



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. ° 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA DE SACUBITRILO/VALSARTÁN EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN
REDUCIDA GRADO FUNCIONAL II-IV RECIBIENDO TERAPIA MÉDICA
ÓPTIMA A DOSIS MÁXIMA TOLERABLE POR UN TIEMPO MÍNIMO DE
SEIS MESES QUE SE ENCUENTREN HOSPITALIZADOS POR FALLA
CARDIACA DESCOMPENSADA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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

Noviembre, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Hector Miguel Garavito Farro – Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI -ESSALUD.
5. Raúl Alonso Timaná Ruiz – Asesor, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
6. Patricia Barrionuevo Moreno – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

1. Armando Lionel Godoy Palomino – Médico Cardiólogo – Instituto Nacional Cardiovascular – ESSALUD.
2. Marcos Lorenzo Pariona Javier – Médico Cardiólogo – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
3. Pedro Antonio Segura Saldaña – Médico Cardiólogo - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

COLABORADOR

- Lisbeth Yesenia Rodríguez Tanta – Directora, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS



Los miembros del equipo redactor y revisor clínico declararon 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 de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de fracción de eyección reducida grado funcional NYHA II-IV recibiendo terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 049-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ARA-II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CF	Clase funcional
CV	Cardiovascular
ESC	European Society of Cardiology
ETS	Evaluaciones de tecnologías sanitarias
FC	Falla cardiaca
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IECA	Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INCOR	Instituto nacional Cardiovascular
IRNA	Inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina
NICE	National Institute for Care and Excellence
NYHA	New York Heart Association
PICO	población, intervención, comparador, desenlace
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
	II. INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES.....	9
	B. ASPECTOS GENERALES.....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SACUBITRILO/VALSARTÁN.....	13
	III. METODOLOGÍA.....	14
	A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	14
	IV. RESULTADOS.....	15
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	16
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
	ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	24
	V. DISCUSIÓN.....	28
	VI. CONCLUSIONES.....	32
	VII. RECOMENDACIONES.....	34
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
	IX. ANEXOS.....	37
	X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	43



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La falla cardiaca o insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida es un síndrome clínico que se manifiesta sintomáticamente cuando hay un desorden cardiaco funcional o estructural que impide que el ventrículo pueda llenarse o eyectar sangre al resto del cuerpo. Por consenso, se habla de falla cardiaca con fracción de eyección (FE) reducida cuando hay una FE del ventrículo izquierdo menor a 40 %. Para clasificar la severidad de falla cardiaca con respecto a la presencia o no de síntomas, se utiliza la clasificación de clase funcional (CF) NYHA; es así, como una CF de I se da cuando el paciente es asintomático y una CF de II a IV cuando el paciente se encuentra, en diferentes niveles, sintomático.
- Una descompensación por falla cardiaca es un síndrome clínico agudo que por su potencial riesgo de mortalidad conduce a que el paciente se hospitalice o acuda a al servicio de emergencia. En pacientes con falla cardiaca crónica, la descompensación puede ocurrir sin un precipitante conocido, pero con mayor frecuencia se da por infecciones, hipertensión arterial no controlada, trastornos rítmicos cardiacos (taquicardia, bradicardia) o la no adherencia a la dieta o tratamiento. El manejo de la descompensación aguda por falla cardiaca no incluye los medicamentos para el manejo de falla cardiaca crónica (Inhibidores de la encima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], beta-bloqueadores, antagonistas de receptores de mineralocorticoides).
- El manejo de falla cardiaca crónica de FE reducida se realiza con la inhibición de los tres ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. De esta manera, el eje de la renina es manejado con los beta-bloqueadores; el eje de la angiotensina con IECA (o ARA-II en caso de haber intolerancia a los IECA); y el eje de aldosterona con los antagonistas de aldosterona como la espironolactona. El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diferentes opciones para cada grupo de medicamentos del manejo de falla cardiaca. No obstante, existen pacientes que a pesar de encontrarse en terapia medica óptima a máximas dosis tolerables con las opciones disponibles en la institución presentan falla cardiaca descompensada con requerimiento de hospitalización. Así, surge la necesidad de evaluar otras opciones de tratamiento para el manejo de la falla cardiaca crónica.
- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de sacubitrilo/valsartán, para el tratamiento de pacientes con falla cardiaca crónica con fracción de eyección ventricular reducida de clase funcional NYHA II-IV

sintomática, en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.



- Sacubitrilo/valsartán (LCZ696) pertenece al grupo de inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (IRNA). Por un lado, tiene como efecto inhibir la neprilisina (una endopeptidasa neutra) a través del metabolito activo de sacubitrilo. De esta manera aumenta la disponibilidad de péptidos como el péptido natriurético que finalmente induce la vasodilatación, natriuresis y diuresis en los pacientes. Adicionalmente, el LCZ696 contiene valsartán que es un ARA-II, por lo que produce vasoconstricción; liberación de aldosterona, catecolaminas, y vasopresina; ingesta de agua, y una respuesta hipertrófica en el corazón.



- Es de notar que sacubitrilo/valsartán ha sido evaluado previamente por el IETSI en el 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, sintomáticos, y en terapia médica óptima”*. A diferencia de dicho dictamen publicado en el 2018, el presente dictamen preliminar se realiza en el contexto de una población que se encuentra en terapia médica óptima a máxima dosis tolerable por un tiempo mínimo de seis meses y que además se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada.



- Luego de una búsqueda sistemática, se seleccionaron y revisaron cuatro guías de práctica clínica (GPC) de la Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología [AHA/ACC, por sus siglas en inglés] 2017, de la Sociedad Cardiovascular Canadiense [CCS, por sus siglas en inglés] 2016, de la Sociedad Europea de Cardiología [ESC, por sus siglas en inglés] 2016, y de la Red Escocesa de Guías Intercolegiales [SIGN, por sus siglas en inglés] 2016. Adicionalmente, se incluyeron tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia [NICE, por sus siglas en inglés] 2016, de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud [CADTH, por sus siglas en inglés] 2016, y del Instituto de Revisiones Clínicas y Económicas [ICER, por sus siglas en inglés] 2015). Finalmente, se identificó un único ensayo clínico aleatorizado (ECA) que estudió el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca, el ensayo PARADIGM-HR de McMurray et al. 2014. Todas las GPC y ETS previamente mencionadas basan sus recomendaciones y evaluaciones en los resultados de dicho ensayo. No obstante, uno de los criterios de exclusión de este ensayo es la presencia de una actual descompensación de falla cardiaca, con lo

cual se estaría excluyendo a la población de interés del presente dictamen. Es por ello, que este ensayo no se incluye en la evaluación.

- Con respecto a las GPC incluidas, ninguna de las guías menciona el uso de sacubitrilo/valsartán en un paciente con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida, grado funcional NYHA II a IV en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada. De igual manera, las ETS evaluadas sí bien recomiendan el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA), no lo hacen en el contexto de un paciente que se encuentra hospitalizado por descompensación de falla cardiaca. Así a la fecha no se ha identificado evidencia científica que permita responder a la población específica de la pregunta PICO de interés.
- Debido a que existe un vacío terapéutico para estos pacientes y a la falta de evidencia científica, se ha solicitado la opinión de médicos especialistas, quienes opinan que en el escenario de un paciente con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida (FEVI < 40 %), clase funcional NYHA II a IV y que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada a pesar de estar en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, el uso de sacubitrilo/valsartán podría brindar un beneficio clínico al paciente.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán para el manejo de los pacientes con diagnóstico de falla cardiaca crónica con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (< 40 %), de clase funcional NYHA II-IV que se encuentren en terapia médica óptima a máxima dosis tolerable por seis meses que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación y está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVI-r) de clase funcional NYHA II a IV, en terapia médica óptima (TMO) a dosis máxima tolerable (DMT) por mínimo tres meses que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.

El sacubitrilo/valsartán ya ha sido evaluado por el IETSI a través del 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 médica óptima”*. El IETSI no aprobó el uso de sacubitrilo/valsartán debido a que un único ensayo clínico aleatorizado, el estudio PARADIGM-HR, presentó múltiples limitaciones metodológicas que finalmente no lograron demostrar superioridad en eficacia y seguridad en comparación con la terapia médica óptima.



A pesar de la existencia del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, se realizó una nueva solicitud de esta tecnología sanitaria de parte de la Dirección de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Cardiología del INCOR (DIDAEC-INCOR). La solicitud se realizó debido a que el INCOR se encuentra actualmente trabajando en conjunto con la Gerencia de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Falla Cardiaca. Según los especialistas del INCOR, la solicitud se realizó en el contexto de una población de pacientes con falla cardiaca crónica que no ha sido evaluado por el dictamen ya publicado por el IETSI.



Para la creación de esta nueva pregunta PICO (Población, Intervención, Comparador, “Outcomes” o desenlaces), se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas del INCOR, los representantes del equipo elaborador de Guías de Práctica Clínica del IETSI y el equipo evaluador del IETSI con el fin de facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente con el menor riesgo de selección posible. Así, la pregunta PICO con la que se realizará la presente evaluación será la siguiente:

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI y médicos especialistas.

P	Paciente con insuficiencia cardiaca crónica de fracción de eyección reducida (FE<40 %), grado funcional II-IV, que recibe terapia médica óptima* a dosis máxima tolerable por mínimo tres meses que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada
I	Sacubitrilo/valsartán
C	No hay alternativa farmacológica disponible en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa - Mortalidad cardiovascular - Hospitalizaciones por cualquier causa - Hospitalizaciones cardiovasculares - Eventos adversos

P=población, I=intervención, C=comparador, O="outcome" o desenlace.

*Terapia médica óptima: se define como la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona que incluye el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; e.g. enalapril o captopril) o antagonistas de receptores de angiotensina (ARA-II; e.g. losartán o valsartán), beta-bloqueadores (bisoprolol o carvedilol) y antagonistas de mineralocorticoides (e.g. espironolactona).

B. ASPECTOS GENERALES

La falla cardiaca o insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico que se manifiesta sintomáticamente cuando hay un trastorno cardiaco funcional o estructural que impide que el ventrículo pueda llenarse o eyectar sangre al resto del cuerpo. Cuando la falla cardiaca se debe a una disfunción del ventrículo izquierdo, esta se puede clasificar de acuerdo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en falla cardiaca de fracción de eyección (FE) disminuida (FEVI \leq 40%), de FE preservada (FEVI \geq 50%) y de FE de rango medio (FEVI entre 41 y 49%). (Ezekowitz et al. 2017a; Ponikowski et al. 2016).

Las estimaciones epidemiológicas de falla cardiaca son escasas, pero se aproxima que 23 millones de personas a nivel mundial padecen de falla cardiaca (McMurray et al. 1998). Sobre los factores de riesgo para desarrollar falla cardiaca, destacan las enfermedades cardiovasculares, el tabaquismo, la hipertensión arterial, el sobrepeso, la diabetes y la enfermedad cardiaca valvular (Ho et al. 1993).

Según la New York Heart Association (NYHA, por sus siglas en inglés), la falla cardiaca se puede clasificar en cuatro clases funcionales de acuerdo a los síntomas. De esta manera:

New York Heart Association

Clase funcional	Síntomas
I	Sin limitaciones: ejercicio físico común no causa fatiga, disnea, palpitaciones o angina de pecho.
II	Pequeña limitación de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo, pero la actividad física común resulta en fatiga, disnea, palpitaciones o angina de pecho.
III	Marcada limitación de actividad física: se siente cómodo al estar en reposo, pero actividades menos exigentes que las comunes resulta en fatiga, disnea, palpitaciones o angina de pecho.
IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad: síntomas de falla cardiaca presentes incluso en reposo con incomodidad incrementada con cualquier actividad física.

Conociendo las diferentes clases funcionales de falla cardiaca según la *New York Heart Association*, observamos que los pacientes de la pregunta PICO (clase funcional de II a IV) se encuentran sintomáticos en diferentes grados.

Por otro lado, la ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*) clasifica la falla cardiaca en diferentes estadios de progresión de enfermedad. A diferencia de la clasificación NYHA, un paciente no puede retroceder a estadios previos con la clasificación de la ACC/AHA. Se puede inferir que tanto el estadio C y D de la clasificación de la ACC/AHA se superponen con el estadio II al IV de la clasificación de la NYHA.

American College of Cardiology/American Heart Association

Estadio	Características
A	Alto riesgo de falla cardiaca, pero sin daño cardiaco estructural o síntomas de falla cardiaca
B	Daño cardiaco estructural, pero sin síntomas o signos de falla cardiaca
C	Daño cardiaco estructural con antecedentes o actualmente con síntomas de falla cardiaca
D	Falla cardiaca refractaria que requiere intervenciones especiales

En la mayoría de GPC, se recomienda que el manejo de falla cardiaca se realice con la inhibición de los tres ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Ponikowski et al. 2016; Yancy et al. 2017; Ezekowitz et al. 2017b). De esta manera, el eje de la renina es manejado con los beta-bloqueadores; el eje de la angiotensina con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) en caso de haber intolerancia a los IECA y el eje de aldosterona con los antagonistas de aldosterona como la espironolactona.

Dentro de la institución se cuenta con enalapril y captopril como opciones de IECA, losartán o valsartán como opciones de ARA-II, carvedilol o bisoprolol como opciones de beta-bloqueadores, y con espironolactona como opción de antagonista de aldosterona. No obstante, se considera que sacubitrilo/valsartán podría ser una alternativa para los pacientes con falla cardiaca de fracción de eyección reducida que se encuentren en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.

La descompensación por falla cardiaca es un síndrome clínico agudo de signos y síntomas nuevos o que empeoran la falla cardiaca de base. Este estado clínico es potencialmente mortal por lo que conduce a la hospitalización o a una visita en el servicio de emergencia para una rápida evaluación y manejo. La descompensación aguda usualmente ocurre debido a una disfunción primaria cardiaca (disfunción miocárdica aguda, insuficiencia valvular aguda) o a factores extrínsecos que lo desencadenan. En el caso de pacientes con falla cardiaca crónica como el presente dictamen, la descompensación puede ocurrir sin un precipitante conocido, pero con mayor frecuencia es secundario a uno o más factores precipitantes como infecciones, hipertensión no controlada, trastornos rítmicos cardiacos (taquicardia, bradicardia) o la no adherencia a la dieta o tratamiento (Ponikowski et al. 2016). El manejo de la descompensación aguda por falla cardiaca tiene como objetivos la estabilización hemodinámica, el soporte oxigenatorio y ventilatorio, así como el alivio de los síntomas. Se debe precisar que los medicamentos para el manejo de falla cardiaca crónica (IECA, ARA-II, beta-bloqueadores, antagonistas de receptores de mineralocorticoides) no forman parte del manejo de una descompensación por falla cardiaca. En el presente dictamen se evaluará el uso de sacubitrilo/valsartán para el manejo de falla cardiaca crónica en paciente con descompensación aguda una vez que este cuadro clínico se encuentre controlado.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar el uso de sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de pacientes con falla cardiaca de fracción de eyección reducida ($FE < 40\%$), grado funcional II-IV, que recibe terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un

tiempo mínimo de seis meses y que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SACUBITRILO/VALSARTÁN

Este medicamento ha sido descrito ampliamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Brevemente, el sacubitrilo/valsartán (LCZ696) pertenece al grupo de inhibidores de receptores de neprilisina-angiotensina (IRNA). Por un lado, tiene como efecto inhibir la neprilisina (una endopeptidasa neutra) a través del metabolito activo de sacubitrilo. De esta manera aumenta la disponibilidad de péptidos como el péptido natriurético que finalmente induce la vasodilatación, natriuresis y diuresis en los pacientes. Adicionalmente, el LCZ696 contiene valsartán que es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Valsartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II que bloquea los efectos de la angiotensina, a saber: vasoconstricción, secreción de aldosterona, liberación de catecolaminas adrenales, secreción de vasopresina, sed así como hiperplasia e hipertrofia celular. Para mayor detalle del medicamento acudir al Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Para responder la pregunta PICO de investigación (Tabla 1) se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática abierta en las bases de datos MEDLINE vía *PubMed*, *Cochrane Database* (ambas estrategias de búsqueda en el Anexo 1) y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias en las páginas web de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés), Colegio Americano de Cardiología (ACC, por sus siglas en inglés), Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS, por sus siglas en inglés), Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés), Red Escocesa de Guías Intercollegiales (SIGN, por sus siglas en inglés), Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés), Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés) y el Instituto de Revisiones Clínicas y Económicas (ICER, por sus siglas en inglés).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias, se empleó la misma estrategia establecida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018.

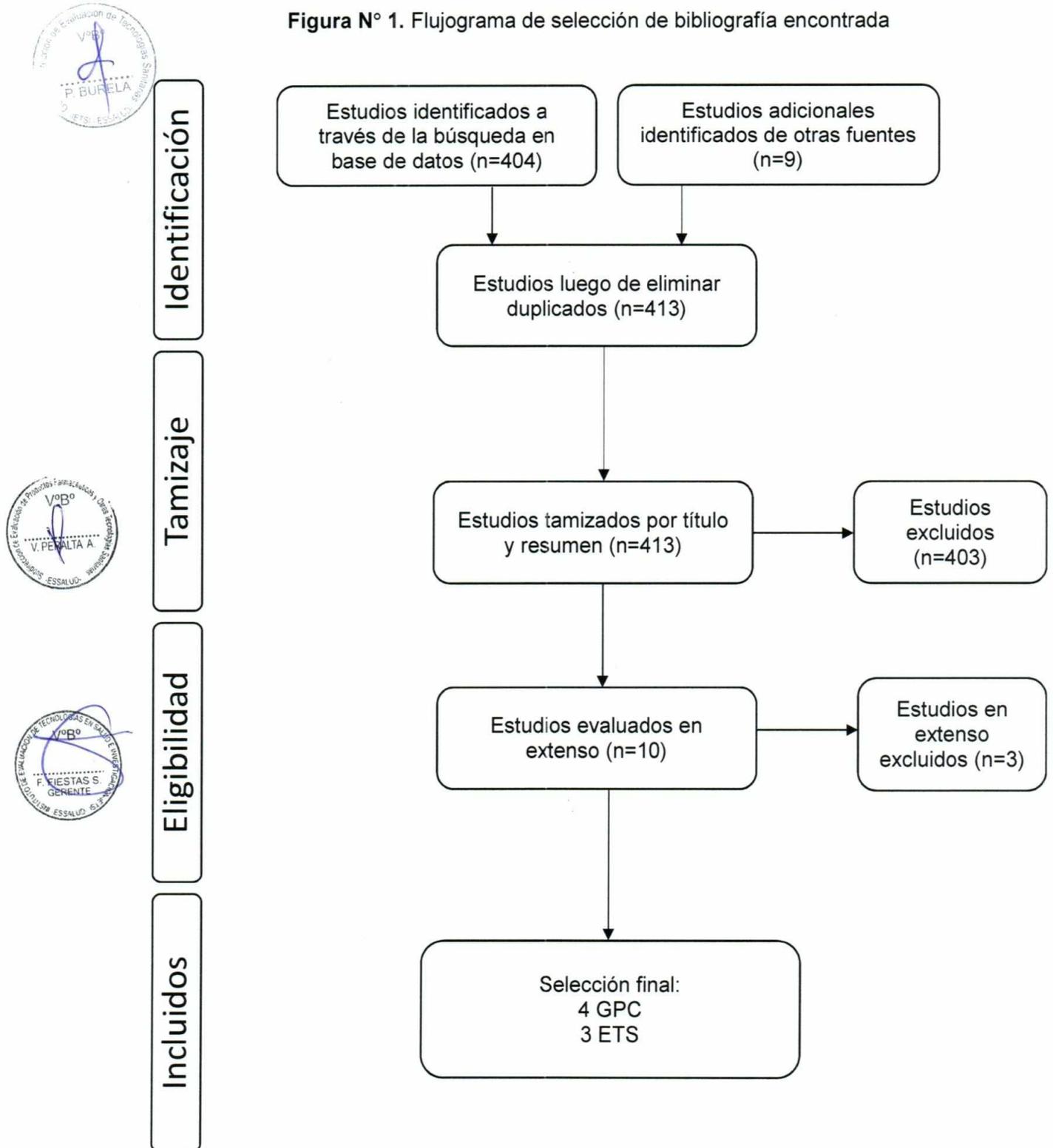
La búsqueda de estudios se realizó el 31 de octubre del 2019 sin restricciones de idiomas ni de fecha. La estrategia de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describe en las tablas 1 y 2 del material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas con meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que permitieran responder la pregunta PICO formulada.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 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".
- Canadian Cardiovascular Society (CCS), 2016 — "2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure".
- European Society of Cardiology (ESC), 2016 — "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure".
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016 — "SIGN 147 - Management of chronic heart failure: A national clinical guideline".

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Heart Foundation of Australia (NHFA), 2011 - "Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia. Updated October 2011". Como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, 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)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2016 — "Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction".
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 "CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. SacubitrilValsartan.



(Entresto-Novartis Pharmaceuticals). Indication: Heart Failure with reduced Ejection Fraction)".

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2015 — CardioMEMSTM HF System (St. Jude Medical, Inc.) and Sacubitril/Valsartan (EntrestoTM, Novartis AG) for Management of Congestive Heart Failure: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks.

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), 2016 — "Sacubitrilo en combinación con Valsartán para insuficiencia cardiaca crónica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 456, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2016". Como se mencionó en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, 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

No se identificaron

Ensayos clínicos

Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación

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

El estudio PARADIGM-HR es un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 multi-céntrico del que se tiene acceso al manuscrito, el protocolo (con sus 3 respectivas enmiendas) y un archivo con los conflictos de interés de los autores. El objetivo del estudio fue evaluar si los efectos a largo plazo del sacubitril/valsartan, en cuanto a morbilidad y mortalidad, eran superiores a enalapril en pacientes mayores de 18 años de edad con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida de clase funcional sintomática (según la NYHA) de tipo II, III y IV, y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ (la cual cambió a los 12 meses de iniciado el reclutamiento a $\leq 35\%$).



La pregunta PICO del presente dictamen incluye a pacientes que adicionalmente se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada. Según la versión más actualizada del protocolo PARADIGM-HR, uno de los criterios de exclusión fue que el paciente se encuentre en actual descompensación aguda por falla cardiaca, incluyendo una exacerbación de falla cardiaca crónica con signos y síntomas que requieran terapia endovenosa. Por este motivo, se decide la exclusión del estudio PARADIGM-HR.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

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" (Yancy et al. 2017)

Esta guía tiene como objetivo dar una actualización a su guía del 2013 de falla cardiaca ("2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure") con un mayor enfoque a las nuevas tecnologías sanitarias dentro de las cuales se encuentra el sacubitrilo/valsartán. Los detalles de la elaboración y metodología de esta GPC se encuentran en la página web de la organización (http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamahpublic/@wcm/@sop/documents/downloadable/ucm_319826.pdf). Esta GPC es elaborada por la ACC/AHA de los Estados Unidos y realiza recomendaciones clasificadas en cuatro clases¹ según el nivel de evidencia. El nivel de la evidencia² se define de acuerdo a la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica encontrada.

Con respecto a las recomendaciones relacionadas a la pregunta PICO del dictamen (pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida), la guía presenta cuatro

¹ Clase I (Fuerte): Beneficio>>>Riesgo donde la intervención es recomendable; Clase IIa (Moderado): Beneficio>>Riesgo donde la intervención es razonable; Clase IIb (Pobre): Beneficio≥Riesgo donde la intervención puede ser razonable; Clase III-Sin beneficio (Moderado): Beneficio=Riesgo donde la intervención no es recomendable; Clase IV-Daño (Fuerte): Riesgo>Beneficio donde la intervención es potencialmente dañina.

² Nivel A: evidencia de alta calidad de 1 ECA, o meta-análisis con ECAs de alta calidad, o ≥1 ECAs corroborados por estudios de registro de alta calidad; Nivel B-R: evidencia de moderada calidad de ≥1 ECAs, o meta-análisis con ECAs de moderada calidad; Nivel B-NR: evidencia de moderada calidad de ≥1 estudio adecuadamente diseñados de tipo no aleatorizado, observacional o de registro, o meta-análisis de dichos estudios; Nivel C-LD: evidencia de estudios aleatorizados, estudios observacionales no aleatorizados, o estudios de registro con limitaciones en su diseño y ejecución; meta-análisis de dichos estudios; estudios de fisiología o mecanismos de acción desarrollados en humanos; Nivel C-EO: consenso por opinión de expertos basados en su experiencia clínica.

recomendaciones de clase I (recomendación fuerte) para el manejo de falla cardiaca de fracción de eyección reducida en estadio C (daño cardiaco estructural con antecedente o actualmente con síntomas de falla cardiaca). Estas recomendaciones son sobre el uso de IECA, ARA-II y los IRNA y se detallan a continuación:

En primer lugar, esta GPC recomienda que los pacientes con FC crónica con FE reducida se manejen con IECA o ARA-II en caso de intolerancia a IECA, o IRNA, esto en conjunto con beta-bloqueadores y un antagonista de aldosterona en pacientes selectos para lograr reducir la morbi-mortalidad (nivel A de evidencia para IECA y ARA-II, y B-R para IRNA). En segundo lugar, recomienda el uso de IECA en pacientes con FC crónica con FE reducida que han presentado previamente síntomas o se encuentran sintomáticos para reducir la morbi-mortalidad (nivel A de evidencia). Esta recomendación se basa en múltiples ECA de gran tamaño que han demostrado beneficio sobre el uso de los IECA en pacientes con FC con síntomas leves, moderados o severos y en pacientes con o sin enfermedad coronaria arterial. En tercer lugar, se recomienda el uso de ARA-II para reducir la morbi-mortalidad en pacientes con FC crónica con FE reducida que han presentado previamente síntomas o se encuentran sintomáticos y que son intolerantes al uso de IECA debido a presentar tos o angioedema. Al momento no existen ECA que comparen los IECA vs los ARA-II, por lo que la evidencia sobre el uso de ARA-II se respalda de ECA que han demostrado beneficio de este medicamento en pacientes intolerantes de IECA por tos o angioedema (nivel A de evidencia).

Por último, la guía recomienda a los IRNA (sacubitrilo/valsartán entre ellos) para pacientes de FC crónica con FE reducida, sintomáticos, de clase funcional II o III que toleran un IECA o un ARA-II, como reemplazo de estos, para reducir más la morbi-mortalidad del paciente (nivel B-R de evidencia). La evidencia que respalda esta recomendación es el ECA pivotal, el estudio PARADIGM-HF. La guía no presenta una recomendación sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de que el paciente se encuentre hospitalizado por falla cardiaca descompensada.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, se recomienda el reemplazo de los IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) por sacubitrilo/valsartán para reducir más la morbi-mortalidad del paciente. Sin embargo, las recomendaciones son para pacientes ambulatorios mas no en pacientes hospitalizados por falla cardiaca descompensada como la pregunta PICO del presente dictamen.

Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encontraron la falta de métodos sistemáticos para la

búsqueda de nueva evidencia, no ser explícitos en las fortalezas y limitaciones de la guía, así como la falta de revisión de la guía por un grupo externo antes de su publicación. Además, siete de los diecisiete miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de Novartis, que es la empresa farmacéutica que fabrica sacubitrilo/valsartán.

Canadian Cardiovascular Society (CCS), 2016 — “2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure” (Ezekowitz et al. 2017b)

La guía de la CCS 2017 es la última actualización de la guía clínica de falla cardiaca la cual tuvo su primera publicación en el 2006. Esta guía tiene como objetivo brindar recomendaciones para la prevención, diagnóstico y manejo de pacientes con falla cardiaca según el consenso de un panel canadiense conformado por expertos multidisciplinarios en el tema. Los detalles de la elaboración y metodología de esta GPC se encuentran en la página web de la organización (<http://www.ccs.ca>). Esta GPC es realizada por la Sociedad Cardiovascular de Canadá (CCS, por sus siglas en inglés) y especifica las recomendaciones y los niveles de evidencia según la metodología GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

Con respecto al manejo de falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida, esta guía recomienda que los pacientes con FC con FE reducida sean tratados con una terapia triple que incluya los IECA (o ARA-II en caso de pacientes intolerantes a los IECA), un beta-bloqueador y un antagonista de aldosterona a no ser que existan una contraindicación específica. (Recomendación fuerte, moderado nivel de la calidad de la evidencia). Adicionalmente recomiendan de preferencia usar los medicamentos a las dosis objetivo que han demostrado un beneficio en los ensayos clínicos como terapia médica óptima; en caso de que esta dosis no se pueda alcanzar, es aceptable llegar a la máxima dosis tolerable (Recomendación fuerte; alto nivel de la calidad de la evidencia). Adicionalmente, la GPC formula como consejo de práctica general, que los pacientes que requieran ser hospitalizados por estar cursando una enfermedad aguda (e.g. neumonía, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otra infección sistémica, etc.) deben continuar la terapia triple para el manejo de falla cardiaca crónica a no ser que no sea tolerable. En caso de haber suspendido la terapia triple durante la hospitalización, esta debe reiniciarse previo al alta del paciente.

Para el caso de sacubitrilo/valsartán, la GPC recomienda su uso en lugar de un IECA o ARA-II en pacientes con fracción de eyección reducida que continúan sintomáticos a pesar

de recibir tratamiento a dosis apropiadas según la terapia médica dirigida por guías clínicas (GDMT, por siglas en inglés) para reducir la muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca y síntomas (Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad).



En esta GPC, con cada recomendación se proporciona los respectivos 'valores y preferencias' considerados por los miembros del panel para desarrollar dicha recomendación. En el caso de la recomendación de sacubitrilo/valsartán, los miembros del panel consideran de alto valor a los medicamentos de grandes ensayos clínicos que reducen mortalidad, re-hospitalización por falla cardíaca y síntomas. Esta recomendación se basa en el ensayo PARADIGM-HR, el cual es el único ECA disponible sobre sacubitril/valsartán en comparación con la terapia médica óptima. La guía no presenta una recomendación sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de que el paciente se encuentre hospitalizado por falla cardíaca descompensada.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, se recomienda el reemplazo de los IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) por sacubitrilo/valsartán para reducir más la muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca y síntomas. Sin embargo, las recomendaciones del uso de sacubitrilo/valsartán son para pacientes ambulatorios mas no en pacientes hospitalizados por falla cardíaca descompensada como la pregunta PICO del presente dictamen.



Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran que la guía no es explícita en sus fortalezas y limitaciones, así como la falta de revisión de la misma por un grupo externo antes de su publicación. Adicionalmente, cinco de los diecinueve miembros de la GPC declararon algún vínculo con Novartis en los dos años previos a la publicación de la guía.

European Society of Cardiology (ESC), 2016— "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure"(Ponikowski et al. 2016)

Esta guía es la actualización de la publicada por esta sociedad en el 2012 y tuvo el objetivo de proveer recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de falla cardíaca en consenso por opinión de expertos. Los detalles de la elaboración y metodología de esta GPC se encuentran en la página web de la organización (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/About/Recommendations-Guidelines-Production.pdf). Esta GPC es realizada por la Sociedad Europea de Cardiología





(ESC, por sus siglas en inglés) y realiza recomendaciones clasificadas en tres clases³ según el nivel de evidencia. El nivel de la evidencia⁴ se define de acuerdo a la calidad, la cantidad y la consistencia de la evidencia científica encontrada.

Sobre el manejo de falla cardíaca crónica con FE reducida, esta guía recomienda el uso de los IECA y beta-bloqueadores en los pacientes que se encuentran sintomáticos para reducir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca y muerte (para ambas clases de medicamentos se tiene una recomendación de clase I y un nivel A de la calidad de la evidencia). Adicionalmente, recomiendan el uso de antagonista de aldosterona en pacientes con falla cardíaca con FE reducida que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA y beta-bloqueadores para reducir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca y muerte (recomendación de clase I; nivel A de la calidad de la evidencia).



Con respecto al uso de sacubitrilo/valsartán, el equipo elaborador de esta GPC lo recomienda para reemplazar los IECA en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca de FE reducida que permanecen sintomáticos a pesar de la terapia óptima con un IECA, beta-bloqueadores y antagonistas de aldosterona (recomendación clase I; nivel B de la calidad de la evidencia).



La ESC recomienda el uso de los ARA-II para reducir el riesgo de hospitalizaciones por falla cardíaca y muerte cardiovascular en pacientes sintomáticos que no pueden tolerar un IECA (recomendación clase I; nivel B de la calidad de la evidencia). La guía no presenta una recomendación en el contexto de que el paciente se encuentre hospitalizado por falla cardíaca descompensada. La guía no emite recomendaciones sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de un paciente que se encuentre hospitalizado por falla cardíaca descompensada.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, se recomienda el reemplazo de los IECA por sacubitrilo/valsartán para reducir más el riesgo de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca. Sin embargo, las recomendaciones del uso de sacubitrilo/valsartán son en pacientes ambulatorios mas no en pacientes hospitalizados por falla cardíaca descompensada como lo refiere la pregunta PICO del presente dictamen.

³ Clase I: hay evidencia y/o un acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo; Clase II: hay conflictos en la evidencia y/o divergencia de opinión sobre la utilidad y la eficacia de un tratamiento o procedimiento; Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad y eficacia del tratamiento o procedimiento; Clase IIb: el peso de la evidencia/opinión no está bien establecido sobre la utilidad y eficacia del tratamiento o procedimiento; Clase III: hay evidencia y/o un acuerdo general de que el tratamiento o procedimiento no es beneficioso, útil y efectivo; y de que en algunas ocasiones puede ser dañino.

⁴ Nivel A: evidencia proviene de múltiples ECAs, o meta-análisis; Nivel B: evidencia proviene de un ECA o estudios grandes no aleatorizados; Nivel C: consenso por opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.



Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran que la guía no es explícita en sus fortalezas y limitaciones, no presenta una descripción clara sobre el proceso de elaboración de las recomendaciones, así como que la guía no es revisada por un grupo externo antes de su publicación. Adicionalmente, no se publica la declaración de conflicto de interés de los miembros que la desarrollaron.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016 — "SIGN 147 - Management of chronic heart failure: A national clinical guideline" (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), n.d.)



Esta guía es una actualización de la versión publicada en el 2007 (SIGN 95) y tiene como objetivo mejorar el cuidado de los pacientes con falla cardíaca al proveer recomendaciones basadas en evidencia actualizada. La guía presenta un enfoque particular sobre el manejo de pacientes con falla cardíaca estable no hospitalizados. Los detalles de la elaboración y metodología de esta GPC se encuentran en la página web de la organización (https://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2015.pdf). Esta GPC es realizada por la Red Escocesa de Guías Intercolegiales (SIGN, por sus siglas en inglés) y realiza dos tipos de recomendaciones⁵ según el nivel de evidencia⁶.

En líneas generales sobre el manejo farmacológico de FC con FE reducida, esta guía recomienda el uso de beta-bloqueadores a todos los pacientes de clase funcional NYHA II a IV apenas se encuentre en una condición estable (recomendación fuerte de beneficio; no especifica nivel de evidencia). Los pacientes de todas las clases funcionales NYHA (I a IV) deben recibir un IECA como parte del manejo o un ARA-II en caso de intolerancia a IECA

⁵ Recomendación fuerte de beneficio: hay confianza de que para la mayoría de pacientes, el uso de la intervención (o intervenciones) dará mayor beneficio que daño; Recomendación fuerte de daño: hay confianza de que para la mayoría de pacientes, el uso de la intervención (o intervenciones) dará mayor daño que beneficio; Recomendación condicional: hay confianza de que *considerar* la intervención dará más beneficio que daño, la elección de la intervención dependerá de los valores y preferencias del paciente por lo que el profesional de salud deberá tomar mayor tiempo discutiendo las opciones al paciente.

⁶ Nivel 1⁺⁺: meta-análisis, revisiones sistemáticas de ECAs, o ECAs de alta calidad con un riesgo muy bajo de sesgo; Nivel 1⁺: meta-análisis, revisiones sistemáticas, o ECAs bien realizado con riesgo bajo de sesgo; Nivel 1: meta-análisis, revisiones sistemáticas, o ECAs con riesgo alto de sesgo; Nivel 2⁺⁺: revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de caso-control o cohorte, estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal; Nivel 2⁺: estudios de caso-control o cohorte bien desarrollados con riesgo bajo de confusión o sesgo y una moderada probabilidad de que la relación sea causal; Nivel 2: estudios de caso-control o cohorte con riesgo alto de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal; Nivel 3: estudios no analíticos como reporte o serie de casos; Nivel 4: opinión de expertos.

(recomendación fuerte de beneficio; no especifica nivel de evidencia). Adicionalmente los pacientes que persisten sintomáticos con clase funcional NYHA II a IV con FEVI ≤ 35 % a pesar de recibir terapia óptima deben recibir un antagonista de aldosterona a no ser que se encuentre contraindicado por la presencia de falla renal y/o una concentración de potasio mayor a 5.0 meq/l (recomendación fuerte de beneficio; no especifica nivel de evidencia).

Finalmente, esta guía recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de los IECA o ARA-II en pacientes con FC de FE reducida que se encuentren sintomáticos, con una clase funcional NYHA II a III y una FEVI ≤ 40 % a pesar de recibir terapia óptima a no ser que exista una contraindicación (recomendación fuerte de beneficio; no especifica nivel de evidencia). La guía no presenta una recomendación en el contexto de que el paciente se encuentre hospitalizado por falla cardiaca descompensada. La guía no emite recomendaciones sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de un paciente que se encuentre hospitalizado por falla cardiaca descompensada.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, se recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán a no ser que presenten una contraindicación. Esta GPC solo emite recomendaciones del uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes ambulatorios mas no en pacientes hospitalizados por falla cardiaca descompensada como lo refiere la pregunta PICO del presente dictamen.

Entre las limitaciones de la metodología utilizada por la guía, considerando el dominio de rigor en la elaboración del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), no fue explícito el nivel de evidencia de cada una de las recomendaciones. Adicionalmente, dos de los doce miembros que participaron en el desarrollo de la guía presentaron conflictos de interés con Novartis, que es la empresa farmacéutica que fabrica sacubitrilo/valsartán.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Excellence Care (NICE), 2016 — "Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction" (NICE 2016)

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 se describe a mayor detalle esta ETS. En breve, esta evaluación sanitaria toma como evidencia los resultados del estudio PARADIGM-HR donde se compara el uso de sacubitrilo/valsartán en comparación con enalapril (un tipo de IECA) en



pacientes con falla cardiaca. Adicionalmente, esta entidad recibió de parte del laboratorio (Novartis) responsable de la producción de sacubitrilo/valsartán, los resultados de un meta-análisis en red donde se compara de manera indirecta el sacubitrilo/valsartán con los ARA-II en caso de no poder recibir un IECA. Finalmente, NICE también recibió de parte del laboratorio (Novartis) los resultados no publicados de un ECA de fase II que evaluaba la seguridad y tolerabilidad de sacubitrilo/valsartán.

NICE considera que en el estudio PARADIGM-HR, sacubitrilo/valsartán es clínicamente más efectivo que enalapril en reducir hospitalizaciones y mejora la mortalidad total y mortalidad por causas cardiacas. En base al ensayo PARADIGM-HR y otros resultados preliminares, la agencia concluye que se puede recomendar el uso de sacubitrilo/valsartán como una opción de tratamiento a los pacientes con falla cardiaca crónica sintomática con FE reducida $\leq 35\%$ con una clase funcional NYHA II a IV, y que se encuentran recibiendo dosis estables de IECA o ARA-II. La agencia no evalúa el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de un paciente hospitalizado como lo refiere la población de la pregunta PICO del presente dictamen.



Adicionalmente, recomiendan que el manejo con sacubitrilo/valsartán debe iniciarse por un especialista de falla cardiaca que tenga acceso a un equipo multidisciplinario de falla cardiaca.

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” (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016)



El Comité Canadiense de Experto en Fármacos (CDEC, por sus siglas en inglés), recomienda incluir al sacubitrilo/valsartán en la lista de medicamentos para el manejo de falla cardiaca con FE reducida en pacientes de clase funcional NYHA II o III para reducir la incidencia de muerte por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por falla cardiaca en caso de que se cumplan los siguientes criterios: (i) FEVI $< 40\%$, (ii) paciente sintomático de clase funcional II o III a pesar de recibir por lo menos 4 semanas de tratamiento con un IECA o ARA-II en combinación con un beta-bloqueador y otras terapias recomendadas, incluyendo el uso de un antagonista de aldosterona en caso de ser tolerable, (iii) niveles de péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) ≥ 150 pg/ml o péptido natriurético tipo pro BNP-Terminal (NT-ProBNP, por sus siglas en inglés) ≥ 600 pg/ml o un BNP ≥ 100 pg/ml o un NT-proBNP ≥ 400 pg/ml en caso de haber ocurrido una hospitalización por falla cardiaca en los últimos 12 meses.



Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo PARADIGM-HR en donde los pacientes se encontraban recibiendo dosis estables de IECA o ARA-II en combinación con beta-bloqueadores y con frecuencia un antagonista de aldosterona. Adicionalmente se tomó en cuenta un estudio de costo-efectividad realizado por la farmacéutica productora de sacubitrilo/valsartán en comparación con ramipril el cual presentó múltiples limitaciones para el escenario canadiense por lo que realizó un ajuste de factores para concluir que la droga de interés presenta un incremento de la tasa de costo-utilidad. La agencia no evalúa el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de un paciente hospitalizado como lo refiere la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER), 2015 – CardioMEMSTM HF System (St. Jude Medical, Inc.) and Sacubitril/Valsartan (Entresto™, Novartis AG) for Management of Congestive Heart Failure: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks (Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2015)



ICER es una organización de investigación independiente sin fines de lucro que evalúa la evidencia médica y convoca a organismos públicos deliberativos para ayudar a las partes interesadas a interpretar y aplicar la evidencia para mejorar los resultados de los pacientes y controlar los costos.



Es importante recalcar que, en la evaluación, la crítica contra los IRNA se centra en que PARADIGM-HR utilizó enalapril en lugar de valsartán como comparador del ensayo, lo cual dificulta su interpretación de efecto y seguridad. Otra crítica válida es que el estudio aleatorizado solo utilizó pacientes que toleraron ambas medicinas (enalapril y sacubitrilo/valsartán) en una fase de *run-in*⁷. Además, existe una preocupación de que la inhibición de la enzima neprilisina potencie el evento adverso de angioedema y asimismo agregan que se dieron más casos de este evento adverso en el grupo que recibió IRNA en comparación con IECA (0.5 % versus 0.2 %, a pesar de que no fue estadísticamente significativo con un valor $p=0.13$). Mencionan que la inhibición de neprilisina es una práctica nueva, por lo que los efectos y los riesgos a largo plazo de su uso son desconocidos. Existe un riesgo teórico de que la inhibición de neprilisina además potencie la aparición de demencia por acumulación de placas de amiloide en el cerebro. Por este último riesgo, la FDA ha solicitado un ensayo clínico que compare IRNA con valsartán para evaluar función cognitiva en pacientes con ICC de fracción de eyección preservada. Por último, se cuestiona la dosis de enalapril utilizada en el ensayo PARADIGM-HR que fue de 10 mg dos

⁷ Fase de *run in*: utilizar dos semanas únicamente enalapril en forma ciega unilateral y luego otras cinco a diez semanas con sacubitrilo/valsartán con el fin de establecer el perfil de seguridad.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA DE SACUBITRIL/VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA
GRADO FUNCIONAL II-IV RECIBIENDO TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA A DOSIS MÁXIMA TOLERABLE POR UN TIEMPO MÍNIMO DE SEIS MESES
QUE SE ENCUENTRA HOSPITALIZADO POR FALLA CARDIACA DESCOMPENSADA

veces al día en lugar de 20 mg dos veces al día que es la dosis máxima y objetivo. Por lo que la comparación es entre la dosis óptima de la droga de estudio y una dosis moderada del comparador enalapril.

Considerando estas controversias e incertidumbres del estudio, ICER considera que hay certeza moderada de un beneficio neto incremental a sustancial con el uso de sacubitril/valsartán en comparación con el tratamiento estándar con IECA en pacientes con ICC de clase II-IV de fracción de eyección reducida. Sin embargo, la agencia no evalúa el uso de sacubitrilo/valsartán en el contexto de un paciente hospitalizado como lo refiere la población de la pregunta PICO del presente dictamen.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación se origina por una necesidad presentada por parte de los especialistas en cardiología de la institución, con el objetivo de realizar una evaluación de la eficacia y seguridad del uso de sacubitrilo/valsartán en un contexto clínico diferente al descrito en la pregunta PICO del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 ya publicado por el IETSI. La pregunta PICO validada con los especialistas consideró una población de pacientes adultos con falla cardiaca con fracción de eyección reducida que, a pesar de recibir la terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, se encontraban hospitalizados por falla cardiaca descompensada. La población del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, no consideró que el paciente en cuestión se encuentre hospitalizado por una descompensación de falla cardiaca.

En el dictamen ya publicado por el IETSI en el 2018, la población de interés de evaluación fueron los pacientes con insuficiencia cardiaca CF II-IV con fracción de eyección disminuida, que se encuentren sintomáticos y estén en terapia médica óptima. Al compararlo con la población de la nueva pregunta PICO (ver el siguiente cuadro), podemos observar que se trata de una población diferente.

Documento	Población de la pregunta PICO
Dictamen Preliminar de ETS N.º 015-2018	Pacientes con insuficiencia cardíaca, clase funcional NYHA II-IV, fracción de eyección disminuida, sintomático, y terapia médica óptima*.
Nueva pregunta PICO del presente dictamen	Pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, clase funcional NYHA II-IV, fracción de eyección reducida (FEVI < 40 %), que recibe terapia médica óptima* a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, y que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.

*terapia médica óptima: terapia triple que incluye el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en caso de intolerancia a IECA, un beta-bloqueador y un antagonista del receptor de mineralocorticoide como la espironolactona.

El dictamen del 2018 responde la pregunta PICO basándose en los resultados de un único estudio: el ensayo PARADIGM-HR. Todas las GPC y ETS existentes sobre el uso de sacubitrilo/valsartán utilizan este único estudio para sus recomendaciones de uso y



Conclusiones de evaluación, respectivamente. Con respecto a PARADIGM-HR, el estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de sacubitrilo/valsartán en comparación con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el desenlace primario combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida, clase funcional II-IV. En el ensayo PARADIGM-HR, tanto en el grupo de intervención, como en el grupo comparador, los pacientes se encontraban recibiendo beta-bloqueadores (93.1 % y 92.9 % respectivamente) y antagonistas del receptor de mineralocorticoide (54.2 % y 57 % respectivamente) en un porcentaje importante. Ambos tipos de medicamento forman parte de la terapia médica óptima para el manejo de falla cardíaca crónica de fracción de eyección reducida la cual ha sido comentada previamente en el presente dictamen. Adicionalmente sobre dicho ensayo es de notar que todos los pacientes incluidos fueron ambulatorios. Esto se debe a que los pacientes que se encontraban cursando una descompensación aguda por falla cardíaca, incluyendo una exacerbación de falla cardíaca crónica con signos y síntomas que requerían terapia endovenosa se encontraban dentro de uno de los criterios de exclusión del ensayo. Por este motivo, en el presente dictamen se excluye el ensayo PARADIGM-HR al excluir a la población de interés de la pregunta PICO. Por ello, la presente evaluación no se cuenta con estudios experimentales que respondan la pregunta PICO de interés.



Sobre las medicinas que forman parte de la terapia médica óptima recomendada en las guías clínicas internacionales (ACC/AHA, CCS, ESC, SIGN-147), estas se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud. Como se ha mencionado previamente, existe un consenso entre las diversas entidades cardiológicas de que la terapia médica óptima de falla cardíaca consiste en inhibir en lo posible los tres ejes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. De esta manera los beta-bloqueadores sirven para inhibir el eje renina; los IECA, ARA-II o IRNA (e.g. sacubitrilo/valsartán) para inhibir el eje angiotensina; y los antagonistas de aldosterona (e.g. espironolactona) para inhibir el eje de la aldosterona. Para el caso de pacientes ambulatorios, el uso de sacubitrilo/valsartán por fracaso al tratamiento ya ha sido evaluado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Un escenario diferente, es cuando se plantea el uso de sacubitrilo/valsartán en un paciente que persiste sintomático a pesar de haber recibido la terapia médica óptima por un tiempo mínimo de seis meses y que adicionalmente se encuentra hospitalizado por falla cardíaca descompensada. Este escenario no puede ser respondido por el dictamen ya publicado, ni se cuenta al momento con estudios que abarquen a esta población.

En este escenario no se cuenta con alternativas terapéuticas adicionales y frente a la falta de evidencia científica con respecto a la población de la pregunta PICO de interés, se





recurre a la opinión de médicos especialistas en falla cardiaca. Los médicos especialistas opinan que en el escenario de un paciente con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida (FEVI<40%), clase funcional NYHA II a IV y que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada a pesar de estar en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, el uso de sacubitrilo/valsartán podría brindar beneficio clínico al paciente.

Es importante mencionar que hasta la fecha el perfil de seguridad de sacubitrilo/valsartán continua incierto. Al revisar en la página web de *www.clinicaltrials.gov* sobre la existencia de estudios de fase III o IV que evalúen esta información se identificó al estudio PARASAIL y un estudio secundario del ensayo PARADIGM-HR que incluye un subgrupo de los pacientes originales.



Con respecto, al estudio PARASAIL, este fue un ensayo de fase IV, de etiqueta abierta, multicéntrico (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02690974), cuyo objetivo fue evaluar la tolerabilidad de sacubitrilo/valsartán en falla cardiaca con FE reducida que culminó en noviembre del 2017. No hay hasta el momento una publicación de sus resultados en una revista donde se realice una revisión por pares. Sin embargo, en la página web *www.clinicaltrials.gov*, la farmacéutica publicó en junio del 2019 algunos resultados sin más información al respecto: 15.56 % (47/302) presentaron un evento adverso serio, 2.98 % (9/302) murieron por cualquier causa.



En relación con el estudio secundario del ensayo PARADIGM-HR, este fue un estudio fase III, de etiqueta abierta (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02226120), cuyo objetivo fue evaluar la tolerabilidad y seguridad de sacubitrilo/valsartán en falla cardiaca con FE reducida en 1980 pacientes del estudio PARADIGM-HR (aproximadamente 24 % de la población original de ensayo). No hay hasta el momento una publicación de estos resultados en una revista donde se realice una revisión por pares. Sin embargo, en la página web *www.clinicaltrials.gov*, la farmacéutica publicó en febrero del 2019 algunos resultados sin información adicional al respecto: en un tiempo de seguimiento aproximado de 30 meses, se reportaron 9.39 % (186/1980) casos de mortalidad de cualquier causa, 28.03 % (555/1980) casos de eventos adversos serios. Los eventos adversos serios más comunes fueron falla cardiaca en 7.27 % (144/1980), neumonía en 2.37 % (47/1980), falla cardiaca crónica en 1.62% (32/1980), taquicardia ventricular en 1.57% (31/1980), falla cardiaca aguda en 1.06 % (21/1980), falla cardiaca congestiva en 1.01 % (20/1980), falla renal aguda en 0.91 % (18/1980) e hipotensión en 0.91 % (18/1980). Adicionalmente, en 12.73 % (252/1980) de los pacientes reportó una hipotensión como evento adverso sin llegar a ser serio y en 5.96 % (118/1980) ocurrió hipercalemia sin llegar a ser un evento adverso serio. El estudio PARADIGM-HR, no fue diseñado para evaluar la seguridad del uso de

sacubitrilo/valsartán. Más bien, antes de la aleatorización, todos los pacientes recibían el medicamento en investigación por cuatro a seis semanas y en caso de presentar algún evento adverso se excluían del estudio.

Por todo lo expuesto, es claro que la población de la pregunta PICO actual es diferente al Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 por tratarse de pacientes que, a pesar de encontrarse en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, se encuentran hospitalizados por una descompensación de falla cardiaca. Tras una búsqueda sistemática se encontraron cuatro GPC y tres ETS que dan recomendaciones y aprueban el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes ambulatorios basándose únicamente en el ensayo PARADIGM-HR. El ensayo PARADIGM-HR fue excluido del presente dictamen, dado a que tiene dentro de su lista de criterios de exclusión a pacientes que se encuentren cursando un evento de descompensación aguda por falla cardiaca y pacientes con exacerbación de falla cardiaca crónica que requieran terapia endovenosa; ambos escenarios requieren hospitalización o acudir al servicio de emergencia. Al no tener alternativas de medicamentos para pacientes con falla cardiaca crónica que persisten sintomáticos a pesar de encontrarse en terapia medica óptima por seis meses y adicionalmente se encuentren hospitalizados por una descompensación de falla cardiaca, nos encontramos ante un vacío terapéutico. Adicional a ello tampoco se ha identificado evidencia científica que respalde el uso de sacubitrilo/valsartán en este escenario. Por todo lo expuesto, se solicitó la opinión de expertos en cardiología. Los especialistas opinan que en el escenario de la población de la pregunta PICO del presente dictamen (paciente con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida, sintomático y que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada a pesar de estar en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses), el uso de sacubitrilo/valsartán podría brindar un beneficio clínico al paciente. Es importante notar que la tolerabilidad y seguridad de sacubitrilo/valsartán continúa siendo incierta tras cuatro años de su aprobación por agencias como la FDA y la EMA, dado a que aún no existen publicaciones en revistas revisadas por pares al respecto.

VI. CONCLUSIONES

- 
- En EsSalud, se cuenta con medicamentos de las tres clases necesarias para la terapia médica óptima de falla cardiaca de fracción de eyección reducida. Estos son los IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA), los beta-bloqueadores, y los antagonistas de aldosterona.
 - El IETSI ya ha elaborado una evaluación de sacubitrilo/valsartán el cual se encuentra publicado como Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria No. 15-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. En este dictamen no se aprueba el uso de esta tecnología sanitaria en el contexto de un paciente ambulatorio con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, CF NYHA II-IV, recibiendo terapia médica óptima.
 - El presente dictamen se realiza por tratarse, según los especialistas, de una población diferente al ser pacientes con falla cardiaca crónica con fracción de eyección reducida, sintomáticos (clase funcional NYHA II a IV), a pesar de recibir terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses que se encuentren hospitalizados debido a falla cardiaca descompensada.
 - Se seleccionaron y revisaron cuatro guías de práctica clínica (AHA/ACC 2017, CCS 2016, ESC 2016, SIGN-147) las cuales no son consistentes en sus recomendaciones a favor de sacubitrilo/valsartán. Por un lado, recomiendan su uso en remplazo de los IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) por considerarlo de mayor beneficio. Por otro lado, recomiendan su uso sin preferencia como una alternativa a los IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA). Adicionalmente se incluyeron tres evaluaciones de tecnología sanitaria (NICE 2016, CADTH 2016 y ICER 2015) las cuales recomiendan el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA). Tanto las guías de práctica clínica como las evaluaciones de tecnologías sanitarias se realizan en el contexto de un paciente ambulatorio, diferente a la población de la pregunta PICO del presente dictamen. No se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos que respondan la pregunta PICO del presente dictamen.
 - A la fecha, la seguridad y tolerabilidad del uso de sacubitrilo/valsartán continúa siendo incierta. Existen varios estudios registrados en la página web clinicaltrials.gov que a pesar de haber culminado aun no tienen una publicación de sus resultados en una revista donde se realice una revisión por pares.
- 
- 

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA DE SACUBITRILLO/VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA
GRADO FUNCIONAL II-IV RECIBIENDO TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA A DOSIS MÁXIMA TOLERABLE POR UN TIEMPO MÍNIMO DE SEIS MESES
QUE SE ENCUENTRA HOSPITALIZADO POR FALLA CARDIACA DESCOMPENSADA



- Ante la falta de una opción terapéutica y de evidencia científica para la población de la pregunta PICO del presente dictamen, se acude a la opinión de médicos especialistas en cardiología. Los especialistas opinan que en el escenario de un paciente con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida (FEVI<40%), clase funcional NYHA II a IV y que se encuentra hospitalizado por falla cardiaca descompensada a pesar de estar en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis meses, el uso de sacubitrilo/valsartán podría brindar beneficio clínico al paciente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de sacubitrilo/valsartán en reemplazo de IECA (o ARA-II en caso de intolerancia a IECA) para el manejo de los pacientes con falla cardiaca crónica con fracción de eyección reducida de clase funcional NYHA II-IV, en terapia médica óptima por un tiempo mínimo de seis meses y que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación y está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



El equipo evaluador se mantiene en actitud de espera a la aparición de nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados fase III y IV, de buena calidad metodológica que aporte información sólida y consistente acerca de la eficacia y/o seguridad de sacubitrilo/valsartán en pacientes con falla cardiaca crónica con fracción de eyección reducida en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.

Todo paciente tratado con sacubitrilo/valsartán tiene que ser seguido por su médico tratante, a través de farmacovigilancia activa establecido en la normatividad institucional⁸. Se adjunta Anexo N° 2 Ficha de seguimiento para evaluar efectividad y seguridad de sacubitrilo/valsartán, el cual debe ser enviado al Comité de Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia correspondiente.



⁸ Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que regula el sistema de farmacovigilancia y tecnovigilancia de EsSalud"

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2016. “«CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Sacubitril/Nalsartan. (Entresto-Novartis Pharmaceuticals). Indication: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.»,” February.
https://www.cadth.ca/sites/defaultfiles/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf.

Ezekowitz, Justin A., Eileen O’Meara, Michael A. McDonald, Howard Abrams, Michael Chan, Anique Ducharme, Nadia Giannetti, et al. 2017a. “2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure.” *Canadian Journal of Cardiology* 33 (11): 1342–1433.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.



Ezekowitz, Justin A., Eileen O’Meara, Michael A. McDonald, Howard Abrams, Michael Chan, Anique Ducharme, Nadia Giannetti, et al. 2017b. “2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure.” *Canadian Journal of Cardiology* 33 (11): 1342–1433.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.

Ho, K. K., J. L. Pinsky, W. B. Kannel, and D. Levy. 1993. “The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study.” *Journal of the American College of Cardiology* 22 (4 Suppl A): 6A-13A. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-a](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-a).

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). 2015. “CardioMEMSTM HF System (St. Jude Medical, Inc.) and Sacubitril/Valsartan (EntrestoTM, Novartis AG) for Management of Congestive Heart Failure: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Final Report,” December.



McMurray, J. J., M. C. Petrie, D. R. Murdoch, and A. P. Davie. 1998. “Clinical Epidemiology of Heart Failure: Public and Private Health Burden.” *European Heart Journal* 19 Suppl P (December): P9-16.

NICE. 2016. “Sacubitril Valsartan for Treating Symptomatic Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction,” April. nice.org.uk/guidance/ta388.

Ponikowski, Piotr, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G. F. Cleland, Andrew J. S. Coats, Volkmar Falk, et al. 2016. “2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.” *European Heart Journal* 37 (27): 2129–2200.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). n.d. “Management of Chronic Heart Failure. Edinburgh: SIGN; 2016.” *SIGN Publication No. 147*. URL: <http://www.sign.ac.uk>.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA DE SACUBITRILLO/VALSARTÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA
GRADO FUNCIONAL II-IV RECIBIENDO TERAPIA MÉDICA ÓPTIMA A DOSIS MÁXIMA TOLERABLE POR UN TIEMPO MÍNIMO DE SEIS MESES
QUE SE ENCUENTRA HOSPITALIZADO POR FALLA CARDIACA DESCOMPENSADA

Yancy, Clyde W., Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Monica M. Colvin, Mark H. Drazner, et al. 2017. "2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America." *Circulation* 136 (6). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1. CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado a recibir sacubitrilo/valsartán (24mg/26mg, 49mg/51mg, 97mg/103mg) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (los cuales deben ser acreditados por un médico especialista en cardiología al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con falla cardiaca crónica de fracción de eyección reducida, clase funcional NYHA II a IV, que se encuentren en terapia médica óptima a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis (06) meses que se encuentren hospitalizados por falla cardiaca descompensada.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica (ICC) clase funcional NYHA II a IV según especialista en Cardiología. 2. Catalogado en ICC de fracción de eyección reducida (FEVI<40%) según ecocardiograma de los últimos doce (12) meses. 3. Paciente debe encontrarse en terapia médica óptima (TMO) a dosis máxima tolerable por un tiempo mínimo de seis (06) meses. La TMO incluye el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en caso de intolerancia a IECA, un beta-bloqueador y un antagonista del receptor de mineralocorticoide como la espironolactona. 4. Paciente debe estar hospitalizado por falla cardiaca descompensada. 5. El medicamento aprobado es para el manejo de falla cardiaca crónica mas no para la descompensación de falla cardiaca por lo que la prescripción debe iniciarse a criterio del especialista.
Presentar la siguiente información ADICIONAL**	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiempo de enfermedad (desde el diagnóstico de falla o insuficiencia cardiaca crónica [ICC]).

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Número de hospitalizaciones por falla cardiaca descompensada que se han realizado desde el diagnóstico de ICC. 3. Lista de medicamentos y respectivas dosis para el manejo de falla cardiaca. 4. Funciones vitales.
<p>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento** con el Anexo N.º 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad por cualquier causa. - Mortalidad cardiovascular. - Hospitalizaciones por cualquier causa. - Hospitalizaciones cardiovasculares. - Registrar sospechas de reacciones adversas al medicamento según normatividad vigente* <ul style="list-style-type: none"> o Hipotensión sintomática. o Angioedema. o Tos persistente no productiva. o Empeoramiento de falla renal (adicionalmente creatinina sérica >3.5 mg/dL o TFGe[†] <20mL/minuto/1.73m²). o Hipercalemia (potasio sérico>5.5 mmol/L o se encuentre entre 5 y 5.5 con cambios en el electrocardiograma). o Deterioro cognitivo o Interacción con estatinas
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Al presentarse las siguientes sospechas de reacciones adversas <ul style="list-style-type: none"> o Angioedema o Empeoramiento de falla renal: creatinina sérica >3.5 mg/dL o TFGe[†]<20mL/minuto/1.73m². o Hipercalemia: potasio sérico>5.5 mmol/L o se encuentre entre 5 y 5.5 con cambios en el electrocardiograma. o Tos secundaria al uso de sacubitrilo/valsartán que deteriore la calidad de vida del paciente. 2. Negativa de uso por parte del paciente.
<p>Precauciones</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitar su uso concomitante con un IECA para evitar el riesgo de angioedema. Se debe iniciar Sacubitrilo/Valsartan posterior a 36 horas después de la última dosis del IECA. 2. Evitar su uso en pacientes con antecedentes de angioedema por IECA o ARA-II

* Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que regula el sistema de farmacovigilancia y tecnovigilancia de EsSalud"

** El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física).

† TFGe: tasa de filtración glomerular estimada



ANEXO N° 2

FARMACOVIGILANCIA ACTIVA A SACUBITRILLO/VALSARTAN

La Farmacovigilancia es la actividad asistencial relacionada a la detección, evaluación, comprensión y prevención de reacciones adversas a los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos, como falta de efectividad, el uso *off-label*, entre otros.

La Farmacovigilancia activa, es un tipo de farmacovigilancia que consiste en realizar un seguimiento a los pacientes con la finalidad de captar información de seguridad y de efectividad proactiva y sistemáticamente.

El plan de gestión de riesgos para Sacubitrilo/valsartán aprobado para su comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), describe hipotensión, insuficiencia renal, hipercalemia y angioedema como riesgos identificados durante su uso. Adicionalmente, informa que los riesgos potenciales son deterioro de la función cognitiva, interacción con estatinas, trombocitopenia y neutropenia, sin embargo, para este último grupo, se desconoce su frecuencia. Por lo tanto, será necesario realizar farmacovigilancia activa para valorar la efectividad y gestionar los problemas de seguridad que puedan presentarse.



OBJETIVO

Vigilar la efectividad y la seguridad de sacubitrilo/valsartán mediante farmacovigilancia activa durante los primeros seis meses de tratamiento.

METODOLOGÍA:



a) Seguimiento a Pacientes:

- El Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del producto y proporciona los datos de los pacientes iniciadores y médicos solicitantes del tratamiento al Comité de Farmacovigilancia.
- El médico prescriptor es responsable de implementar el seguimiento activo para cada **paciente iniciador durante los seis primeros meses** de uso del producto. Este seguimiento se registra durante cada consulta médica en la "Ficha de seguimiento para evaluar la efectividad y seguridad de sacubitrilo/valsartán" la que debe anexarse **permanentemente** en la historia clínica del paciente.
- La evaluación de la efectividad y seguridad se realiza en base a los valores clínicos y paraclínicos durante cada consulta médica. Adicionalmente, para la seguridad se valora la presencia o no de sospechas de reacciones adversas al producto farmacéutico (SRAM).



b) Registro de falta de efectividad y sospechas de reacciones de reacciones adversas al medicamento (SRAM)

- De identificarse un problema de efectividad durante el tratamiento o alguna SRAM, se procede a llenar el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos y otros productos Farmacéuticos”
- Los formatos de notificación deben entregarse al Comité de Farmacovigilancia del centro asistencial correspondiente, respetando los tiempos de 24 horas para casos graves y 75 horas para casos moderados/leves.
- Tener en cuenta que una SRAM es cualquier **reacción nociva no intencionada** que aparece posterior a la administración de un medicamento, siendo su clasificación:
 - SRAM Leve: Reacción asintomática o con sintomatología que no interrumpe la actividad diaria del paciente. No requiere tratamiento.
 - SRAM Moderada: Reacción adversa que interfiere de manera moderada con la actividad diaria del paciente, requiere tratamiento farmacológico si está disponible.
 - SRAM Grave: Reacción que incapacite al paciente en realizar sus actividades diarias, pone en riesgo la vida del paciente; requiere hospitalización o la prolongue; cause invalidez o secuelas permanentes; o cause la muerte del paciente.



c) Evaluación y validación de los reportes de sospechas de reacciones adversas (SRAM)

- El Comité de Farmacovigilancia (CFV) de cada centro asistencial al recibir las notificaciones realiza la evaluación de causalidad según el algoritmo de *Karch y Lasagna* modificado. Verifica la historia clínica del paciente y de ser necesario, realiza la gestión del riesgo clínico en coordinación con el médico prescriptor o recopila información de SRAM/ problemas de falta de efectividad que no hayan sido captados durante el seguimiento realizado por el médico prescriptor.
- En caso se produzca una SRAM grave, deberá realizar las acciones establecidas según la Directiva que regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud.
- Posteriormente, el CFV envía las notificaciones evaluadas al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud (CRI-EsSalud) para las acciones correspondientes.
- Finalmente, el médico prescriptor presenta un informe preliminar a los tres meses de iniciado el tratamiento y un informe final, a los seis al CFV y Comité Farmacoterapéutico, para que luego sea enviado al IETSI.



Ficha de seguimiento para evaluar efectividad y seguridad de Sacubitrilo/Valsartan

I) Datos del paciente		II) Datos del tratamiento											
1. Paciente		3. N° telefónico	4. Fecha de inicio de tratamiento	6. Frecuencia	Hospitalizado	Ambulatorio							
2. N° de autogenerated			5. Dosis	7. Recibe 1era dosis									
III) Registro de seguimiento													
Número de Seguimiento	Nombre y firma del Médico tratante	¿Reingreso hospitalario?	Dosis	Frecuencia	¿Continúa tratamiento?	¿Cambio de dosis?	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Clase funcional NYHA	Ecodiagnóstico FEVI*	Condición clínica general del paciente	Fármacos concomitantes
Datos basales (antes de la primera dosis) Fecha:			NA	NA	NA	NA							
Seguimiento N° 01 Fecha:													
Seguimiento N° 02 Fecha:													
Seguimiento N° 03 Fecha:													
Seguimiento N° 04 Fecha:													
Seguimiento N° 05 Fecha:													
IV) Exámenes de laboratorio													
Datos Basales	Seg N° 01	Seg N° 02	Seg N° 03	Seg N° 04	Seg N° 05	Observaciones							
NT-pro BNP													
BNP													
Troponina T													
TFG													
Urea													
Creatinina													
K+ sérico													
V) Afectación de órganos													
Datos Basales	Seg N° 01	Seg N° 02	Seg N° 03	Seg N° 04	Seg N° 05	Observaciones							
Diana													
Signos y síntomas de IR aguda a crónica (de ser sí, especificar)													
Signos y síntomas de compromiso al SNC (de ser sí, especificar)													

* Completar solo si se tiene resultados del examen disponibles (no obligatorio).



ANEXO N° 3

FORMATO DE REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE											
Nombres o iniciales(*):				Historia Clínica:			Edad (*):				
Sexo (*) <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Peso(Kg):		DNI o Autogenerado:			Teléfono:				
Centro Asistencial(*):				Servicio:			Cama:				
Diagnóstico Principal o CIE10:											
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS											
Describir la reacción adversa (*)					Fecha de inicio de RAM (*): ___/___/___						
					Fecha final de RAM: ___/___/___						
					Farmacovigilancia intensiva: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
					Gravedad de la RAM (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave						
					Evolución de RAM (Marcar con X)						
					<input type="checkbox"/> Re-aparición por re-exposición						
					<input type="checkbox"/> Recuperado						
					<input type="checkbox"/> Aún no se recupera						
					<input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad						
					<input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización						
					<input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente						
<input type="checkbox"/> Muerte. Fecha: ___/___/___											
<input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita											
<input type="checkbox"/> Desconocido											
<input type="checkbox"/> Otro: _____											
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio posiblemente asociados a la RAM (Incluir fechas pre-RAM y post-RAM)											
Observaciones adicionales relevantes de la historia clínica											
ANTECEDENTES: _____											
<input type="checkbox"/> Insuficiencia Renal		<input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática		<input type="checkbox"/> Embarazo		Alergia a: _____					
HÁBITOS NOCIVOS: <input type="checkbox"/> Alcohol		<input type="checkbox"/> Tabaco		Otro: _____							
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHOSO(S) (No olvidar: Para productos biológicos debe registrar el nombre comercial, laboratorio o fabricante, número de registro sanitario y número de lote)											
Nombre comercial y genérico*	Laboratorio	Lote	Dosis/ Frec. *	Vía de Adm.	Fecha inicio*	Fecha final /suspensión*	Fecha reexposición*	Indicación terapéutica o CIE 10			
Suspensión(Marcar con X)			Si	No	No aplica	Re exposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
1) ¿Desapareció la RAM al suspender el producto farmacéutico sospechoso?						1) ¿Apareció la RAM al administrar nuevamente el medicamento u otro producto farmacéutico?					
2) ¿Desapareció la RAM al disminuir la dosis?						2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la RAM al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especifique: _____											
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)											
Nombre comercial y genérico	Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción						
E. DATOS DEL NOTIFICADOR											
Nombres y apellidos(*):											
Teléfono o Correo electrónico(*):											
Profesión(*):				Fecha de notificación:			N° Notificación:				

Los campos (*) son obligatorios

"Notificar es Prevenir"

Correo electrónico: farmacovigilancia@essalud.gob.pe
Teléfono 265-6000, anexo 1953



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Search	PubMed: Fecha: 31/10/2019	Items found
#1	("LCZ 696"[Supplementary Concept] OR "sacubitril-valsartan"[TIAB] OR "sacubitril valsartan"[TIAB] OR sacubitril[TIAB] OR entresto[TIAB] OR LCZ696[TIAB] OR "LCZ-696"[TIAB])	794
#2	"Heart Failure"[Mesh] OR "cardiac failure"[TIAB] OR "heart decompensation"[TIAB]	124341
#3	#1 AND #2	394



Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Search	Cochrane Library: Fecha: 31/10/2019	Items found
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	8482
#2	"sacubitrilo/valsartan" or "entresto"	31
#3	#1 and #2	10

