamiento farmacológico y hospitalización.
- El tratamiento indicado para el manejo de falla cardíaca con fracción de eyección disminuida son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), los cuales se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. En EsSalud, se tienen pacientes que reciben tratamiento sólo con IECA o sólo con ARA II a dosis máximas tolerables sin presentar falla terapéutica, además de otros fármacos que ayudan al control de falla cardíaca como parte de la terapia óptima. De hecho, los pacientes que hayan recibido dosis máximas tolerables de terapia óptima con uno de los dos grupos farmacológicos IECA o ARA II podrían recibir una línea de tratamiento subsecuente con un medicamento del otro grupo farmacológico (IECA o ARA II) disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Sacubitrilo/valsartán es presentado para evaluación como un esquema promisorio de tratamiento alternativo a ambos grupos farmacológicos del Petitorio Farmacológico de EsSalud, IECA (incluyendo, enalapril o captopril) o ARA II (incluyendo, losartán, valsartán e irbesartán). En este contexto, la presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada a marzo del 2018, acerca de la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán frente a un medicamento IECA o ARA II, en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional (CF) II-IV, fracción de eyección disminuida (< 40 %), sintomático, y que se encuentren recibiendo terapia médica con un IECA o con un ARA II a dosis óptimas. Así, la pregunta PICO del presente dictamen preliminar evalúa tanto una comparación entre sacubitrilo/valsartán y los IECA, como entre sacubitrilo/valsartán y los ARA II. Los desenlaces de interés a evaluar fueron la mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones, calidad de vida, mortalidad cardiovascular (CV) y eventos adversos.
- Se seleccionaron y revisaron cuatro guías de práctica clínica (Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACA, por sus siglas en inglés) 2016, 2017, el Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés) 2016, Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) 2016), las cuales no son consistentes en recomendaciones favorables de uso de sacubitrilo/valsartán respecto a la población de interés del presente dictamen. Por su parte, de las cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias

(ETS) incluidas, la del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y la SMC recomendaron el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA o ARA para la población de pacientes de interés en el presente dictamen. La AHA/ACA reafirmó sus recomendaciones de la versión anterior de recomendar la inhibición del sistema de renina-angiotensina con cualquiera de los grupos farmacológicos IRNA (sacubitrilo/valsartán), IECA o ARA II, sin preferencia alguna de uno sobre otro. Finalmente, la ETS de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) decidió incluir sacubitrilo/valsartán en su sistema de salud, más no explicita un posicionamiento preferencial de esta intervención con respecto a sus comparadores en la estrategia terapéutica para la población de interés.

- La evidencia de mayor calidad disponible se encuentra sustentada en un único ensayo clínico aleatorizado (ECA), el PARADIGM-HF de Mc Murray et al., 2014; estudio sobre el cual se basan las recomendaciones de todas las guías de práctica clínica (GPC) y ETS mencionadas. Este ECA, fase III, doble ciego, evaluó la superioridad de sacubitrilo/valsartán frente al enalapril (IECA), siendo la población de estudio pacientes que toleraron el IECA a dosis óptimas previamente a la aleatorización a los grupos de comparación. Por lo tanto, este estudio responde únicamente a la comparación entre sacubitrilo/valsartán y un IECA, por lo que responde parcialmente a la pregunta PICO de interés, ya que no contempla el escenario de uso de previo de un ARA II a dosis óptimas tolerables.
- El estudio PARADIGM-HF cuenta con varias limitantes metodológicas que hace difícil la interpretación de los resultados de eficacia. PARADIGM-HF es un ensayo truncado, que fue terminado tempranamente, sin un reporte preciso de la duración de sus fases, especialmente de la fase aleatorizada. Aunque este estudio encuentra resultados de superioridad del sacubitrilo/valsartán sobre el enalapril para los desenlaces de eficacia reportados (co-primario, muerte cardiovascular, muerte por cualquier causa, y hospitalizaciones), éstos han sido reportados sin mencionar a qué punto del seguimiento corresponden. Así, se desconoce cuáles fueron las medianas de tiempo-a-evento para todos los desenlaces de eficacia, lo que dificulta la interpretación de los resultados.
- Debido a que los ECA truncados tempranamente, como el PARADIGM-HF, tienen un alto riesgo de sobreestimar sus resultados, el equipo técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de no continuar en el estudio para todos los desenlaces de eficacia, los cuales incluyen los eventos ocurridos, así como la pérdida de seguimiento de pacientes, y constituyen un buen indicador de la efectividad general del medicamento. Se realizó un ajuste por sobreestimación de resultados en estudios truncados y por múltiples comparaciones, según lo especificado *a priori* en el protocolo del estudio. Los resultados de muerte por cualquier causa y

muerte por causa CV perdieron significancia estadística con el ajuste del alfa por múltiples comparaciones. Con respecto al ajuste del 29 % por sobreestimación en estudios truncados, para todos los desenlaces, se evidenció que los resultados perdieron significancia estadística.

- Con respecto a la comparación sacubitrilo/valsartán y ARA II, a la fecha no se ha encontrado evidencia disponible para su evaluación. Por lo tanto, no es posible conocer si sacubitrilo/valsartán cuenta con mayor eficacia y mejor perfil de seguridad que ARA II. Siendo así, se espera que se lleven a cabo ensayos clínicos de dicha comparación.
- Los especialistas manifestaron que sacubitrilo/valsartán, tiene un mecanismo de acción que supondría una mejora en la sintomatología clínica del paciente superior a la obtenida con IECA o ARA II. En PARADIGM-HF, se midió la calidad de vida en base al cambio del puntaje *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) el cual, al igual que la clase funcional NHYA, muestra la severidad de las limitaciones físicas asociadas a la insuficiencia cardiaca. El cambio promedio fue una diferencia de 1.64 puntos entre ambos grupos de comparación en una escala de 100 puntos (IC95 % [0.63 - 2.65], $p= 0.001$). Llama la atención que se haya encontrado significancia estadística dada una magnitud de diferencia tan pequeña con respecto al puntaje total de la escala utilizada, es posible que esto se deba a que se calculó un tamaño muestral grande para la variable principal de interés (>4000 pacientes por grupo), así, este hallazgo no está reflejando una mejoría clínicamente relevante en la calidad de vida de los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán en comparación con IECA. Es importante resaltar además que este cambio se reportó para el tiempo desde el inicio hasta el octavo mes, a pesar de que el estudio tuvo una duración mayor, sugiriendo un reporte selectivo de los resultados.
- Adicionalmente, sacubitrilo/valsartán significaría una inversión mayor para EsSalud que las terapias con IECA o ARA II que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán involucra una inversión de aproximadamente S/ 4,000 anuales por paciente, mientras que el costo de un tratamiento con un ARA II a dosis máxima oscila entre aproximadamente S/ 80 - 120 anuales por paciente y con un IECA entre S/ 25 - 35 anuales por paciente. Dado que aún no se han agotado todas las alternativas del Petitorio Farmacológico de EsSalud en este escenario, sacubitrilo/valsartán requeriría demostrar ser claramente superior a los IECA y ARA II disponibles a dosis plenas en ensayos de buen diseño y desarrollo. La falta de sustento técnico sólido a favor de sacubitrilo/valsartán no justificaría la inversión de recursos de más de 100 veces el costo por paciente en esta tecnología sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a los IECA y ARA II que se

encuentran en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el manejo de la misma condición.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y que hayan recibido terapia médica óptima.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima. De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, el Dr. Marcos Jáuregui Contreras del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y el Dr. Walter Alarco León, del Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) han hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) las solicitudes de uso del producto farmacéutico sacubitrilo/valsartán no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Red Prestacional Sabogal:

P	Paciente mayor de 18 años, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida (<40 %), sintomático, con terapia óptima y clase funcional II a IV
I	Sacubitrilo/valsartán
C	IECA ARA II
O	Reducción de muerte por causas cardiovasculares Reducción de hospitalizaciones por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca Reducción de muerte por todas las causas

INCOR:

P	Paciente con insuficiencia cardíaca crónica fracción de eyección (FE) <35 %, clase funcional NYHA II-III, con terapia oral estable de un inhibidor de la enzima convertidora angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina II al menos por cuatro semanas.
I	IRNA: Sacubitrilo/valsartán
C	IECA: enalapril o captopril ARA II: losartán o valsartán
O	Desenlaces clínicos primarios: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción Mortalidad - Reducción de muerte cardiovascular - Reducción muerte súbita Desenlaces clínicos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría de síntomas (valorable por test de caminata de 6 min) - Mejoría de calidad de vida (valorable por cuestionario de miocardiopatía de Kansas city (KCQC))

Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas en cardiología Dr. Cesar Ítalo León-Silva Lizarraga y la Dra. Luz Gisella Mendoza Sánchez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima*.
I	Sacubitrilo/valsartán
C	IECA ARA II
O	Mortalidad total Hospitalizaciones Mortalidad CV Eventos Adversos

* Terapia médica óptima: han recibido dosis máximas de medicamentos para el manejo de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) del Petitorio Farmacológico de EsSalud como IECA (enalapril o captopril), ARA II (losartán, valsartán, o irbesartán), además de otros fármacos que ayudan al control de ICC como beta bloqueadores (bisoprolol, carvedilol alupurinol), nitratos (isosorbide mononitrato), diuréticos de asa (furosemida), anticoagulantes cumarínicos (warfarina), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel) y espirolactonas.

B. ASPECTOS GENERALES

La falla cardíaca o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, muestra la presencia de signos y síntomas de fracción de eyección ventricular izquierda menos al 40 % (aunque el punto de corte varía entre ≤ 35 % a 40 % o ≤ 45 %). El curso de esta condición incluye periodos estables e inestables de síntomas y signos de la enfermedad que requieren tratamiento farmacológico y hospitalización. La severidad del paciente con falla cardíaca crónica se clasifica según escalas de clase funcional (CF), de las cuales la NYHA (*New York Heart Association classification*) y la ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) son las más usadas.

New York Heart Association

CF	Síntomas
I	Sin limitaciones: ejercicio físico común no causa fatiga, disnea o palpitaciones
II	Pequeña limitación de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo pero la actividad física común resulta en fatiga, palpitaciones o disnea
III	Limitación marcada de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo pero actividades menos exigentes que las comunes resulta en síntomas
IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort: síntomas de falla cardíaca presentes incluso en reposo con discomfort incrementado con cualquier actividad física

American College of Cardiology/American Heart Association

CF	Síntomas
A	Alto riesgo de falla cardíaca pero sin daño cardíaco estructural o síntomas de falla cardíaca
B	Daño cardíaco estructural pero sin síntomas o signos de falla cardíaca
C	Daño cardíaco estructural con antecedentes o actualmente con síntomas de falla cardíaca
D	Falla cardíaca refractaria que requiere intervenciones especiales

El tratamiento indicado de primera línea para el manejo de falla cardíaca con fracción de eyección disminuida son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como enalapril, los cuales se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud y del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME. De igual preferencia y disponibilidad en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se encuentran los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), los cuales están indicados para la misma condición.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El medicamento sacubitrilo/valsartán (LCZ696) tiene un efecto en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. El mecanismo de acción consiste en inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por un lado, a través del metabolito activo de sacubitrilo, se inhibe la neprilisina, la cual tiene un efecto en promover la vasodilatación, natriuresis y diuresis, aumento de la tasa de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal, inhibición de la liberación de renina y aldosterona, reducción de actividad simpática y efectos

antihipertróficos y antifibróticos. Por otro lado, el metabolito de valsartán bloquea el receptor de angiotensina tipo II-1, el cual tiene un efecto vasopresor y regula la secreción de aldosterona (FDA). Así, este medicamento pertenece al grupo de inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (IRNA).

Según la etiqueta de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, sacubitrilo/valsartán está disponible en tres dosis combinadas, los cuales se administran cada doce horas, dos veces al día. Para facilitar el inicio y la titulación, sacubitrilo/valsartán está disponible en tres dosis; la dosis objetivo utilizada en el ensayo pivotal fue de 97 mg/103 mg dos veces al día. La dosis de inicio recomendada es de un comprimido de 49 mg/51 mg dos veces al día y pasadas las dos a cuatro semanas, la dosis se duplica a 97 mg/103 mg dos veces al día. El médico puede optar por dosis más bajas para ciertos pacientes según criterio clínico.

El uso de un IRNA como sacubitrilo/valsartán está asociado a un mayor riesgo de hipotensión y una incidencia de angioedema. Sacubitrilo/valsartán no debe administrarse concomitantemente con IECA, debido a los riesgos de desarrollar angioedema, según resultados de ensayos clínicos previos. Al cambiar de un medicamento IECA a sacubitrilo/valsartán, se debe permitir un periodo de descanso entre un medicamento y otro de al menos 36 horas, según lo explorado en el ensayo clínico pivotal de sacubitrilo/valsartán PARADIGM-HF.

Este medicamento fue aprobado por la FDA en los Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en el 2015. Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto sacubitrilo/valsartán en tres dosis combinadas como se detalla a continuación:

Registro Sanitario	Marca registrada	Presentación	Laboratorio
EE03694	ENTRESTO 24 mg/26 mg (24,3 mg/25,7 mg)	COMPRIMIDO RECUBIERTO	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.
EE04322	ENTRESTO 49 mg/51 mg (48,6 mg/51,4 mg)	COMPRIMIDO RECUBIERTO	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.
EE03698	ENTRESTO 97 mg/103 mg (97,2 mg/102,8 mg)	COMPRIMIDO RECUBIERTO	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.

En términos de costos de administración del tratamiento, el observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID¹ indica que los costos del tratamiento con sacubitrilo/valsartán por paciente son los siguientes:

¹Observatorio de Productos Farmacéuticos – Sistema Nacional de Precios: consulta realizada el 28 de febrero del 2018.

Esquema de tratamiento propuesto					
Producto farmacéutico	Dosis diaria	Duración	Costo de tratamiento por día	Costo de tratamiento por mes	Costo anual por paciente
Sacubitrilo/ valsartán	24 mg/26 mg o 49 mg/51 mg o 97 mg/103mg	crónico	S/ 12.44 (2 tabletas)	S/ 373.20	S/ 4,478.40
Comparadores IECA o ARA II del Petitorio Farmacológico de EsSalud					
Producto farmacéutico	Dosis máxima	Duración	Costo de tratamiento por día	Costo de tratamiento por mes	Costo anual por paciente
ARA II					
Valsartán	160 mg	crónico	S/ 0.24	S/ 7.20	S/ 86.40
Irbesartán	300 mg	crónico	S/ 0.32	S/ 9.60	S/ 115.20
Losartán	100 mg	crónico	S/ 0.072	S/ 2.16	S/ 25.92
IECA					
Captopril	50 mg	crónico	S/ 0.07	S/ 2.10	S/ 25.20
Enalapril	40 mg	crónico	S/ 0.096	S/ 2.88	S/ 34.56

Comparación de costos entre sacubitrilo/valsartán y sus comparadores IECA o ARA II disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud:

ARA II:

El precio unitario de la presentación de valsartán es de S/ 0.12 por cada tableta de 80 mg (Sistema SAP – EsSalud 2017). La dosis inicial para la titulación es de 80 mg, la cual incrementa a 160 mg diario tras la titulación. Así, el costo anual del medicamento a dosis mínima de 80 mg sería de S/ 43.80 y a dosis máxima de 160 mg sería de S/ 87.60 por paciente.

El precio unitario de la presentación de irbesartán es de S/ 0.16 por cada tableta de 150 mg (Sistema SAP – EsSalud 2017). La dosis inicial para la titulación es de 150 mg, la cual puede incrementar a 300 mg diarios como dosis máxima tras la titulación (dos tabletas) según las indicaciones en el inserto del fármaco. Así, el costo anual del medicamento a dosis inicial sería de S/ 58.40 y a dosis máxima de 300 mg sería de S/ 116.80 por paciente.

El precio unitario de la presentación de losartán es de S/ 0.036 por cada tableta de 50 mg (Sistema SAP – EsSalud 2017). La dosis inicial para la titulación es de 50 mg, la cual puede incrementar a 100 mg diarios como dosis máxima tras la titulación (dos tabletas) según las indicaciones en el inserto del fármaco. Así, el costo anual del medicamento a dosis inicial sería de S/ 13.14 y a dosis máxima de 100 mg sería de S/ 26.28 por paciente.

IECA:

El precio unitario de la presentación de enalapril es de S/ 0.048 por cada tableta de 20mg (Sistema SAP – EsSalud 2018). La dosis inicial para la titulación es de 2.5mg diario, la cual puede incrementar a 20 o 40 mg diarios como dosis máxima tras la titulación dividida en dos dosis al día. Así, el costo anual del medicamento a dosis máxima de 40 mg sería de S/ 34.56 por paciente.

El precio unitario de la presentación de captopril es de S/. 0.035 por cada tableta de 25 mg (Sistema SAP – EsSalud 2018). La dosis inicial para la titulación es de 6.25 mg diario, la cual puede incrementar a 50 mg diarios como dosis máxima tras la titulación dividida en dos dosis al día. Así, el costo anual del medicamento a dosis máxima de 50mg sería de S/ 25.2 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- Food and Drug Administration (FDA)
- European Medicines Agency (EMA)
- Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en neurología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de falla cardíaca:

- American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)
- American Society of Hypertension
- International Society of Hypertension
- European Society of Cardiology
- Sociedad Española de Cardiología

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-MEDLINE. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, se emplearon términos en lenguaje libre en las páginas de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud más representativos a nivel internacional mencionados en la sección anterior. Asimismo, se consultaron términos en lenguaje libre en las páginas de las de sociedades especializadas en cardiología y falla cardíaca:

- Aminobutyrate/therapeutic use
- Angiotensin Receptor Antagonists/therapeutic use
- Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/therapeutic use*
- LCZ 696
- Sacubitrilo/valsartan
- Entresto
- Enalapril/therapeutic use
- Heart Failure/blood
- Heart Failure/drug therapy
- Heart Failure/physiopathology
- Neprilysin/antagonists & inhibitors
- Insuficiencia cardíaca
- Falla cardíaca
- Cardiac Failure
- Heart Failure
- Guías de Práctica Clínica
- Guías Clínicas / Guidelines
- Clinical Practice Guidelines
- Recomendaciones / Recommendation

Para la búsqueda de estudios, se empleó una estrategia de búsqueda con términos controlados, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, limitando cada búsqueda con los filtros propios de cada base de datos. La búsqueda se realizó el 05 de marzo del 2018, sin restricciones de idiomas ni de fecha. La estrategia se validó en consenso y se adaptó para las diferentes bases de datos como se describe a continuación:

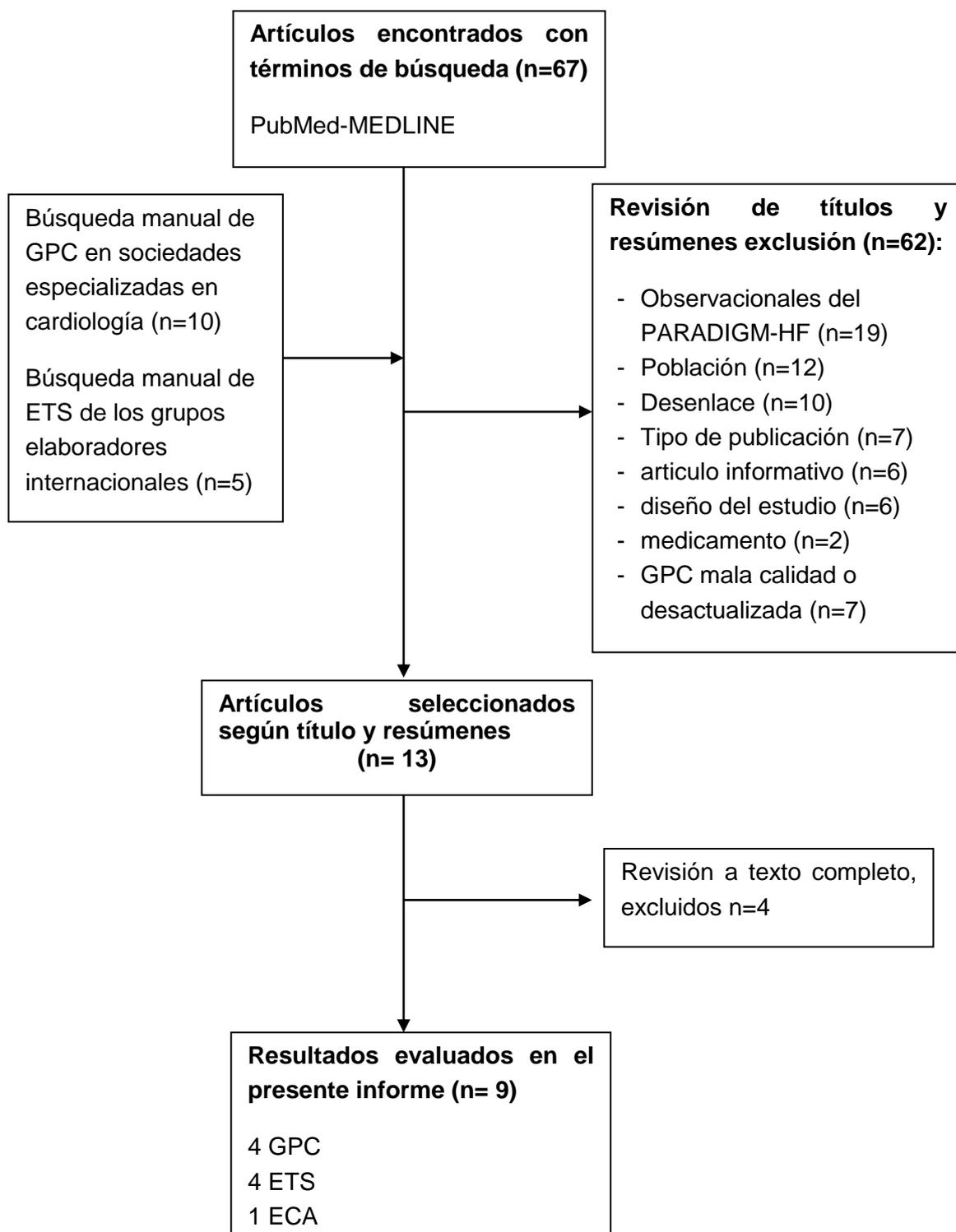
Search	PubMed	Items found
	Fecha: 30/01/2018	
#04	(sacubitril[tw] OR entresto[tw] OR "LCZ 696"[Supplementary Concept] OR LCZ696[tw] OR "LCZ 696"[tw]) AND (Randomized Controlled Trial[Publication Type] OR systematic[sb])	67
#03	Sacubitril [tw] OR entresto[tw] OR LCZ696[Supplementary Concept] OR LCZ696[tw] OR "LCZ 696"[tw]	452
#02	Randomized Controlled Trial [Publication Type]	454975
#01	systematic[sb]	354894

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) en primer lugar. De no encontrar evidencia que responda a la pregunta PICO en cuestión, se considerará la evaluación de ensayos clínicos y estudios primarios identificados en la búsqueda en PubMed-MEDLINE. Adicionalmente, se revisarán los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima. A partir de la selección por título y resúmenes, se describe la inclusión y exclusión de los artículos revisados a texto completo, según el tipo de publicación.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

Guías de práctica clínica (GPC)

- European Society of Cardiology 2016, (ESC) – “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”.
- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), 2016 – “2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure”.
- American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), 2017 – “2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure”.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016 – “SIGN 147 - Management of chronic heart failure: A national clinical guideline”.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2016 – “Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction”.
- Haute Autorité de la Santé (HAS), 2016 – “Commission de la Transparence, Avis: sacubitril/valsartan. 11mai 2016”.
- Scottish Medicines Consortium (SMC), 2014 – “sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto). SMC No (1132/16)”.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 – “CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Sacubitril/Valsartan. (Entresto-Novartis Pharmaceuticals). Indication: Heart Failure with reduced Ejection Fraction”.

Ensayos Clínicos (ECA)

- Mc.Murray et al., 2014 – “Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.” Estudio PARADIGM-HF Trial.

Publicaciones no-incluidas en la sección de descripción y evaluación

Guías de práctica clínica (GPC)

- National Heart Foundation of Australia (NHFA), 2011 - “Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. Updated October 2011”. Esta guía está desactualizada y no se encontró una nueva versión con las recomendaciones más recientes y disponible según los nuevos tratamientos farmacológicos.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), 2016 – “Sacubitrilo en combinación con Valsartán para insuficiencia cardíaca crónica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 456, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2016”. Esta ETS no cumple con su objetivo de evaluar la evidencia disponible acerca de eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán para la población de pacientes indicada.

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (RS y MA)

- Zhao et al., 2017- “The Effects of LCZ696 in Patients with Hypertension Compared With Angiotensin Receptor Blockers: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. El objetivo de este metaanálisis fue evaluar la eficacia y seguridad de LCZ696 en comparación con valsartán en pacientes con hipertensión, lo cual no corresponde a nuestra población de interés de la pregunta PICO.
- Solomon et al., 2016 – “Combined neprilysin and renin–angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis”. Este metaanálisis cumplió con evaluar la intervención de interés en la población de nuestra pregunta PICO. Sin embargo, tras revisar el texto completo se evidencia que el análisis está basado en tres ECA, de los cuales, uno es el estudio PARADIGM-HF y los otros dos ECA son de un medicamento no disponible en el mercado peruano (omapatrilato). Por lo tanto, se extrajo la información del ensayo PARADIGM-HF, el cual es descrito individualmente en la sección de estudios primarios.

Estudios Primarios

- Packer et al., 2015 – “Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure”. Es un estudio *post-hoc* a partir de la población del PARADIGM-HF, en el que se analizan otros desenlaces no relevantes para nuestra pregunta PICO como los efectos incrementales de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril en la progresión no fatal de la insuficiencia cardíaca en pacientes supervivientes.

- Solomon et al., 2012 – “The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial”. Debido a que se cuenta con el ensayo clínico pivotal fase III, de mayor nivel de evidencia y desenlaces relevantes para la pregunta PICO en cuestión, se decidió excluir este estudio por ser de menor nivel de evidencia (fase II) y para desenlaces clínicamente no relevantes.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European Society of Cardiology 2016, (ESC) – “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure”

La guía de la ESC2016, es la actualización del 2012 y tuvo el objetivo de proveer recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de falla cardíaca y se realizó en consenso por opinión de expertos. Se cuenta con una descripción de la metodología empleada para la elaboración de la guía, así como una evaluación de la calidad de la evidencia y grados de recomendación.

Las recomendaciones para cada tratamiento se resumen a continuación. Los antagonistas neurohormonales (IECA, ARM y betabloqueadores) han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y se recomiendan para el tratamiento de la misma, a menos que esté contraindicado o no tolerado. Además, los elaboradores de esta GPC mencionan que, un nuevo compuesto (LCZ696) que combina un ARA II (valsartán) y un inhibidor de la neprilisina (NEP) (sacubitrilo) ha sido evaluado recientemente frente a un IECA (enalapril) en el ensayo clínico aleatorizado doble-ciego PARADIGM-HF, cuya evidencia se describirá posteriormente para el analizar a profundidad la relevancia de estos resultados. En base a estos resultados, el equipo elaborador de la ESC recomienda sacubitrilo/valsartán para reemplazar los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca ambulatoria que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia óptima y que se ajustan a estos criterios de prueba. La ESC opina que los ARA II, no han demostrado consistentemente que pueden reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida y su uso debe restringirse a pacientes intolerantes a un IECA.

**American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), 2016 –
“2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for
Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of
Heart Failure”**

La guía de la Sociedad Americana de Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA por sus siglas en inglés) del 2016 es una actualización a su guía del 2013 (“2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure”). En esta versión, el enfoque es en el uso del inhibidor de la angiotensina receptor-neprilisina (INRA) sacubitrilo/valsartán y del modulador del nodo sino-auricular ivabradina. Esta actualización dirigida fue publicada al mismo tiempo que la guía completa de la Sociedad Europea de Cardiología, “2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure” descrita previamente.

Con respecto a las recomendaciones para nuestra pregunta PICO de interés (pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección reducida), la guía menciona que la estrategia clínica recomendada es la inhibición del sistema de renina-angiotensina con cualquiera de los siguientes grupos farmacológicos:

IECA (clase de recomendación I y nivel de evidencia A²) - Los inhibidores de la IECA han mostrado una reducción de morbilidad y la mortalidad en ECA grandes en pacientes con falla cardíaca leve o moderada, y fracción de eyección reducida o síntomas severos de falla cardíaca, con o sin enfermedad coronaria. Esta recomendación está respaldada según la guía por sus referencias: dos ECA de enalapril versus placebo, y tres ECA de otros IECA, y una ECA de captopril (Estudio CONSENSUS, 1987; Estudio SOLVD, 1991; Packer et al., 1999; Pfeffer et al., 1992; Estudio AIRE, 1993; Kober et al., 1995). La guía menciona que no hay diferencias entre IECA del mismo grupo farmacológico en sus efectos sobre los síntomas o la sobrevida, es decir no existe una preferencia de uno sobre otro en términos de mayor eficacia. Esta afirmación está respaldada por una revisión sistemática de ensayos clínicos de IECA para evaluar mortalidad y morbilidad en pacientes con falla cardíaca. Los IECA pueden producir angioedema y deben administrarse con precaución a pacientes con presión arterial sistémica baja, insuficiencia renal o suero de potasio elevado (> 5.0 mEq / L). El angioedema ocurre en <1 % de los pacientes que reciben IECA, pero ocurre con mayor frecuencia en poblaciones afrodescendientes y mujeres. Los pacientes no deben recibir inhibidores de la ECA si están embarazadas o planean quedar embarazadas. Los IECA también inhiben la quininasa y aumentan los niveles de bradiquinina, que puede inducir tos en hasta un 20 % de los pacientes, pero también puede contribuir a la vasodilatación beneficiosa.

ARA II (clase de recomendación I y nivel de evidencia A²) - La guía indica que los ARA II, reducirían la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en

² Clase de recomendación I = Fuerte – El beneficio es mayor que el riesgo.

Nivel de evidencia A = evidencia de alta calidad de más de una ECA o Metaanálisis de alta calidad de ECA o más de una ECA corroborado por estudios observacionales de alta calidad.

pacientes con fracción de eyección reducida en ECA grandes. Los estudios que respaldan esta recomendación son los estudios de ValHEFT de valsartán (Cohn et al., 2001), valsartán y captopril en combinación (Pfeffer et al., 2003a), diferentes dosis de losartán (Konstam et al., 2009), y candesartán (Pfeffer et al. 2003b). A diferencia de los IECA, los ARA II no inhiben la quininasa y están asociados a una incidencia mucho más baja de tos y angioedema. Además, la guía indica que el uso de ARA II para la reducción de morbilidad y mortalidad está recomendado en pacientes con síntomas previos o actuales a la falla cardíaca crónica reducida que son intolerantes a IECA debido a tos o angioedema (clase de recomendación I y nivel de evidencia A). Los estudios que respaldan esta recomendación son seis: ValHEFT de valsartán (Cohn et al., 2001), valsartán y captopril en combinación (Pfeffer et al., 2003a), diferentes dosis de losartán (Konstam et al., 2009), y candesartán (Pfeffer et al., 2003b), además de Yusuf et al., 2008a y Yusuf et al., 2008b en los que se evaluaron otros ARA II. Seguido de esta recomendación, la guía contiene una lista llamada “medicamentos comúnmente empleados en falla cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (estadio C³)”, dentro de la cual se encuentran losartán y valsartán.

IRNA (clase de recomendación I y nivel de evidencia B-R⁴) – En este grupo farmacológico, la guía hace referencia únicamente al compuesto de sacubitrilo/valsartán como opción recomendada para pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada (caracterizada por 1) niveles de péptido natriurético ligeramente elevados, BNP [tipo B natriurético péptido] > 150 pg/ml o NT-proBNP [péptido natriurético tipo N-terminal pro-B] ≥ 600 pg/ml; o 2) BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg / ml con una hospitalización previa en los 12 meses anteriores) y que hayan tolerado una dosis óptima de IECA o ARA II. La evidencia que respalda esta recomendación es el ECA pivotal, el estudio PARADIGM-HF, el cual se describirá posteriormente en la siguiente sección.

El uso de un IRNA está asociado a un mayor riesgo de hipotensión y una baja incidencia de angioedema. Para facilitar el inicio y la titulación, sacubitrilo/valsartán está disponible en tres dosis; la dosis objetivo utilizada en el ensayo pivotal fue de 97/103 mg dos veces al día. Sacubitrilo/valsartán no debe administrarse concomitantemente con IECA o dentro de las 36 horas posteriores a la última dosis de un IECA debido a los riesgos de desarrollar angioedema.

En conclusión, en respuesta a nuestra pregunta PICO, la ACC/AHA 2016 hace la recomendación para la población de pacientes que hayan tolerado una dosis óptima de IECA o ARA II, y recomienda la inhibición del sistema de renina-angiotensina con cualquiera de los grupos farmacológicos IRNA (sacubitrilo/valsartán), o continuar con IECA o ARA II, sin preferencia alguna de uno sobre otro.

³ La clasificación de la severidad de falla cardíaca según la ACC/AHA indica que el estadio C involucra a todo paciente con daño cardíaco estructural con antecedentes o actualmente con síntomas de falla cardíaca.

⁴ Nivel de evidencia B-R = evidencia de calidad moderada de 1 o más ECA o de un metaanálisis de ECA de calidad moderada.

**American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), 2017 –
“2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the
Management of Heart Failure”**

La guía de la Sociedad Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (ACC/AHA por sus siglas en inglés) realizó una actualización a su guía enfocada del 2016 descrita previamente “*2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure*”.

Con respecto a las recomendaciones para nuestra pregunta PICO de interés, esta actualización de la guía de la ACC/AHA, reafirmó sus recomendaciones realizadas en la versión del 2016, en la que se menciona que tanto ARA II como IECA son opciones recomendadas sin ninguna preferencia de uno sobre otro para pacientes con falla cardíaca leve a moderada y fracción de eyección reducida. La evidencia para las recomendaciones de sacubitrilo/valsartán se basa en el ensayo clínico PARADIGM-HF, en pacientes sintomáticos con falla cardíaca CF II-IV, fracción de eyección reducida, y que toleraron una dosis óptima de IECA o ARA II. La evidencia de este ECA, se describirá posteriormente en la siguiente sección para el analizar a profundidad la relevancia de estos resultados.

Adicionalmente, la actualización de la guía 2016 presentó la evidencia que respalda su recomendación de contraindicación al uso concomitante de IRNA como sacubitrilo/valsartán y IECA (clase de recomendación III (daño) y nivel de evidencia B-R) y de pacientes con historia de angioedema (clase de recomendación III (daño) y nivel de evidencia C-EO).

Con respecto a la respuesta a la pregunta PICO en evaluación, la guía ACC/AHA 2017 reafirmó sus recomendaciones de la versión anterior de recomendar la inhibición del sistema de renina-angiotensina con cualquiera de los grupos farmacológicos IRNA (sacubitrilo/valsartán), IECA o ARA II, sin preferencia alguna de uno sobre otro.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SMC), 2016 – “SIGN 147 –
Management of chronic heart failure: A national clinical guideline”**

Esta guía es una actualización de la versión publicada en el 2007 (SIGN 95), acerca del manejo de falla cardíaca crónica, de referencia nacional para Escocia. Se cuenta con una descripción de la metodología empleada para la elaboración de la guía, así como una evaluación de la calidad de la evidencia y grados de recomendación. La búsqueda de evidencia incluyó la revisión de las bases de datos Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO y Cochrane Library publicados entre los años 2006 al 2014.

Con respecto a las recomendaciones para nuestra pregunta PICO de interés, la guía se basa en el ensayo clínico PARADIGM-HF para recomendar a sacubitrilo/valsartán como opción para el manejo de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección

reducida. La SMC ha aceptado sacubitrilo/valsartán para uso en el sistema de salud escocés (NHSScotland) en base a los resultados de este ensayo. La recomendación es la misma que en la guía AHA/ACC; “los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida que tienen síntomas recurrentes de falla cardíaca, NYHA clase II-III, fracción de eyección ≤ 40 % a pesar del tratamiento óptimo, debe ser tratados con sacubitrilo/valsartán en lugar de IECA o ARA II, a menos que esté contraindicado”. Por lo tanto, esta guía para la población de interés de nuestra pregunta PICO en evaluación, recomienda considerar el reemplazo de IECA o ARA II por sacubitrilo/valsartán.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2014 –“*Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction*”

La principal evidencia presentada por el laboratorio proviene del ensayo pivotal fase III PARADIGM-HF, de comparación entre sacubitrilo/valsartán y enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca. El laboratorio también envió un metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) en el que se compara indirectamente sacubitrilo/valsartán con ARA II en pacientes que no pueden recibir IECA. Finalmente, el laboratorio proporcionó pruebas suplementarias con el ensayo TITRATION (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, fase II estudio en pacientes ambulatorios clínicamente estables o pacientes hospitalizados), en el que se evaluó la seguridad y tolerabilidad de sacubitrilo/valsartán de dos dosis de tratamiento (200 mg dos veces al día versus 50 mg dos veces día).

Basado en los resultados de los estudios evaluados, el comité de NICE concluyó que, en primer lugar, sacubitrilo/valsartán solo debería ser ofrecido a los pacientes en lugar de los inhibidores de la IECA o ARA II, que son sintomáticos a pesar de tomar una dosis estable. En segundo lugar, sacubitrilo/valsartán mostró un perfil manejable de eventos adversos en la población especificada en la autorización de comercialización. Sin embargo, la recomendación de uso también contó con limitaciones importantes a tomar en cuenta. El comité NICE recalcó que estos resultados son a corto plazo, y hace falta datos a largo plazo sobre su efecto sobre la función cognitiva y una mayor incidencia de angioedema en personas de familia de origen africano. Asimismo, la evidencia de la eficacia de sacubitrilo/valsartán es débil para en personas con fracción de eyección ventricular izquierda entre 35 % y 40 %. Asimismo, hubo una representación limitada de pacientes con clase NYHA clase IV. A pesar de estas limitaciones, el comité consideró que basado en su análisis de costo-efectividad, sacubitrilo/valsartán podría representar un uso rentable de los recursos del sistema de salud escocés.

En conclusión, la ETS de NICE emite recomendaciones favorables con respecto al uso de sacubitrilo/valsartán para la pregunta PICO en evaluación del presente dictamen, recomendándolo en lugar de IECA o ARA II, únicamente en pacientes que se encuentren recibiendo una dosis estable con IECA o ARA II.

Haute Autorité de la Santé (HAS), 2016 – “Commission de la Transparence, Avis: sacubitril/valsartan. 11mai 2016”

La Alta Autoridad Nacional de la Salud de Francia (HAS, por sus siglas en inglés) elaboró una evaluación del medicamento sacubitrilo/valsartán en el 2016, con el fin de proveer una opinión una recomendación con respecto a la subvención de dicho medicamento por la solidaridad nacional para su uso en hospitales en poblaciones especializadas.

La evidencia para apoyar el uso de sacubitrilo/valsartán proviene de un estudio aleatorizado, doble ciego, estudio de fase III (PARADIGM-HF). A la luz de los resultados de este estudio, la HAS concluye que la eficacia de sacubitrilo/valsartán versus enalapril es modesta, en la ocurrencia del primer evento (muerte por causa cardiovascular o una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca). El perfil de la población es de pacientes con tratamiento estable de IECA o ARA II. El beneficio de ofrecer un cambio de tratamiento a pacientes estabilizados con inhibidores de la IECA o ARA II es discutible. Por lo tanto, se puede ofrecer sacubitrilo/valsartán a pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o III de acuerdo con la clasificación de NYHA con fracción de eyección reducida $\leq 35\%$, previamente tratados con IECA o ARA II que permanecen sintomáticos y requieren un cambio de tratamiento. Es de notar que esta población no corresponde a nuestra PICO de interés.

Tras la revisión de la evidencia presentada, la Comisión de Transparencia de la HAS concluye que el beneficio real o servicio médico rendido⁵ (SMR, por sus siglas en francés) de sacubitrilo/valsartán es importante en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II o III según la clasificación NYHA y con fracción de eyección reducida ($\leq 35\%$), sintomáticos y que no hayan respondido a un tratamiento con IECA o ARA II y necesitan un cambio de tratamiento. Sin embargo, dadas las limitaciones del estudio y la modesta magnitud del efecto de sacubitrilo/valsartán frente a su comparador, la HAS también concluye que el valor clínico añadido⁶ (ASMR IV por sus siglas en

⁵ Service Medical Rendú (SMR) o servicio médico rendido es un criterio que tiene en cuenta varios aspectos: por un lado, la gravedad de la patología para la que se indica el medicamento; por otro lado, datos específicos del medicamento en una indicación dada: eficacia y efectos secundarios; colocarlo en la estrategia terapéutica (especialmente con respecto a otras terapias disponibles) y la existencia de alternativas terapéuticas; interés en la salud pública. Dependiendo de la evaluación de estos criterios, se han definido varios niveles de SMR: a) SMR importante o muy importante; b) SMR moderado o bajo, pero que justifica el reembolso por la solidaridad nacional; c) SMR insuficiente (SMRI o Servicio médico rendido no es suficiente) para justificar la atención comunitaria. La SMR de un medicamento se mide en un momento dado. Puede evolucionar con el tiempo y su evaluación puede cambiar, especialmente cuando se producen nuevos datos en los que se basa su apreciación, o cuando aparecen alternativas más efectivas (Haute Autorité de Santé 2013).

⁶ El valor clínico añadido (ASMR) corresponde al progreso terapéutico de un medicamento. Dependiendo de la evaluación, se han definido varios niveles de ASMR: a) ASMR I mayor; b) ASMR II importante; c) ASMR III moderado; d) ASMR IV menor; e)

francés) de sacubitrilo/valsartán es bajo, en la población de pacientes indicada previamente.

En conclusión, con respecto la pregunta PICO evaluada, la HAS hace sus recomendaciones para una población de pacientes que presenten falla o no hayan respondido a un tratamiento con IECA o ARA II se recomienda por ende un cambio de tratamiento hacia sacubitrilo/valsartán. Este escenario no responde a la pregunta PICO en evaluación.

Scottish Medicines Consortium (SMC), 2016 – “sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg and 97 mg/103 mg film-coated tablets (Entresto). SMC No (1132/16)”

Sacubitrilo/valsartán recibió una opinión científica positiva por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios el 1 de septiembre del 2015. La evidencia para apoyar el uso de sacubitrilo/valsartán proviene del estudio PARADIGM-HF. La SMC concluyó que sacubitrilo/valsartán representa una nueva opción terapéutica para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida y se usaría en lugar de un inhibidor de IECA o ARA II. Los expertos consultados por SMC consideraron que existe una necesidad insatisfecha de tratamientos más efectivos en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

La SMC declaró que aparte de enalapril, no existen datos de comparaciones directas con otros comparadores activos como IECA o con ARA II. El laboratorio presentó resultados de un NMA que permite una comparación indirecta entre sacubitrilo/valsartán y ARA II en pacientes con insuficiencia cardíaca de clasificación de NYHA II a IV y con fracción de eyección reducida $\leq 35\%$. La SMC menciona que los resultados de la estimación del efecto de riesgo relativo en el NMA indicarían que sacubitrilo/valsartán es más efectivo que los ARA II en términos de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Sin embargo, los intervalos de confianza fueron amplios y no hubo diferencias estadísticamente significativas. El efecto del desenlace de hospitalización fue similar entre sacubitrilo/valsartán y ARA II. La SMC concluyó que la validez de los resultados está limitada por la heterogeneidad entre los estudios, particularmente en la duración de los estudios incluidos y los resultados evaluados.

En conclusión, la ETS de SMC emite recomendaciones favorables con respecto al uso de sacubitrilo/valsartán para la pregunta PICO en evaluación, recomendándolo en lugar de IECA o ARA II, en pacientes que se encuentren recibiendo una dosis estable con IECA o ARA II.

ASMR V inexistente o falta de progreso terapéutico. El nivel de ASMR tiene como fin establecer el precio de un medicamento reembolsable por la solidaridad nacional (Haute Autorité de Santé 2013).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 – “CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Sacubitril/Valsartan. (Entresto-Novartis Pharmaceuticals). Indication: Heart Failure with reduced Ejection Fraction)”

El Comité Canadiense de Expertos en Fármacos (CDEC) recomienda incluir sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en pacientes con CF de clase II o III de la *New York Heart Association* (NYHA) para reducir la incidencia de enfermedades cardiovasculares (CV) muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca, si se cumplen todos los siguientes criterios clínicos:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (<40 %).
- El paciente tiene síntomas NYHA de clase II a III a pesar de al menos cuatro semanas de tratamiento con una dosis estable de IECA o un ARA II en combinación con un betabloqueador y otras terapias recomendadas, incluyendo un antagonista de aldosterona (si es tolerable).
- Nivel de péptido natriurético de plasma B (BNP) ≥ 150 pg / ml o péptido natriurético tipo B de prohormona N-terminal (NT-proBNP) ≥ 600 pg / ml; o BNP plasmático ≥ 100 pg / ml o niveles de NT-proBNP ≥ 400 pg / ml si el paciente ha sido hospitalizado por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses.

En conclusión, la ETS de CADTH emite recomendaciones favorables con respecto al uso de sacubitrilo/valsartán para la pregunta PICO en evaluación del presente dictamen, recomendándolo para pacientes que se encuentren recibiendo una dosis estable con IECA o ARA II. Las razones para sustentar la recomendación fueron los resultados del ensayo PARADIGM-HF, el cual será descrito a profundidad en la siguiente sección.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Mc. Murray et al., 2014 – “Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure”. Estudio PARADIGM-HF Trial

Para fines de una revisión más detallada de las características de este ensayo clínico, el grupo evaluador revisó tanto el manuscrito publicado como el protocolo original con sus respectivas adendas. El objetivo de este estudio fue evaluar si la molécula de sacubitrilo/valsartán (LCZ696) es superior a enalapril en demorar el tiempo a la primera ocurrencia del objetivo compuesto, definido como muerte CV o hospitalización por falla cardíaca, en pacientes con falla cardíaca.

En PARADIGM-HF se reclutaron pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) clasificada según la NYHA clase II a IV con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (menor al 40 %). Asimismo, se

requirió que tengan un nivel de péptidos natriuréticos tipo B (BNP) de al menos 150 pg/ml o nivel de pro-BNP (NT-proBNP) de 600 pg/mL o nivel de BNP de 100 pg/ml en caso de haber sido hospitalizado por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses. También que hayan estado recibiendo una dosis estable de un IECA o ARA II fueron considerados, y todos los pacientes recibieron una dosis estable de un betabloqueante (a menos que esté contraindicado o no tolerado) y un IECA (equivalente a enalapril 10 mg al día) o ARA II durante cuatro semanas antes del tamizaje.

El estudio comprendió tres fases: una fase de tamizaje, una fase *run-in* de enalapril (10 mg dos veces al día). De no presentar eventos adversos o intolerancia, se continuó con el régimen simple ciego de sacubitrilo/valsartán durante cuatro a seis semanas (100 mg dos veces al día, incrementándola a 200mg dos veces al día). Durante ese periodo, se buscó minimizar el riesgo de angioedema a través de periodos *wash-out*, ya que el riesgo de angioedema ha sido demostrado en ensayos clínicos a causa del *overlapping* de recibir un IECA y un medicamento inhibidor de neprilisina al mismo tiempo. Finalmente, aquellos pacientes sin eventos adversos a estas últimas dosis, entraron a la fase de tratamiento doble ciego donde los pacientes elegibles fueron aleatorizados (1:1) a sacubitrilo/valsartán dos veces al día (n = 4,187) o enalapril 10 mg dos veces al día (n = 4,212). Paralelamente, los pacientes se mantuvieron con terapia médica óptima para el manejo de insuficiencia cardíaca de fondo, lo cual incluía una dosis estable de un betabloqueante con o sin antagonista de la aldosterona, y las dosis permanecieron estables durante el estudio. Los diuréticos se ajustaron a lo largo del estudio a discreción del investigador.

Con respecto al análisis estadístico, la hipótesis principal a ser probada es $H_0: \lambda_2 = \lambda_1$ versus $H_1: \lambda_2 < \lambda_1$, donde λ_2 es el hazard del tratamiento con enalapril y λ_1 es el hazard del tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El desenlace co-primario de este ensayo se definió como un desenlace compuesto por muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por falla cardíaca. Se planeó analizar esta variable usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento y región como dos factores de efectos fijos. La hipótesis principal se puso a prueba en un nivel de significancia unilateral de 0.025 ajustado para análisis intermedios. El análisis de la data completa fue por intención a tratar y usado para los análisis primarios. La población por protocolo se usó únicamente para análisis de soporte (e.g. por sub-grupos). Los *hazard ratios* (HR) y sus intervalos de confianza bilaterales asociados se estimaron a partir un modelo proporcional de Cox. Los resultados que resumen el desenlace co-primario y resultados principales se presentarán en curvas de Kaplan-Meier. Adicionalmente, se planeó realizar análisis para cada uno de los dos componentes del desenlace co-primario con el fin de cuantificar la fuerza del efecto para cada componente en este desenlace compuesto.

Las hipótesis secundarias se probaron y la inferencia estadística se realizó solo en caso que la hipótesis nula principal fuera rechazada. Las tres variables secundarias de eficacia se probarán para la superioridad de sacubitrilo/valsartán frente enalapril para el análisis completo de la data. El procedimiento secuencial de comparaciones

múltiples fue utilizado para los desenlaces secundarios de eficacia con el fin de controlar el nivel alfa que es el mismo que el alfa ajustado para el análisis final del desenlace de eficacia co-primario.

La calidad de vida fue un desenlace secundario definido según el puntaje *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ), el cual se analizó en base a un modelo ANCOVA de medidas repetidas y con factores de efectos fijos de tratamiento, región, visita e interacción de tratamiento. Este desenlace se definió como el cambio a partir del puntaje de línea de base hasta los ocho meses de tratamiento. La comparación de tratamiento primario entre LCZ696 y enalapril se realizó al octavo mes, proporcionándose el efecto estimado del tratamiento con el intervalo de confianza asociado a este tiempo. Asimismo, se analizaron el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, hospitalización, y tiempo hasta enfermedad renal como desenlaces individuales, de la misma forma que se evaluó el desenlace co-primario, utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento y región como factores de efectos fijos. El análisis de seguridad se realizó principalmente con un resumen de la frecuencia de eventos adversos, y eventos adversos serios como la población de seguridad. También se comparó el número de pacientes con angioedema confirmada y la disfunción renal.

El cálculo de la muestra fue hecho en base al componente de mortalidad por causa cardiovascular (CV). Se calculó que, para muerte por causas cardiovasculares, una reducción del riesgo del 15 %, un poder del 80 % necesitaría una ocurrencia de 1229 eventos de muerte por causa CV. Para esta observar esta ocurrencia, asumiendo una tasa de incidencia anual del 7 % para el grupo de enalapril, se necesitarían 7980 pacientes para lograr observar por lo menos un 15 % de reducción del *hazard*. En base a estas estimaciones se calculó que asumiendo una tasa de incidencia anual del 14.5 % (más del doble), se conseguiría un poder mayor del 97 % para detectar diferencias entre los grupos, siendo que los pacientes aleatorizados son 7980. Con esto los autores concluyen que se observarían 2410 eventos del enlace principal co-primario (no del componente individual de mortalidad cardiovascular, para el cual se hicieron las asunciones iniciales).

El estudio incluyó tres análisis interinos establecidos a priori en el protocolo original, los cuales fueron planeados a realizarse después que un tercio, la mitad y dos tercios del número requerido de eventos (2410) hayan ocurrido. De encontrarse un beneficio clínico de suficiente magnitud para el desenlace co-primario, el estudio suspendería tempranamente. Los investigadores reportan que el 31 de marzo de 2014 se culminó el estudio para todos los análisis de eficacia, sin embargo, no se reportó el tiempo total de la fase aleatorizada. Cabe mencionar que no queda claro si esta fecha de terminación del estudio correspondió a un momento de análisis interino; tampoco queda claro en qué momento en el seguimiento del estudio sucedió la culminación.

Las características basales indican que la mayor parte (95.5 %) de la población analizada corresponde a la población de nuestra pregunta PICO, clase funcional

NHYA II-IV, de las cuales el 70 % pertenecía a la clase funcional NYHA II (pequeña limitación de actividad física). Los pacientes incluidos tenían una edad media de 64 años, FEVI del 29 %, predominantemente varones (78 %). La mediana de duración del tratamiento fue de 24 meses.

Eficacia

Este estudio fue culminado tempranamente sin un reporte preciso de la duración del estudio en su fase aleatorizada. Los resultados para todos los desenlaces de eficacia (primarios y secundarios) fueron reportados en la Tabla 2 de la publicación de McMurray et al., así como también en curvas de incidencia acumulada. Al comparar las curvas de incidencia con la tabla de resultados, es evidente que no queda claro el punto de corte para el cual se realizaron los análisis de los resultados de eficacia, ya que no se reporta dicha información.

Los resultados para el desenlace co-primario de muerte por causa CV u hospitalización mostraron una diferencia del 5 % entre el grupo de sacubitrilo/valsartán (22 %) comparado con enalapril (27 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (HR 0.80; IC95 %, 0.73 a 0.87; $p < 0.001$). Es importante recalcar lo antes mencionado, que se desconoce el momento para el cual el resultado de este desenlace fue calculado. Tanto el desenlace co-primario como todos los resultados descritos a continuación, pertenecen a un punto de corte no precisado en el reporte del estudio. Por ejemplo, se reportan también los resultados de los análisis de los componentes individuales: para el desenlace de muerte por cualquier causa se reportó un 17 % de eventos de muerte para sacubitrilo/valsartán versus 20 % para enalapril (HR 0.84; IC95 %, 0.76 a 0.93; $p < 0.001$) con significancia estadística. Asimismo, las muertes por causas CV se reportaron en un 13.3 % para sacubitrilo/valsartán versus 16.5 % para enalapril (HR 0.80; IC95 %, 0.71 a 0.89; $p < 0.001$). Sin embargo, no se reporta a que tiempo en el seguimiento del estudio se aplican dichos porcentajes. Las hospitalizaciones por causas CV se reportaron en la misma proporción para el grupo de sacubitrilo/valsartán (13.3 %) versus enalapril (16.5 %), un HR 0.80; IC95 %, 0.71 a 0.89 ($p < 0.001$), sin información precisa del momento en el que se calculó es efecto. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes para el puntaje de calidad de vida KCCQ a los ocho meses de seguimiento, entre sacubitrilo/valsartán y enalapril (diferencia promedio 1.64 puntos en escala del 1-100).

Con estos resultados reportados, los investigadores del ensayo PARADIGM-HF declaran la superioridad de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril. Sin embargo, es crucial recalcar que, dado que la publicación no especifica el punto de corte del análisis de los resultados, los datos de eficacia son difícilmente interpretables.

Seguridad

Durante la fase intervención activa del estudio, el 12 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: 5,6 % durante el período inicial de enalapril (debido a disfunción renal [1,7 %], hipercalcemia [1.7 %] e hipotensión

[1.4%]) y el 5.9 % durante el período inicial de sacubitrilo/valsartán (debido a insuficiencia renal [1.8 %], hipotensión [1.7 %] e hipercalemia [1.3 %]).

Durante la fase de tratamiento doble ciego, los eventos adversos se reportaron en un 81 % (n=3419/4203) en pacientes del grupo de sacubitrilo/valsartán y 83 % (n=3503/4229) en pacientes del grupo de enalapril, de los cuales se consideraron relacionados al tratamiento en el 22 % (n=910/4203) y el 23 % (n=976/4229) de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos que condujeron a interrupciones en el tratamiento se reportaron en 11 % (n=450/4203) en sacubitrilo/valsartán y en 12 % (n=516/4,229) en enalapril durante la fase doble ciego (p = 0.03).

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en los grupos sacubitrilo/valsartán y enalapril respectivamente: hipotensión (18 % y 12 %), insuficiencia cardíaca (17 % y 20 %), hipercalemia (12 % y 14 %), insuficiencia renal (10 % y 12 %), tos (8.8 % y 13 %), mareos (6.3 % y 4.9 %), fibrilación atrial (6.0 % y 5.6 %), neumonía (5.4 % y 5.6 %) y disnea (5.1 % y 7.2 %).

Crítica al ensayo

La primera limitación que se observa corresponde a la naturaleza del desenlace co-primario de eficacia y el cálculo de la muestra para el cual se realizó. El desenlace co-primario está compuesto por dos componentes subjetivos; muerte por causa cardiovascular y hospitalizaciones. Sin embargo, las asunciones en el cálculo de la muestra no se realizaron para ambos componentes, sino sólo para muerte CV, a pesar que luego se consideran ambos componentes en el análisis de los datos y el reporte de los resultados. Asimismo, el cálculo de la muestra se realizó asumiendo una tasa de incidencia anual del 7 % para el grupo de enalapril, para lograr observar por lo menos un 15 % de reducción del hazard. La referencia para la cual se asumió esa tasa de incidencia anual para el grupo de enalapril (7 % y posteriormente se menciona que fue 14.5 %), no está referenciada en ninguna parte del estudio, por lo que existe incertidumbre acerca de la razón de este margen.

Otra limitante importante, es la falta de ajuste de la inflación del error tipo I (error tipo alfa o falso positivo) según métodos validados y acordes al número de múltiples comparaciones que fueron descritos (tres análisis interinos y 7 desenlaces de eficacia evaluados), tanto en el protocolo registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01035255) como en la misma publicación de McMurray et al, 2014. Los resultados con los cuales se declara la superioridad de sacubitrilo/valsartán reportados en la Tabla 2 de McMurray et al., indican estimados HR calculados al 95 %, con un $\alpha=0.05$, sin ajustar para las comparaciones múltiples. La falta de un ajuste óptimo de la significancia estadística por métodos validados tendría como consecuencia una dificultad para interpretar la consistencia de los resultados del estudio.

Seguidamente, con respecto a los resultados de eficacia de la publicación de McMurray et al., 2014, existen varias limitaciones para la interpretación de estos resultados. En primer lugar, se reportan las proporciones en porcentajes del número

de eventos en cada grupo de comparación y su respectivo efecto HR, sin embargo, se desconoce cuáles fueron las medianas para los desenlaces de eficacia y el tiempo a los que se aplican los porcentajes para cada desenlace. Los autores declaran significancia estadística para los desenlaces de eficacia dado que el HR calculado es significativo, sin embargo, esta es una medida relativa y requeriría que se reporten las medidas absolutas para poder calcular la diferencia de medianas para todos los desenlaces y poder determinar cuál es la ganancia neta atribuible a sacubitrilo/valsartán.

Adicionalmente, no se reportó el punto de corte en el seguimiento del estudio para el cual se calcularon los HR y proporciones con los que se declara superioridad de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril, por lo que las diferencias observadas entre los grupos de comparación son difícilmente interpretables. Sólo el desenlace puntaje del resumen clínico KCCQ fue reportó una diferencia de 1.64 puntos entre ambos grupos al octavo mes de seguimiento. El octavo mes de seguimiento, no corresponde a ninguno de los análisis interinos pre-planificados en el protocolo. Esta diferencia en una escala del 1 al 100, es pequeña y se desconoce la razón por la cual este es el único resultado que se reporta al octavo mes de seguimiento. Es incierto el resultado de este desenlace para un punto de corte posterior en la duración del estudio.

Finalmente, se debe resaltar que las pequeñas diferencias entre tratamientos se pueden deber a una sobreestimación del efecto debido a una terminación temprana del estudio (ensayo truncado). Al no contar con un reporte del punto de corte de los resultados de eficacia en el seguimiento del estudio, el equipo evaluador estimó los RR para los 4 desenlaces de eficacia reportados en las curvas de Nelson-Allen (co-primario, muerte por causa CV, hospitalizaciones, y muerte por cualquier causa), usando los cuatro puntos de corte 360 días, 720 días, 1080 días y 1260 días. En las curvas de incidencia se describe claramente el número de pacientes que continúan en riesgo, de los que se deducen aquellos que sufrieron el evento, así como los que se perdieron en el seguimiento, lo cual es un buen indicador de la efectividad del medicamento. Usando estas proporciones, las siguientes tablas describen los cálculos de RR de no continuar en el estudio por las razones descritas, mediante el comando `csi` en STATA versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) para las tablas 1 y 2. La primera tabla describe los RR con el $\alpha=0.05$ y la segunda tabla, los RR ajustados al 99.7 % ($\alpha=0.0023$) como debería haberse hecho según el protocolo por el número de comparaciones múltiples y análisis interinos. Finalmente, en la tabla 3 se realizó el ajuste del 29 % por sobreestimación de resultados en estudios truncados tal como se reporta en Bassler et al., 2010.

Tabla 1 – RR al 95 %

Tiempo de seguimiento/ Desenlace	360 días		720 días		1080 días		1260 días	
	RR	IC95 %	RR	IC95 %	RR	IC95 %	RR	IC95 %
Co-primario	0.83*	[0.74-0.92]	0.92	[0.88-0.97]	0.98	[0.96-1.00]	0.99	[0.99-1.00]
Muerte CV	0.84	[0.72-0.98]	0.95	[0.90-1.00]	0.99	[0.97-1.01]	0.99	[0.98-1.01]
Hospitalizaciones	0.83	[0.74-0.92]	0.92	[0.88-0.97]	0.98	[0.96-1.00]	0.99	[0.99-1.00]
Muerte cualquier causa	0.84	[0.72-0.98]	0.95	[0.90-1.00]	0.99	[0.97-1.01]	0.99	[0.98-1.01]

* Ejemplo de sintaxis de Stata para el cálculo del RR para el desenlace co-primario: csi 524 633 3663 3579, level (95)

Tabla 2 – RR ajustados al 99.7% ($\alpha=0.0023$) por el número de comparaciones múltiples y análisis interinos

Tiempo de seguimiento/ Desenlace	360 días		720 días		1080 días		1260 días	
	RR	IC99.7 %	RR	IC99.7 %	RR	IC99.7 %	RR	IC99.7 %
Co-primario	0.83*	[0.70-0.98]	0.92	[0.86-0.99]	0.98	[0.95-1.02]	0.99	[0.98-1.01]
Muerte CV	0.84	[0.67-1.05]	0.95	[0.88-1.02]	0.99	[0.95-1.03]	0.99	[0.98-1.01]
Hospitalizaciones	0.83	[0.70-0.98]	0.92	[0.86-0.99]	0.98	[0.95-1.02]	0.99	[0.98-1.01]
Muerte cualquier causa	0.84	[0.67-1.05]	0.95	[0.88-1.02]	0.99	[0.95-1.03]	0.99	[0.98-1.01]

* Ejemplo de sintaxis de Stata para el cálculo del RR para el desenlace co-primario: csi 524 633 3663 3579, level (99.7)

Tabla 3 - RR al 95 % ajustados por sobreestimación de resultados en estudios truncados

Tiempo de seguimiento/ Desenlace	360 días		720 días	
	RR	IC95 %	RR	IC95 %
Co-primario	1.17	[1.04-1.30]	1.30	[1.24-1.37]
Muerte CV	1.18	[1.01-1.38]	1.34	[1.27-1.14]
Hospitalizaciones	1.17	[1.04-1.30]	1.30	[1.24-1.37]
Muerte cualquier causa	1.18	[1.01-1.38]	1.34	[1.27-1.14]

Al obtener estos RR de no continuar en el estudio, se evidencia que los resultados para muerte por cualquier causa y muerte por causa CV serían no significativos, mientras que los resultados para los desenlaces co-primario y hospitalizaciones quedan muy cercanos de ser no significativos. Al realizar un ajuste del 30 % por sobreestimación de resultados en estudios truncados, los resultados de todos los desenlaces continúan siendo estadísticamente no significativos.

V. DISCUSIÓN

Tras la búsqueda sistemática de evidencia científica, se seleccionaron y revisaron cuatro guías de práctica clínica (AHA/ACA 2016, 2017, SMC 2016, ESC 2016), las cuales no son consistentes en las recomendaciones de uso de inhibidores de receptores de angiotensina-neprilisina (IRNA). Específicamente, la ESC recomienda a sacubitrilo/valsartán para reemplazar los IECA en pacientes con insuficiencia cardíaca ambulatoria que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia óptima. La ACA/AHA tanto en su guía del 2016 como en su actualización del 2017 recomiendan sacubitrilo/valsartán como opción para pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada y que hayan tolerado una dosis óptima de IECA o ARA II, poniéndolo al mismo nivel en el algoritmo de decisión que sus alternativas IECA o ARA II. Finalmente, la SMC es consistente con la ESC en su recomendación que los pacientes de nuestra pregunta PICO en evaluación deben ser tratados con sacubitrilo/valsartán en lugar de IECA o ARA II, a menos que esté contraindicado.

Por su parte, las evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) seleccionadas de los grandes grupos evaluadores de ETS a nivel internacional (NICE 2014, HAS 2016, SMC 2016, CADTH 2016), coinciden en general en autorizar el uso de este medicamento en sus sistemas de salud. Cabe mencionar que la HAS fue la única ETS que recomendó el uso de sacubitrilo/valsartán únicamente en una población de pacientes que hayan presentado falla terapéutica a un IECA o ARA II. Tanto la ETS de NICE como la SMC recomendaron el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA o ARA II en nuestra población de pacientes. Finalmente, la CADTH decidió incluir sacubitrilo/valsartán en su sistema de salud, más no quedó claro el posicionamiento de esta intervención con respecto a sus comparadores en la estrategia terapéutica para la población de interés.

La evidencia sobre la cual se basan las recomendaciones mencionadas en las GPC y ETS es el ensayo clínico pivotal fase III, doble-ciego de McMurray et al., 2014 PARADIGM-HF. El estudio PARADIGM-HF tuvo el objetivo de evaluar la superioridad de sacubitrilo/valsartán frente al IECA enalapril, en la población de pacientes que toleraron el IECA enalapril a dosis máximas. Este estudio responde únicamente a la comparación entre sacubitrilo/valsartán e IECA de la pregunta PICO de interés, mientras que no responde a la comparación entre sacubitrilo/valsartán y ARA II en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, sintomáticos, y fracción de eyección disminuida. Es importante especificar que la pregunta PICO en evaluación se centra en pacientes que han recibido terapia médica óptima, definida como dosis máximas de medicamentos para el manejo de falla cardíaca del Petitorio Farmacológico de EsSalud como los IECA (enalapril, captopril), ARA II (losartán, valsartán, o irbesartán), además de otros fármacos que ayudan al control de ICC como betabloqueadores, nitratos, diuréticos de asa, anticoagulantes cumarínicos, antiagregantes plaquetarios, y espirolactonas. Además, cabe enfatizar que el escenario de la pregunta PICO contempla que el paciente ha tolerado dosis máximas de uno de los dos grupos

farmacológicos IECA o ARA II disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el manejo de su condición, pero que no ha sido tratado ni ha presentado falla a ambos grupos.

Dado este contexto clínico se recurre a la revisión de información con respecto a la eficacia y seguridad de IECA y ARA II para el manejo de ICC. Las GPC, mencionan que no existen estudios de comparación directa entre IECA y ARA II que evidencien una diferencia de eficacia entre ambos y por ende una preferencia de uso de uno sobre otro. Es plausible entonces concluir, que los pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, sintomáticos, y fracción de eyección disminuida que hayan recibido dosis tolerables de un grupo farmacológico (IECA o ARA II) podrían recibir tratamiento con el otro grupo farmacológico (IECA o ARA II) como línea de tratamiento subsecuente.

A pesar que el estudio PARADIGM-HF responde sólo parcialmente a nuestra pregunta PICO (no contempla el escenario de uso de previo de un ARA II a dosis óptimas tolerables), este ensayo es aun así la pieza de evidencia de mayor calidad para la evaluación de sacubitrilo/valsartán en nuestra población de interés, por lo que se extrajeron los resultados del estudio y se analizaron las respectivas limitaciones metodológicas para discutir a continuación. Con respecto a la eficacia, se observa que la diferencia en proporciones entre los grupos de comparación para el desenlace primario compuesto y desenlaces secundarios son pequeños (entre 3 % y 5 %). Sobre todo, para el desenlace de mayor relevancia para nuestra pregunta PICO, mortalidad por cualquier causa, la diferencia entre sacubitrilo/valsartán y enalapril es de 3 %. Al evaluar los componentes individuales, volvemos a presenciar una diferencia en proporciones pequeñas entre los grupos de comparación como en la frecuencia de las hospitalizaciones por causas CV; la diferencia fue del 3.2 % entre sacubitrilo/valsartán y enalapril. Asimismo, en la calidad de vida, desde el inicio hasta el octavo mes se observó una reducción promedio de 2.99 puntos en el grupo sacubitrilo/valsartán y una reducción de 4.63 puntos en el grupo enalapril en el puntaje KCCQ (diferencia entre grupos de 1.64 puntos en una escala de 100 puntos, IC95 %, 0.63 a 2.65, $p= 0.001$). La diferencia en calidad de vida es un desenlace importante para nuestra pregunta PICO, pero no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente.

Adicionalmente, otra limitación metodológica correspondió a la falta de ajuste de la inflación del error tipo I (error tipo alfa) acorde al número de múltiples comparaciones descritos tanto en el protocolo del estudio como en la misma publicación de McMurray et al., 2014. Los resultados con los cuales se declara la superioridad de sacubitrilo/valsartán indican estimados HR calculados al 95 %, con un $\alpha=0.05$, sin ajustar para las comparaciones múltiples. La falta de un ajuste óptimo de la significancia estadística tiene como consecuencia una dificultad para interpretar la consistencia de los resultados del estudio. Así, al tener en cuenta los siete desenlaces evaluados para las tres rondas de comparaciones (tres análisis interinos), y aplicando el método de ajuste de Bonferroni, el equipo técnico estimó el valor del alfa ajustado por las múltiples comparaciones, el cual sería de 0.0023 ($0.05/ (7*3)$). Del mismo

modo, y dado que los resultados del PARADIGM-HF fueron reportados con presunta base en el primer análisis interino, al aplicar el ajuste de Bonferroni para una ronda de comparación se tendría un alfa ajustado de 0.016 ($0.05 / (3*1)$), más no de 0.05 como se reporta en la tabla 2 de la publicación de McMurray et al., 2014.

Seguidamente, cabe discutir las limitaciones de tomar en cuenta resultados de estudios culminados tempranamente. En el caso de PARADIGM-HF, las pequeñas diferencias para los desenlaces de eficacia dada la muestra de 8 mil pacientes, en un estudio truncado, pueden deberse a una sobreestimación del efecto del tratamiento. Este hecho se ejemplifica en base a los resultados de una revisión sistemática (Bassler et al., 2010), en la que se compararon los efectos de tratamientos en ensayos truncados con los efectos de tratamientos de ensayos no truncados que respondan a la misma pregunta de investigación o evalúen el mismo objetivo. La proporción ponderada de riesgos relativos en ECA truncados versus ECA no truncados correspondientes fue de 0.71 (IC95 % 0.65 - 0.77). Se observaron grandes diferencias en el tamaño del efecto del tratamiento entre los ECA truncados y no truncados ($RR < 0.75$). En 39 de las 63 preguntas de investigación (62 %), los efectos ponderados de los ECA no truncados no mostraron un beneficio significativo, lo cual demuestra que los ECA truncados están asociados a tamaños de efecto mucho mayores que los ensayos no truncados.

En base a estos resultados sería necesario que los resultados de ensayos truncados, como el PARADIGM-HF, sean ajustados en un 29 % (Bassler, et al., 2010). Así, se estimaría en primer lugar, el riesgo relativo (RR) del estudio PARADIGM-HF para los desenlaces de eficacia. Este estudio, fue culminado tempranamente, sin embargo, los resultados de superioridad para todos los desenlaces de eficacia (primarios y secundarios) reportados en la Tabla 2 de la publicación de McMurray et al., no corresponden un punto de corte conocido en el tiempo del seguimiento del estudio. Así, el IETSI calculó los RR para los cuatro desenlaces de eficacia reportados en las curvas de Nelson-Allen (co-primario, muerte por causa CV, hospitalizaciones, y muerte por cualquier causa), usando los cuatro puntos de corte 360 días, 720 días, 1080 días y 1260 días. En las curvas de incidencia se describe claramente el número de pacientes que continúan en riesgo, de los que se deduce aquellos que sufrieron el evento, así como los que se perdieron en el seguimiento, lo cual es un buen indicador de la efectividad general del medicamento. Usando estas proporciones, se describieron los cálculos de RR de no continuar en el estudio, cuyos resultados fueron no significativos. Al realizar un ajuste del 30 % por sobreestimación de resultados en estudios truncados, los resultados de muerte por cualquier causa y muerte por causa CV continúan siendo estadísticamente no-significativos. Con respecto al desenlace co-primario y hospitalizaciones, al realizar un ajuste del 30 % por sobreestimación, se observa que hay una significancia estadística robusta pero el tamaño del efecto es pequeño.

Así es posible concluir que frecuentemente, cuando los efectos de tratamiento son modestos o pequeños, los ECA que son terminados antes de tiempo con pocos

eventos reportan sobreestimaciones, conduciendo a falsas inferencias. La tendencia de los ensayos truncados a menudo promueve fenómenos como la rápida publicación en revistas de prestigio, difusión del mismo en los medios de comunicación y la incorporación casi inmediata de la tecnología en guías de práctica clínica, garantizando resultados promisorios de calidad que no son certeros (Guyatt et al., 2012).

Dado que el beneficio neto de sacubitrilo/valsartán representa un efecto sobreestimado e incierto de los desenlaces principales de eficacia, se recurre a la opinión de expertos en cardiología para tomar en cuenta su experiencia en el manejo de este tipo de pacientes en la práctica clínica. Los especialistas en cardiología manifiestan que se debe considerar que la molécula de sacubitrilo/valsartán, tiene un mecanismo de acción que supondría una mejora en la sintomatología clínica del paciente; los especialistas han observado que el tratamiento con sacubitrilo/valsartán no involucra necesariamente una mejora en la fracción de eyección reducida, pero sí lograría desacelerar otros procesos relacionados al progreso de la falla cardiaca (g.e. remodelamiento, necrosis y apoptosis del miocardio), los cuales se verían reflejados en la mejora de los síntomas clínicos y limitaciones de la actividad física diaria. Ante esta afirmación, es plausible concluir que la severidad de las limitaciones en actividad física es evidenciada en la clase funcional NYHA II a IV, por lo que en el progreso de la falla cardiaca deberían verse reflejada en un cambio en la clase funcional NYHA. Sin embargo, en el estudio PARADIGM-HF, no se midió la calidad de vida según el cambio de la clase funcional; en lugar de ello se midió el cambio del puntaje KCCQ como desenlace secundario. Este puntaje mide al igual que la clase funcional, la severidad de las limitaciones físicas asociadas a la insuficiencia cardiaca. El promedio del cambio desde el inicio hasta el octavo mes en el puntaje del resumen clínico KCCQ fue diferencia de 1.64 puntos entre ambos grupos de comparación en una escala de 100 puntos (IC 95%, 0.63 a 2.65, $p= 0.001$). Llama la atención que se haya encontrado significancia estadística dada una magnitud de diferencia tan pequeña con respecto al puntaje total de la escala utilizada, es posible que esto se deba a que se calculó un tamaño muestral grande para satisfacer la prueba de hipótesis respecto a la variable principal de interés (>4000 pacientes por grupo), lo que ha podido haber condicionado mayor probabilidad de error tipo I para el desenlace KCCQ. Así, la diferencia de 1.64 puntos puede en realidad estar reflejando una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán en comparación con IECA. Es importante resaltar, que este cambio se reportó para el tiempo desde el inicio hasta el octavo mes. Además, es incierto el resultado de este desenlace para un punto de corte posterior en la duración del estudio, lo cual no es consistente con el tiempo de análisis para los otros desenlaces secundarios que se calcularon posteriormente.

Con respecto a la comparación sacubitrilo/valsartán y ARA II, a la fecha no se cuenta con evidencia disponible para su evaluación. Por lo tanto, no es posible conocer si sacubitrilo/valsartán cuenta con mayor eficacia y mejor perfil de seguridad que ARA II. Siendo así, se espera que se lleven a cabo ensayos clínicos de dicha comparación.

Finalmente, sacubitrilo/valsartán significaría una inversión mayor para el sistema de EsSalud que las terapias IECA o ARA II que aún no han sido empleadas y se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; el tratamiento con sacubitrilo/valsartán involucra una inversión de aproximadamente S/ 4,000 anuales por paciente, mientras que el costo de un tratamiento con un ARA II a dosis máxima oscila entre aproximadamente S/ 80 - 120 anuales por paciente. Dado que aún no se han agotado todas las alternativas del Petitorio Farmacológico de EsSalud en este escenario, sacubitrilo/valsartán requeriría demostrar ser claramente superior a los IECA y ARA II disponibles a dosis plenas en ensayos de buen diseño para sustentar su reemplazo. La falta de sustento técnico a favor de sacubitrilo/valsartán no justificaría la inversión de recursos en esta tecnología sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a los IECA y ARA II que se encuentran en nuestro Petitorio Farmacológico para el manejo de la misma condición.

Las GPC responden a la pregunta PICO en evaluación, sin embargo, son inconsistentes en el posicionamiento de sacubitrilo/valsartán en la estrategia terapéutica para la población de interés. Tres de las ETS aprueban su uso en otros sistemas de salud y se dirigen a nuestra población de interés. Sin embargo, tanto las ETS como las GPC se basan en el ensayo pivotal PARADIGM-HF, el cual presenta serias limitaciones metodológicas, dadas principalmente por el reporte de resultados sobreestimados debido a una culminación temprana del estudio, y el reporte selectivo en cuanto al periodo de seguimiento para cada variable. En este sentido, es incierto que se tengan argumentos técnicos sólidos de una superioridad de sacubitrilo/valsartán frente a IECA, ni con estudios que evalúen su comparación con ARA II, en pacientes con insuficiencia cardíaca.

VI. CONCLUSIONES

- En EsSalud, se tienen pacientes que reciben tratamiento sólo con IECA o sólo con ARA II para el manejo de falla cardíaca con fracción de eyección disminuida, a dosis máximas tolerables, además de otros fármacos que ayudan al control de falla cardíaca como parte de la terapia óptima. Estos pacientes no han sido tratados con ambos grupos farmacológicos ni presentan un cuadro de falla terapéutica. Así, los pacientes que hayan recibido dosis máximas tolerables de terapia óptima con uno de los dos grupos farmacológicos IECA o ARA II podrían recibir una línea de tratamiento subsecuente con un medicamento del otro grupo farmacológico comparador (IECA o ARA II) disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
- Sacubitrilo/valsartán es presentado para evaluación como un esquema de tratamiento alternativo a ambos grupos farmacológicos del Petitorio Farmacológico de EsSalud, IECA (incluyendo enalapril o captopril) o ARA II (incluyendo losartán, valsartán e irbesartán). La presente evaluación de tecnología expone la evidencia científica encontrada acerca de la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán frente a un medicamento IECA o ARA II, en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida (<40 %), sintomático, y que se encuentren recibiendo terapia médica con un IECA o con un ARA II a dosis óptimas. Así, la pregunta PICO del presente dictamen preliminar evalúa tanto una comparación entre sacubitrilo/valsartán y los IECA, como entre sacubitrilo/valsartán y los ARA II.
- Se seleccionaron y revisaron cuatro guías de práctica clínica (AHA/ACA 2016, 2017, SMC 2016, ESC 2016), las cuales no son consistentes en sus recomendaciones favorables de uso de sacubitrilo/valsartán respecto a la población de interés del presente dictamen. Por su parte, de las cuatro ETS incluidas, la NICE y SMC recomendaron el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA o ARA II para la población de pacientes de interés en el presente dictamen. Finalmente, la CADTH decidió incluir sacubitrilo/valsartán en su sistema de salud, más no explicita un posicionamiento preferencial de esta intervención con respecto a sus comparadores en la estrategia terapéutica para la población de interés.
- La evidencia de mayor calidad disponible se encuentra sustentada en el ECA fase III pivotal PARADIGM-HF de McMurray et al., 2014, estudio sobre el cual se basan las recomendaciones de todas las GPC y ETS revisadas. Este estudio responde parcialmente a nuestra pregunta PICO de interés, ya que evalúa sacubitrilo/valsartán frente a enalapril, más no contempla el uso previo de dosis máximas de ARA II.

- El estudio PARADIGM-HF cuenta con varias limitantes metodológicas que hace difícil la interpretación de los resultados de eficacia. PARADIGM-HF es un ensayo truncado, que fue terminado tempranamente, sin un reporte preciso de la duración de sus fases, especialmente de la fase aleatorizada. Los resultados de superioridad para los desenlaces de eficacia reportados (primarios y secundarios), han sido reportados sin mencionar a que punto del seguimiento corresponden. Sólo el desenlace puntaje del resumen clínico KCCQ, que mide limitaciones de actividades físicas, reportó una diferencia de 1.64 puntos entre ambos grupos al octavo mes de seguimiento. Esta diferencia en una escala del 1 al 100, es pequeña y se desconoce la razón por la cual este es el único resultado que se reporta al octavo mes de seguimiento. Es incierto el resultado de este desenlace para un punto de corte posterior en la duración del estudio.
- Asimismo, se reporta el número de eventos en cada grupo de comparación y su respectivo efecto HR. Sin embargo, se desconoce cuáles fueron las medianas para todos los desenlaces de eficacia. Los autores declaran significancia estadística para los desenlaces de eficacia dado que el HR calculado es significativo, no obstante, esta es una medida relativa y requeriría que se reporten las medianas de tiempo-a-evento para poder calcular la diferencia de medianas para todos los desenlaces y poder determinar cuál es la ganancia neta atribuible a sacubitrilo/valsartán con respecto a enalapril.
- El equipo técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) calculó el riesgo relativo (RR) de no continuar en el estudio para todos los desenlaces de eficacia, los cuales incluyen los eventos ocurridos, así como la pérdida de seguimiento de pacientes, lo cual es un buen indicador de la efectividad general del medicamento. Se realizó un ajuste por sobreestimación de resultados en estudios truncados y por múltiples comparaciones, según lo especificado *a priori* en el protocolo del estudio. Los resultados de muerte por cualquier causa y muerte por causa CV perdieron significancia estadística con el ajuste del alfa por múltiples comparaciones. Con respecto al ajuste del 29 % por sobreestimación en estudios truncados, para todos los desenlaces, se evidenció que los resultados perdieron significancia estadística.
- Con respecto a la comparación sacubitrilo/valsartán y ARA II, a la fecha no se cuenta con evidencia disponible para su evaluación. Por lo tanto, no es posible conocer si sacubitrilo/valsartán cuenta con mayor eficacia y mejor perfil de seguridad que ARA II. Siendo así, se espera que se lleven a cabo ensayos clínicos de dicha comparación.
- Adicionalmente, sacubitrilo/valsartán significaría una inversión mayor para EsSalud que las terapias IECA o ARA II que se encuentran disponibles en el

Petitorio Farmacológico. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán involucra una inversión de aproximadamente S/ 4,000 anuales por paciente, mientras que el costo de un tratamiento con un ARA II a dosis máxima oscila entre aproximadamente S/ 80 – 120 anuales por paciente y con un IECA entre S/ 25 - 35 anuales por paciente. Dado que aún no se han agotado todas las alternativas del Petitorio Farmacológico de EsSalud en este escenario, sacubitrilo/valsartán requeriría demostrar ser superior a los IECA y ARA II disponibles a dosis plenas en ensayos de buen diseño y desarrollo. La falta de sustento técnico a favor de sacubitrilo/valsartán no justificaría la inversión de recursos de más de 100 veces el costo por paciente en esta tecnología sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente a los IECA y ARA II que se encuentran aún disponibles en nuestro Petitorio Farmacológico de EsSalud para el manejo de la misma condición.

- Así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un claro beneficio clínico neto de sacubitrilo/valsartán superior a IECA o ARA II para desenlaces clínicamente relevantes como mortalidad por cualquier causa, calidad de vida, hospitalizaciones, y mortalidad CV. Siendo así, se espera que los resultados finales de estudios como el PARADIGM-HF y la realización de otros ensayos aplicados a la población de interés con buen diseño y mayor tiempo de seguimiento, permitan disponer de evidencia sólida que pueda respaldar el uso de sacubitrilo/valsartán frente a IECA o ARA II en una población de pacientes cardiológicos tan específica como la incluida en la pregunta PICO del presente dictamen.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca CF II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y que hayan recibido terapia médica óptima.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassler, D, M Briel, M Lane, P Glasziou, Q Zhou, y T Ramsay. «Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis.» *JAMA*, 2010, 303 ed.: 1180-1187.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). «CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Sacubitril/Valsartan. (Entresto-Novartis Pharmaceuticals). Indication: Heart Failure with reduced Ejection Fraction.» 17 de Febrero de 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf (último acceso: 5 de Marzo de 2018).

Cohn, J N, y G Tognoni. «A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure.» *New England Journal of Medicine*, 2001: 1667-16675.

Haute Autorité de la Santé (HAS). «Commission de la Transparence, Avis: sacubitril/valsartan. 11mai 2016.» 11 de Mayo de 2016. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14835_ENTRESTO_PIC_INS_Avis3_CT14835.pdf (último acceso: 6 de Marzo de 2018).

Haute Autorité de Santé. *Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)*. 16 de Abril de 2013. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr.

Kober , L, C Torp-Pedersen, y J E Carlsen. «A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor transolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.» *New England Journal of Medicine*, 1995: 1670-1676.

McMurray, John, y otros. «Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure.» Estudio PARADIGM-HF Trial.» *The New England Journal of Medicine*, 11 de Setiembre de 2014: 993-1002.

National Institute for Health and Excellence Care (NICE). «Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction.» 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388> (último acceso: 5 de Marzo de 2018).

Olek, Michael J. *UpToDate*. 12 de Diciembre de 2017. <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-in-adults>.

Packer , M, PA Poole-Wilson , y P W Armstrong PW. «Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure.» *Circulation*, 1999: 2312-2318.

Pfeffer , M A, E Braunwald, y L A Moye. «Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial.» *New England Journal of Medicine*, 1992: 669-677.

Scottish Medicines Consortium (SMC). «sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto). SMC No (1132/16)” .» 5 de Febrero de 2016.

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sacubitril_ valsartan_ Entresto_ FINAL_ February_ 2016_ for_ website.pdf (último acceso: 6 de Marzo de 2018).

The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. «Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure.» *Lancet*, 1993: 821-828.

The CONSENSUS Trial Study Group. «Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.» *New England Journal of Medicine*, 1987: 1429-1435.

The SOLVD Investigators. «Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.» *New England Journal of Medicine*, 1991: 293-302.

U.S. Food and Drug Administration. *Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)*. Febrero de 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm>.

U.S. Food and Drug Administration. «Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format.» Octubre de 2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/REMS/default.htm> (último acceso: Febrero de 2017).

Young, J B, M E Dunlap, y M A Pfeffer. «Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials.» *Circulation*, 2004: 2618-2626.