

INFORME DE EVALUACIÓN Nº 06
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

# SACUBITRILO/VALSARTÁN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

Fecha de realización: Octubre de 2019

Fecha de publicación: Noviembre de 2019



Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de acuerdo a los procedimientos establecidos en el documento "Manual de Estructura y Funcionamiento", y siguiendo los lineamientos establecidos en el "Manual metodológico para el desarrollo de reportes evaluación de tecnologías sanitarias".

Para citar este informe: Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud CONETEC. Sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardíacacrónica con fracción de eyección reducida. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias №06, Buenos Aires, República Argentina. Noviembre 2019. Disponible en www.argentina.gob.ar/salud/conetec.

Los profesionales que intervinieron en la elaboración de este informe declararon no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento y firmaron la Declaración Jurada de Conflicto de Interés de las Comisiones Nacionales convocadas por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)

WWW.ARGENTINA.GOB.AR/SALUD/CONETEC



## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Nº06

## INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

Fecha de realización: Octubre de 2019 Fecha de publicación: Noviembre de 2019

## **RESUMEN EJECUTIVO**

La insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y da cuenta de aproximadamente el 5% de todas las hospitalizaciones. Se estima una prevalencia del 1% de la población en América Latina que se incrementa a partir de los 65 años, y genera una alta tasa de internaciones. Es la tercera causa de muerte en los países desarrollados después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebro vascular. Algunos estudios señalan una supervivencia a los 5 años del 50%. A pesar de un progreso considerable en el desarrollo de una terapia médica eficaz, los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) siguen teniendo un alto riesgo de hospitalización recurrente. Entre los mayores de 65 años, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes se reingresa dentro de los 30 días de la hospitalización y casi la mitad se reingresa dentro de los 6 meses. Los altos costos asociados con la atención hospitalaria amenazan con duplicar el gasto en atención de la salud en insuficiencia cardíaca para 2030. Esta carga financiera anticipada, junto con la preocupación de que muchas readmisiones tempranas pueden prevenirse al mejorar la calidad de la atención hospitalaria y las transiciones de atención, ha centrado la atención en las tasas de reingreso por insuficiencia cardíaca como una medida de la calidad de la atención.

Sacubitrilo/valsartan es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II que se administra por vía oral. El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, cambios en la calidad de vida y aspectos económicos de sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.

Se incorporaron un total de 32 estudios en el informe. En el estudio PARADIGM-HF, de 2014, financiado por el patrocinante, doble ciego, se aleatorizaron 8442 pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II, III, IV y una fracción de eyección de 35% o menor a sacubitrilo/valsartan a una dosis de 200 mg dos veces al día o enalapril (10 mg dos veces al día) sumado a la terapia habitual recomendada para esta patología. La muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca ocurrieron en el 21,8% de los pacientes en el grupo sacubitrilo/valsartán y en el 26,5% de los pacientes en el grupo de enalapril (hazard ratio 0,80; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,73 a 0,87; p <0,001). La diferencia a favor de sacubitrilo/valsartán se observó al principio del ensayo y en cada análisis intermedio. De todas estas muerte el 13,3% en el grupo sacubitrilo/valsartán y el 16,5% en el grupo enalapril se debieron a causas cardiovasculares (hazard ratio 0,80; IC del 95%, 0,71 a 0,89; P <0,001). De los pacientes que recibieron sacubitrilo/



valsartán, 537 (12,8%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca, en comparación con 658 pacientes (15,6%) que recibieron enalapril (hazard ratio 0,79; IC del 95%, 0,71 a 0,89; p <0.001). El número de pacientes que necesitarían ser tratados para prevenir un evento primario y una muerte por causas cardiovasculares son de 21 y 32, respectivamente. Sacubitrilo/valsartán fue más efectivo para reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares u hospitalización por insuficiencia cardíaca, el riesgo de muerte por cualquier causa y en la reducción de los síntomas y las limitaciones físicas de la insuficiencia cardíaca.

El costo anual de los fármacos usados para el tratamiento ambulatorio de la población objetivo, en Argentina, es de 17.857.113 y 174.547.207 dólares estadounidenses para enalapril y sacubitrilo/valsartán respectivamente. El impacto presupuestario calculado para el primer año sería de U\$21.431.242, incrementándose a U\$54.836.766 y U\$94.847.704 en el segundo y tercer año respectivamente.

## Se concluye que:

- Sacubitrilo/valsartán fue marcadamente superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II-IV y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 35%
- No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sacubitrilo/valsartán y los pacientes en el grupo enalapril con respecto a la disminución de la función renal (definida por el protocolo) como así tampoco en suspensión del tratamiento debido a presencia de evento adverso (tos, hiperkalemia, disfunción renal, angioedema o hipotensión).
- A los 8 meses, el grupo sacubitrilo/valsartán presentó mejor puntuación en la escala de calidad de vida (KCCQ)
   y de síntomas (EQ-5D VAS) aunque los resultados probablemente no impacten en la calidad de vida (RR=1.03).
- El estudio PARADIGM-HF se interrumpió anticipadamente por beneficio tras una mediana de seguimiento de 27 meses. La interrupción anticipada del ensayo se ha juzgado justificada al mostrar los datos una clara reducción del riesgo de hospitalización y muerte. Pero cuando los ensayos se suspenden por beneficio antes de lo previsto, tienden a representar una selección de resultados extremos.
- Los países de altos ingresos en general brindan cobertura, habitualmente ante la falta de respuesta con dosis máximas toleradas de enalapril o BRA. Sin embargo, los países de Latinoamérica no brindan cobertura (con excepción de Brasil).
- El impacto presupuestario estimado de la incorporación de esta tecnología en Argentina es muy elevado.
- Existe incertidumbre en el beneficio en los pacientes mayores de 75 años, quienes podrían no beneficiarse del uso de esta tecnología.
- En los estudios de vida real, solo el 25% de los pacientes cumplen con los criterios y toleran las dosis establecidas en el protocolo.



En vista de estas consideraciones, la Mesa de Decisores resuelve:

- NO se recomienda incorporación a la cobertura obligatoria en las condiciones actuales.
- Se recomienda que arbitre los medios para promover la realización de estudios adicionales para conocer el real beneficio en aquellas poblaciones con demografía adversa, de acuerdo a la evidencia disponible.
- Se recomienda que arbitre los medios para asegurar que la prescripción de la medicación se realice de acuerdo a los criterios de las guías y estudios citados en el documento.
- Se recomienda establecer una negociación conjunta de precios coordinada por la SGS para lograr una disminución sustancial del precio para la cobertura de aquellos grupos donde se mostró mayor beneficio, de acuerdo a la evidencia disponible.
- Una vez alcanzados los puntos anteriores se recomienda re-evaluar por la CONETEC para emitir la recomendación de cobertura.

## CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es uno de los principales problemas de salud pública con una prevalencia estimada de 23 millones de casos en el mundo.¹ Su incidencia crece como consecuencia del envejecimiento poblacional, de los avances tecnológicos diagnósticos y terapéuticos¹. A pesar de ello, los pacientes con IC siguen teniendo un alto riesgo de mortalidad, aproximadamente 50% a 5 años y en sus formas avanzadas del 40% anual.² En Argentina es una de las principales causas de muerte (9-11%)³ y de hospitalizaciones (12%).³ Además, se asocia con re-hospitalización recurrentes (1 cada 4 pacientes reingresa a los 30 días de la hospitalización y casi la mitad a los 6 meses),⁴ prolongadas y alto costo sanitario.¹

El sacubitrilo/valsartan podría disminuir la mortalidad y las internaciones hospitalarias en los pacientes con insuficiencia cardíacacrónica sintomática con fracción de eyección reducida.



## INTRODUCCIÓN

La IC es un síndrome clínico caracterizado típicamente por disnea, edema periférico, fatiga, crepitantes pulmonares. Es causado por disfunción cardíaca ya sea estructural o funcional. La identificación de la causa cardíaca es fundamental para el abordaje diagnóstico, que responde a múltiples etiologías (miocardiopatías, valvulopatías, arritmias, trastornos de conducción, entre otras) y es multiorgánico (compromete corazón, sistema vascular periférico, renal, neurohumoral, musculo esquelético). En gran parte de los casos, dicho síndrome es progresivo y presenta mal pronóstico.

La clasificación más empleada para describir la IC se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE)<sup>5,6</sup>:

- IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), FE< 40%.</li>
- IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp): FE≥ 50%.
- IC con fracción de eyección limítrofe: FE entre 40% y 49%. 4,5,6
- IC mejorada: pacientes que iniciaron el tratamiento con FE < 40% y que mejoraron con FE> 40%.4

Según la evolución temporal de la IC, se puede clasificar en IC aguda, cuando es de nueva aparición (de novo), o crónica.<sup>5</sup> En este último caso, cuando la FE no presenta cambios durante al menos 1 mes se describe al paciente como "estable", y si se deteriora, como "descompensado".<sup>5</sup>

Según la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio, según clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA), se clasifica en "IC avanzada" para pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardiaca severa.<sup>7</sup>

La clasificación de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA), basada en el nivel de daño estructural, es especialmente útil para implementar terapéuticas preventivas en poblaciones con riesgo de evolucionar a la IC.<sup>4,8</sup>

La IC cuenta con altas tasas anuales de internación, que aumentaron sostenidamente desde hace 4 décadas. Este síndrome clínico continúa siendo una de las principales causas de morbilidad, mortalidad y hospitalizaciones. Si bien se han observado mejoras en la sobrevida, la mortalidad y tasas de hospitalización a 5 años permanecen muy altas; de ahí la importancia del desarrollo de tratamientos nuevos que mejoren estos desenlaces.<sup>4,5</sup>



## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En Estados Unidos (EE.UU) la incidencia es 1 a 3 casos por 1000/paciente/año y la prevalencia es del 2 al 6%, aumentando con la edad (< 1% en menores de 50 años, 5% entre 50 a 70 años y 10% en mayores de 70 años).<sup>2</sup>

En nuestro país, se estima una prevalencia de la IC del 1% a 1,5% de la población (400.000 a 600.000 personas sufren algún grado de IC). La revisión de Pernay col<sup>9</sup>, con 18 estudios (12 de Insuficiencia Cardiaca Aguda (ICA) con 10.679 pacientes y 6 de Insuficiencia Cardiaca Crónica (ICC) con 9.048 pacientes), realizados en la Argentina, informó una edad media de 67,6 años, predominaba del sexo masculino (61%), hipertensión arterial (69%), diabetes (25%), fibrilación auricular (28%), serología positiva para Chagas (4,4%). La enfermedad coronaria fue la causa principal del falla cardíaca (entre el 27,4% y el 50,3%), tanto en la ICA como en la ICC. Mientras que en el registro de Gagliardi y col<sup>3</sup> de 54.055 pacientes ingresados en 54 unidades cuidados intensivos cardiovasculares en Argentina, informó una edad media de 64,9 años, el motivo de ingreso más frecuente fue el síndrome coronario agudo (24.9%), seguido de la IC (11.7%), predominaba el sexo masculino (64%), presentaban hipertensión arterial (57%), diabetes (17%).

El incumplimiento de las indicaciones médicas, tanto en lo concerniente a la medicación, como a las medidas higiénicodietéticas representó el 30 al 40% de la necesidad de internación.<sup>9</sup>

En Argentina la IC es una de las causas principales de muerte (9 – 11 % del total y 13-16% en mayores de 75 años).

La revisión sistemática (RS) de Ciapponi y  $col,^{10}$  sobre ICC en América Latina reporta que la incidencia de IC en el único estudio poblacional identificado es de 199/100.000 personas/año. $^{10}$  Edad media 60  $\pm$  9 años, prevalencia de 1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 0,1 a 2,7%), tasas de re-hospitalización, a 90 días del 33,44% (IC95% 19,5 a 49,05), a 12 meses del 28,16% (IC95% 9,74 a 51,60); estancia hospitalaria de 6,9 días; tasa de mortalidad de 168 (IC95%83,90 a 300,50)/100.000 personas/año. $^{10}$ 

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Sacubitrilo/valsartán es una combinación de un inhibidor de la neprilisina y un bloqueante del receptor de angiotensina II. La inhibición de la neprilisina (endopeptidasa neutra; EPN) se realiza por medio de LBQ657, el metabolito activo del profármaco sacubitrilo; el valsartán bloquea el receptor de tipo 1 (ATI) de la angiotensina II. La inhibición de la neprilisina aumenta los niveles circulantes de péptidos natriuréticos (PN) y agua, y, además, optimiza la secreción del sodio. Adicionalmente, los niveles de endotelina-1 se reducen con la inhibición de la neprilisina al bloquear la generación de su péptido precursor.

Sacubitrilo/valsartán fue registrado en Argentina por la Disposición 9783/15 del ANMAT,<sup>11</sup> para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (Clase II-IV de la NYHA, y fracción de eyección reducida.<sup>11</sup>



Sacubitrilo/valsartán se administra por vía oral. La dosis inicial recomendada es una tableta de 49/51 mg (10 mg), dos veces al día (cada tableta contiene 48.6 mg de sacubitrilo y 51.4 mg de valsartán). En pacientes que nunca recibieron un IECA o ARA II o recibieron dosis bajas, en insuficiencia renal severa (clearence de creatinina > a 30 ml/min/ 1.73 m2), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) se recomiendan dosis iniciales de 24/26 mg (50 mg).

La dosis se debe duplicar en 2 a 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de una tableta de 97/103 mg (200 mg; 97.2 mg de sacubitrilo y 102.8 mg de valsartán) dos veces al día, según lo tolere el paciente.<sup>1</sup>

## **OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA**

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, cambios en la calidad de vida y aspectos económicos de sacubitrilo/valsartán para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.

## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es sacubitrilo/valsartán más efectivo que los IECA en disminuir la mortalidad e internaciones hospitalarias?
- ¿Es sacubitrilo/valsartán más seguro que los IECA?
- ¿El sacubitrilo/valsartán modifica la calidad de vida en forma significativa en esta población?
- ¿Cuál es el impacto presupuestario de la implementación de la tecnología en los diferentes subsectores?

## PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca a la cobertura obligatoria nacional?
- ¿Existen poblaciones o subgrupos con mayor beneficio clínico que determinan más eficiente la potencial cobertura?

## **MÉTODOS**

## **BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

Se buscó en Pubmed con la siguiente estrategia de búsqueda:((LCZ 696 [Supplementary Concept] OR LCZ696[tiab] OR LCZ 696[tiab] OR Entresto[tiab]) OR (Sacubritil[tiab] AND (Valsartan[MeSH] OR Valsartan[tiab] OR Diovan[tiab] OR



Kalpress[tiab] OR Tareg[tiab] OR Nisis[tiab] OR Provas[tiab] OR Vals[tiab] OR CGP 48933[tiab] OR 48933,CGP[tiab] OR Miten[tiab])) AND (Heart Failure[MeSH] OR Cardiac Failure[tiab] OR HeartFailure[tiab] OR Heart Decompens\*[tiab] OR Congestive Heart[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR Sysrev\_ Methods[sb] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guide-line\*[ti] OR Guide Line\*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation\*[ti] OR Randomized Controlled Trial\*[pt] OR Random\*[ti] OR Controlled Trial\*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Litera-ture[ti]))

Se buscó en Embase Lilacs, BRISA -Redetsa-, CRD, Cochrane, agencias nacionales de evaluación de tecnologías sanitarias; y buscadores genéricos de internet con la siguiente estrategia de búsqueda "sacubitril and heart failure" o "neprilysin and heart failure"

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés o español a los que se pueda tener acceso al texto completo, publicados entre 2000 y 2019. La búsqueda se limitó a pacientes adultos mayores de 18 años con insuficiencia cardíaca. Se excluyeron textos en otro idioma, sin acceso a texto completo, que no fueran pertinentes de acuerdo con el título y el resumen, y que no aplicaran para el objetivo del presente análisis.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, registros de seguridad de pacientes, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica.

Fecha de búsqueda: abril-octubre 2019

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Hombres y mujeres mayores de 18 años con IC clase funcional II-IV y FE menor a 35%
Intervención y comparadores	<ul> <li>Enalapril</li> <li>Omapatrilat</li> <li>Lisinopril</li> <li>Bloqueantes de receptores de angiotensina (BRA)</li> </ul>
Puntos finales relevantes	<ul> <li>Mortalidad cardiovascular y/o internaciones por insuficiencia cardíaca</li> <li>Mortalidad causa cardiovascular</li> <li>Calidad de vida y estado de salud</li> <li>Eventos adversos graves</li> </ul>
Diseño de estudios	<ul> <li>Metaanálisis</li> <li>Revisiones sistemáticas</li> <li>Ensayos clínicos aleatorizados y controlados</li> <li>Registros de pacientes</li> <li>Estudios de costos, costo-efectividad o análisis presupuestario</li> <li>Estudios observacionales o de intervención de la vida real</li> </ul>
Criterios de exclusión	<ul><li>Insuficiencia cardíaca aguda.</li><li>Fracción de eyección ventricular izquierda conservada</li></ul>



#### CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Con respecto a la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE. 12,13

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (AIP)

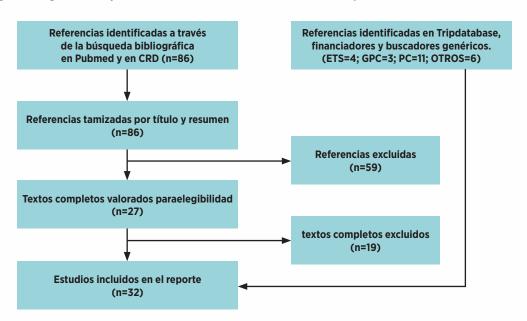
Se realizó un análisis de los costos asociados con la administración de sacubitrilo/valsartán a la población candidata a recibir dicho tratamiento, así como los ahorros potenciales derivados de la disminución en el número de internaciones asociadas a dicho tratamiento. El horizonte temporal utilizado fue de 3 años. Se utilizó la plataforma de Análisis de Impacto Presupuestario desarrollada por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS).<sup>14</sup>

## **RESULTADOS**

## **EVIDENCIA CLÍNICA**

En Pubmed se identificaron 86 estudios con la estrategia de búsqueda mencionada que fueron sometidos a tamizaje, luego del cual se excluyeron 59 estudios por no cumplir los criterios de inclusión, siendo valorados por texto completo 27 estudios. Se incorporaron también estudios identificados a través de las otras fuentes mencionadas. Ver Figura 1. Diagrama de flujo<sup>15</sup> de los estudios identificados y seleccionados. Se incluyó un total de 32 estudios en el reporte.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.<sup>15</sup> Se describen los estudios identificados y seleccionados.



**Tabla 1.** Estudios de efectividad de sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida.



Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención	Comparador	Resultados	Consideraciones /Comentarios
McMurray JJ, et al. PARA- DIGM-HF <sup>16</sup> . 2014	ECA. n 8442 pacientes con ICC en CF-II-IV con FE menor o igual a 40%	Sacubitrilo/ valsartán 200 mg dos veces al día	Enalapril 10mg dos veces al día	Primarios: Resultado combinado de muerte por causa cardiovascular o primer episodio de internación por falla cardíaca: HR 080 (IC95% 0,73 a 0,87) p<0,001 Muerte por causa cardiovascular: HR 0,80 (IC95% 0,71 a 0,87) p<0,001 Primer episodio de internación por falla cardíaca: HR 0,79 (IC95% 0,71 a 0,87) p<0,001 Primer episodio de internación por falla cardíaca: HR 0,79 (IC95% 0,71 a 0,87) p<0,001 Síntomas y limitaciones físicas a 8 meses: Cambio promedio en dominio clínico del KCCQ -2,99 (+/- 0,36) 99 puntos vs - 4,63 puntos (+/- 0,36), HR 1,64 (IC 95% 0,63 a 2,65) p<0,001 FA de inicio reciente: 3,1% vs 3,1%, HR 0,97 (IC95% 0,72 a 1,31), p 0,83 Disminución de función renal: 2,2% vs 2,6%, HR 0,97 (IC95% 0,65 a 1,13), p 0,28 B pacientes vs 16 tuvieron progresión a enfermedad renal terminal  Seguridad (Efectos Adversos) Hipotensión sintomática: 14,0% vs 9,2%, p<0,001 Hipotensión sintomática con PAS < 90 mmHg: 2,7% vs 1,4%, p<0,001 Elevación creatinina sérica: P 2,5 mg/dl: 3,3% vs 4,5%, p0,007 P 3,0 mg/dl: 1,5% vs 2,0%,p0,10 Elevación potasio sérico: P 5,5 mmol/l: 16,1% vs 17,3%, p0,15 P 6,0 mmol/l: 4,3 % vs 5,6%, p0,007 Rogioedema: No requirió tratamiento o uso solo antihistamínicos: 0,2% vs 0,1%, p 0,19 Requirió uso glucocorticoides: 0,1% vs 0,1%, p 0,52 Internación SIN compromiso de vía aérea: 0,1% vs 0,1%, p 0,31 Compromiso de vía aérea: sin eventos en ambas ramas Ill% vs 12% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a presencia de evento adverso (tos, hiperkalemia, disfunción renal o hipotensión) p 0,03	El estudio se detuvo antes del tiempo estipulado por haberse cruzado el límite fijado para el beneficio con la droga en estudio



Desai AS,	Pacientes con ICC CF II-IV con FE < 40% con	Sacubitrilo/	Enalapril 10	Primarios: Tasas de reingres:	21,0% a 0,97) p0,031] s 30,5%	La unidad de análisis fue la
et al. PARADIGM- HE <sup>17</sup>	antecedentes de hospita- lizaciones por IC (n 1450)	valsartán 200 mg dos veces al día	mg dos veces al día	Secundarios: Tasas de reingreso por insuficiencia cardíaca  • A los 30 días: 9,7% vs 13,4%,     [OR 0,62 (IC95% 0,45 a 0,87); p 0,006]  • A los 60 días: 17,1% vs 20,3%     [OR: 0,68 (IC 95% 0,50 a 0,92) p0,013]		readmisión hospitalaria (no el paciente)
Lewis EF, et al. PARADIGM- HF <sup>18</sup> . 2017	ECA N 8442 pacientes con ICC CF-II a IV con FE menor o igual a 40% 6881 (90%)	Sacubitrilo/ valsartán 200 mg dos veces al día	Enalapril 10 mg dos veces al día	Mejorados (cambio de puntuación del KCCQ ≥ 5 puntos en comparación con la línea de base), estable (puntuación de cambio de KCCQ entre 5 y -5), o disminuidos (cambio de puntuación del KCCQ ≥5 puntos de disminución en comparación con la línea de base)	Calidad de vida (KCCQ) a los 8 meses. sacubitrilo / valsartán versus enalapril • -2.99±0.36 versus -4.63±0.36, HR1.64 (0.63-2.65) p 0.001 • 34.5% vs 33.4%, p0.01 en la escala general • 32.8% vs 32.6%, p0.01 en la combinación de síntomas clínicos	

dl: decilitros; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; FA: Fibrilación Auricular, HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; FE: Fracción Eyección Ventrículo izquierdo; MCV: muerte cardiovascular, MCC: Muerte por cualquier causa; PAS: Presión Arterial Sistólica; mmHg: milímetros de Mercurio; KCCQ Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City, CF: Clase Funcional; mg: miligramos; L: Litro

- Disminución de función renal: se definió como enfermedad renal en etapa terminal o una disminución del 50% o más en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) del valor en la aleatorización o una disminución en la TFGe de más de 30 ml por minuto por 1.73 m², a menos de 60 ml por minuto por 1.73 m².
- KCCO: consta de 8 dominios. Tiene un puntaje de resumen clínico y un puntaje general. Ambos con mínimo de 0 (peor resultado) y máximo de 100 (mejor resultado)

## **ANÁLISIS DE SUBGRUPOS**

## **1. Edad** (estudio post hoc)

Al analizar la población en subgrupos de edad, se observó que los eventos "muerte CV o internación por IC" combinados fueron menores en el grupo sacubirtilo/valsartán hasta los 74 años; en los sujetos de 75 años o más, el riesgo fue el mismo con ambas intervenciones. Lo mismo se observó para el evento "muerte CV".

Con respecto a "re-internaciones por IC", el beneficio se observó hasta los 64 años, luego el intervalo de confianza del hazard ratio ronda el 1. Ver tabla 2.

Los resultados de seguridad preespecificados de hipotensión, insuficiencia renal e hiperpotasemia aumentaron en ambos grupos de tratamiento con la edad, aunque las diferencias entre tratamientos (más hipotensión, pero menor insuficiencia renal e hiperpotasemia con sacubitrilo/valsartán) fueron consistentes en todas las categorías de edad. Ver tabla 2.



## Tabla 2. Estudios de efectividad y seguridad de sacubitrilo/valsartán en diferentes grupos etarios.

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención	Comparador	Resultados	Consideraciones /Comentarios
				Resultado combinado de muerte por causa cardiovascular o primer episodio de internación por falla cardiaca.  • Grupo < 55 años: HR 0.78 (IC95% 0.64 a 0.96)  • Grupo 55-64 años: HR 0.76 (IC95% 0.65 a 0.90)  • Grupo 65-74 años: HR 0.80 (IC95% 0.68 a 0.93)  • Grupo >75 años: HR 0.86 (IC95% 0.72 a 1.04)	En este análisis se analizaron post hoc los resultados, estratificando a los pacientes por edad.
	ECA, n 8.442 ptes con ICC CF II-IV con FF< 40%			Muerte por causa cardiovascular  Grupo < 55 años: HR 0,84 (IC95% 0,65 a 1,08)  Grupo 55-64 años: HR 0,79 (IC95% 0,64 a 0,98)  Grupo 65-74 años: HR 0,74 (IC95% 0,60 a 0,90)  Grupo > 75 años: HR 0,84 (IC95% 0,67 a 1,06)	En comparación con los pacientes más jóvenes, los que eran mayores eran más a menudo mujeres, blancas y provenientes de
Menores de 55 años; n 1.624, Jhund PS, et al. PARADIGM- 55–64 años; n 2.655;	55–64 años;	sacubitrilo/ valsartán 200 mg dos veces	Enalapril 10mg dos	Primer episodio de internación por falla cardiaca.	Europa occidental y América del Norte. Los pacientes mayores también
HF <sup>19</sup> 65–74 años, n 2.557) y ≥75 años, n 1.563).	2.557) y ≥75 años, n	n al día	veces al día	Muerte por cualquier causa	tenían mayor PAS, y niveles de creatinina y péptidos natriuréticos, así como una FE promedio más alta.
				La tasa (por cada 100 pacientes/año) del resultado primario de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca aumentó de 13,4 a 14,8 a lo largo de las categorías de edad.	Los pacientes mayores tenían más probabili-
				Seguridad: hipotensión, insuficiencia renal e hiperpotasemia aumentaron en ambos grupos de tratamiento con la edad, aunque las diferencias entre tratamientos (más hipotensión, pero menor insuficiencia renal e hiperpotasemia con sacubitrilo/valsartán) fueron consistentes en todas las categorías de edad. Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de disconti-nuación de tratamiento por los eventos adversos.	dades de estar en CF III-IV de la NYHA que CF I-II y de presentar comorbilidades.

CF: Clase Funcional; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; FE: Fracción Eyección Ventrículo izquierdo; FA: Fibrilación Auricular; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; KCCQ Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; MCV: muerte cardiovascular; MCC: Muerte por cualquier causa; ptes: pacientes; PAS: Presión Arterial Sistólica



## 2. Diabetes

Se consideró de particular interés este tipo de pacientes por lo que se seleccionaron estudios o subanálisis que hubieran evaluado a esta población. Se presenta a continuación la tabla con los resultados principales. Ver tabla 3.

Durante toda la duración del seguimiento, la disminución de la HbA1c fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán en comparación con los que recibieron enalapril (reducción total 0,14%, IC 95% 0,06 a 0,23; p 0,005). Para los pacientes con concentraciones de HbA1c de 8% o más en la randomización, aquellos en el grupo de sacubitrilo/valsartán tuvieron más probabilidades de cambiar a una categoría de HbA1c más baja al año que los del grupo de enalapril.

Tabla 3. Estudios de efectividad de sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida y diabetes.

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención	Comparador	Puntos finales evaluados (primarios y secundarios)	Resultados
Seferovic JP, et al. PARADIGM- HF trial <sup>20</sup> . Lancet Diabetes Endocrinol. 2017	ECA, n 8.442 pacientes con ICC en CF-II-IV con FE≤ 40% de los cuales 3.778 pacientes con diabetes conocida o HbAlc≥6.5% (98% DBT tipo II)	Intervención: sacubitrilo/ valsartán 200 mg dos veces al día	Enalapril 10 mg dos veces al día	Primarios: Niveles de HbA1 al año, dos años y tres años post ingreso al estudio a través de categorías de HbA1c (<6,5% - 6,9%; 7% - 7,9%; y ≥8 %). Secundarios: Tiempo al inicio del requerimiento de insulina Tiempo al inicio de hipoglucemiantes orales	No hubo diferencia entre los grupos en la proporción de pacientes con DBT. La edad media 64 años (DS 11), y la mayoría eran hombres (79%) y blancos (67%). Durante todo el seguimiento, disminución de HbA1c fue significativamente mayor en grupo sacubitrilo/valsartán vs enalapril (0,14%, IC 95% 0,06 a 0,23; p 0,005) Para los pacientes con concentraciones de HbA1c de 8% o más en la randomización, aquellos en el grupo de sacubitrilo / valsartán tuvieron más probabilidades de cambiar a una categoría de HbA1c más baja al año que los del grupo de enalapril (41% versus 33%, p = 0,025). Pacientes con una concentración de 6,5%-6,9% o 7-7,9% en la selección, los pacientes en el grupo de sacubitrilo/valsartán tenían más probabilidades de haberse trasladado a una categoría de HbA1c más baja y menos probabilidades de haberse trasladado a una categoría HbA1c más alta en comparación con los que recibieron enalapril (diferencia neta 11%, p 0,02 y 14%, p 0,017) Entre los pacientes con diabetes que no habían recibido insulina en el momento de la asignación al azar, 153 (10%) pacientes en el grupo de enalapril y 114 (7%) en el grupo de sacubitrilo/ valsartán iniciaron terapia con insulina (HR 0,71, IC95% 0,56 a 0,90, p 0,005). En cuanto al inicio de terapia con hipoglucemiantes orales, no hubo diferencia entre los grupos (HR 0,77, IC95% 0,5 a 1,02, p 0,073).

DBT: Diabetes; HR: Hazard Ratio; CF: Clase Funcional; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%; MCV: muerte cardiovascular; MCC: Muerte por cualquier causa, FE: Fracción Eyección Ventrículo izquierdo; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; KCCQ Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City; vs: versus.



## ADENDA DE LA EVALUACION DE IQWIG EN REFERENCIA A LA SUBPOBLACION DIABETES (16/06/2016)21

Solo se presentan los resultados, en los que había al menos una indicación de una interacción entre el efecto del tratamiento y la característica del subgrupo. El requisito previo para la prueba de una modificación del efecto es una interacción estadísticamente significativa con un valor p <0,05. Un valor p  $\geq$  0,05 y <0,2 proporciona una indicación de una modificación del efecto. Además, los resultados de los subgrupos solo se presentan si hay un efecto estadísticamente significativo y relevante en al menos un subgrupo.

- Pacientes sin diabetes: indicación beneficio adicional considerable: HR 0,77 (IC95% 0,68 a 0,88)
- Pacientes con diabetes: sugerencia para un beneficio adicional menor: HR 0,97 (IC95% 0,83 a 1,14)

#### 3. Demencia

Tabla 4. Estudio de eventos adversos en pacientes con y sin demencia.

Estudio	Características del estudio (diseño, población, n)	Intervención	Comparador	Resultados
Cannon JA, et al. PARADIGM-HF Investigators <sup>22</sup> . Eur J Heart Fail. 2017 Jan;19(1):129-13	ECA (n 8.442 pacientes con ICC en CF II-IV con FE ≤ 40% Tiempo promedio de seguimiento 2,25 años		Enalapril 10 mg dos veces al día	Búsqueda reducida: Identificación de E/A relacionados con demencia (0,29% vs 0,36%) HR 0,73 IC95% 0,33 a 1.59.  La búsqueda amplia: Identificación de E/A (2,48% vs 2,48%) HR 1,01; IC95% 0,75 a 1,37).

CF: Clase Funcional; FE: Fracción Eyección Ventrículo izquierdo; ECA: Ensayo clínico aleatorizado, E/A Efecto Adverso; ICC: Insuficiencia Cardiaca Crónica; HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de Confianza del 95%, MCV: muerte cardiovascular; MCC: Muerte por cualquier causa

## 4. Enfermedad de Chagas

En Clinicaltrials.gov<sup>23</sup> se encontró un estudio que evaluará la eficacia y seguridad de sacubitrilo/valsartán comparado con enalapril en la morbilidad, mortalidad y cambios en NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca por Chagas (PARACHUTE-HF).<sup>23</sup> El enrolamiento comenzará en diciembre 2019 y se espera que se complete para diciembre 2022. Incluirá 900 sujetos. Es un estudio Fase IV, patrocinado por Novartis.

No se encontraron estudios que hayan incluido pacientes con enfermedad de Chagas.



#### 5. Evidencia de la vida real

Un estudio sueco<sup>24</sup> investigó los criterios de elegibilidad del estudio pivotal en una comunidad cerrada. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de IC (n 1.924); 401 sujetos tenían FE  $\leq$ 35%. Se aplicaron los criterios de inclusión del PARADIGM HF y se identificaron 95 pacientes candidatos a sacubitrilo/valsartán (24% de la población con FE  $\leq$  35%). Los pacientes elegibles eran significativamente más ancianos (73.2  $\pm$  10,3 vs. 63.8  $\pm$  11.5 años), tenían mayor PAS (128  $\pm$  17 vs. 122  $\pm$  15 mmHg), mayor frecuencia cardíaca (77  $\pm$  17 vs. 72  $\pm$  12 latidos por minuto), y mayor fibrilación auricular (51.6% vs. 36.2%) que la población en el PARADIGM-HF.

Un estudio belga $^{25}$  evaluó retrospectivamente los datos basales y de seguimiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida que recibieron tratamiento con sacubitrilo/valsartán entre diciembre de 2016 a julio de 2017. Un total de 120 pacientes (81% varones) en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o inhibidores de los receptores de aldosterona fueron rotados a sacubitrilo/valsartán. Un total de 20,1% de los pacientes recibió aumento de dosis. Sin embargo, recibieron una dosis menor de sacubitrilo/valsartán comparado con el PARADIGM-HF (219  $\pm$  12 vs. 375  $\pm$  75 mg; p< 0,001). En comparación con los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán en PARADIGM-HF, los pacientes en la práctica clínica eran mayores y tenían creatinina sérica más elevada; peor clase funcional y menor fracción de eyección (todos P < 0,001), además la tensión arterial sistólica cayó más que la reportada en PARADIGM-HF (7.1  $\pm$  8.0 vs. 3.2  $\pm$  0,4 mmHg; p< 0,001), por lo que concluyeron que los pacientes presentan características basales compatibles con un cuadro más severo, lo que podría conducir a la prescripción de dosis más bajas. Asimismo, presentan mayor riesgo de desenlaces adversos por lo que los beneficios en términos de reducción de hospitalización y muerte serían menores.

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

## Tabla 5. GRADE del estudio PARADIGM-HF.

		Certaint	y assessm	nent				Resumen	de los re	sultados	
				Tasas de eve	ntos de estudio (%)		Efectos ab	solutos anticipados			
N.º de participantes (studies) Follow-up	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	ación of Con E evidence 10 m	Con Enalapil 10 mg dos veces al dia	Con sacubritil/valsartan 200mg dos veces al dia	Efecto relativo (95% CI)	Riesgo con Enelapril 10mg dos veces al dia	La diferencia de riesgo con sacubritii/valsartan 200mg dos veces al dia
Resultado con semanas)	nbinado de	mortalidad por	causa cardi	ovascular o p	rimer episodi	o de intenac	ion por falla ca	rdiaca. Estudio PAR	ADIGM H	F (seguimient	o: media 27
8399 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	ALTA	1117 / 4212 (26.5%)	917/4187 (21,9%)	HR 0,80 (0,73 a 0,87)	265 por 1,000	47 menos por 1,000 (de 64 menos a 30 menos)
Mortalidad car	diovascular	. Estudio PARA	DIGM HF (s	eguimiento: n	nedia 27 sem	anas)					
8399 (1 ECA (exprerimento controlado aleatorizado))	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	ninguno	ALTA	693/4212 (16,5%)	558/4187 (13,3%)	OR 0,80 (0,71 a 0,89)	165 por 1,000	28 menos por 1,000 (de 42 menos a 15 menos)
Primer episod	io de interna	acion por falla c	ardiaca. Es	tudio PARADI	GM HF (segu	imieno: med	ia 27 semanas)				
8399 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	++++	658/4212 (15,6%)	537/4187 (12,8%)	HR 0,79 (0,71 a 0,89)	156 por 1,000	31 menos por 1,000 (de 43 menos a 16 menos)

Calidad de vida. Estudio PARADIGM HF, Lewis 2017 (seguimiento: media 8 meses; evaluado con: Kansas City Cardiomyonathy Questionnaire (KCCQ))



		Certaint	y assessm	ent				Resumen	de los re	sultados	
				Tasas de eve	ntos de estudio (%)		Efectos absolutos anticipados				
N.º de participantes (studies) Follow-up	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación of evidence		Con Enalapil 10 mg dos veces al dia	Con sacubritil/valsartan 200mg dos veces al dia	Efecto relativo (95% CI)	Riesgo con Enelapril 10mg dos veces al dia	La diferencia de riesgo con sacubritil/valsartan 200mg dos veces al dia
6881 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	No es serio	No es serio	No es serio	Serio <sup>a</sup>	Ninguno	++++	1141/3421 (33,4%)	1193/3460 (34,5%)	RR 1,03 (0,97 a 1,10)	334 por 1,000	10 más por 1,000 (de 10 menos a 33 más)
Discontinuacio	ón de tratam	iento por event	o adverso (	tos, hiperkale	mia, hipoten	sión, disfunc	ión renal). Estι	idio PARADIGM HF (	seguimie	nto: media 27	' semanas)
8399 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	+++++	518/4212 (12,3%)	448/4187 (10,7%)	RR 0,88 (0,78 a 0,98)	123 por 1,000	15 menos por 1,000 (de 27 menos a 2 menos)
Angioedema. I	Estudio PAF	RADIGM HF. (se	guimiento:	media 27 sem	anas)			,			
8399 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)											
Reingreso por	cualquier c	ausa a los 30 di	as post inte	rnacion por r	eagudizacior	n de IC. Desa	y col 2016				
2383 1 ECA (experimento controlado elastorizado) No es serio No es											
Reingreso por IC a los 30 dias post internacion por reagudizacion de IC. Desai y col 2016											
2376 1 ECA (experimento controlado aleatorizado)	No es serio	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	175/1302 (13,4%)	104/1074 (9,7%)	OR 0,62 (0,45 a 0,87)	134 por 1,000	47 menos por 1,000 (de 69 menos a 15 menos)
Explicaciones		HR: Razón de r es lo suficientem	Ü				· ·	0	,		

## Subgrupo de pacientes diabéticos

## Tabla 6. GRADE en población con diabetes.

Niveles de hemoglobina glicosilada    No serio   Serio   No es serio   No es serio   No es serio   No es serio   No detectado   No serio   No es serio	Resultado evaluado	Diseño del estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Incon- sistencia	lm- precisión	Sesgo de publicación	Valor	Calidad final	Importancia del resultado
Inicio de requerimiento de requerimiento de insulina  Ensayo controlado aleatorizado  No serio  No es serio  HR 0.71; IC95% 0.56	hemoglobina	controlado	No serio	Serio <sup>1</sup>	No serio	No serio		entre grupos de 0.14% menos en los niveles de HbA1c en el grupo sacubitrilo/ valsartán (IC 95% 0.06-0.23)	Moderada	Baja
d 0,90 ; p 0,005.	requeri- miento de	controlado	No serio	No es serio				requerimiento de insulina en pacientes con sacubitrilo/ valsartán respecto a enalapril	Alta	Baja



## **EVIDENCIA ECONÓMICA**

La agencia de evaluación de tecnologías (CADTH)<sup>26</sup> analizó un informe presentado por el patrocinante sobre la costo-utilidad de sacubitrilo/valsartán vs IECA desde la perspectiva de la salud pública y con un horizonte temporal de 20 años en pacientes con IC en CF II o III y fracción de eyección reducida. Se consideraron los costos de adquisición del fármaco, así como del resto de los medicamentos usados para la IC, costos de las hospitalizaciones, del manejo de la IC, y de los eventos adversos acaecidos.

El productor informó que, si se agrega el resto de las terapias, el ICUR (razón de costo utilidad incremental) era de U\$29.999 por QALY (dólares canadienses). El Comité reanalizó la información basado en objeciones sobre:

- El horizonte temporal (se redujo a 10 años).
- Se comparó contra ramipril (en lugar de enalapril) por ser de mayor uso en ese país.
- Se corrigieron los costos de los eventos adversos
- Se ajustó la demografía a pacientes de 75 y más años.

Se concluyó que el sacubitrilo 97.2 mg/valsartán 102.8 mg se asociaba con un ICUR \$ 42.787 (dólares canadienses) por QALY comparado con IECA (ramipril). Dado que el umbral de costo-efectividad es de U\$ 50.000, se consideró una intervención costo-efectiva.

En Gran Bretaña, el comité de Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) concluyó que el ICER más plausible para sacubitrilo/valsartán comparado con enalapril era de alrededor de £26.000 por QALY ganado. No se arribó a un monto exacto para el ICER en la com-paración con BRA. EL comité reconoció que este monto se encuentra en el límite superior de aceptabilidad de costo efectividad del NHS (£20.000 a £30.000 por QALY ganado).

## IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

El precio Kairos<sup>27</sup> del sacubitrilo/valsartán de 200 mg x 60 comprimidos es en moneda nacional de \$6.111,5 y el del enalapril 10 mg x 60 comprimidos es \$625 (Kairos, septiembre 2019).

Se asumió un costo de las internaciones por insuficiencia cardíaca de U\$S 9.600 (dólares estadounidenses) según lo publicado en Value in Health Regional.¹ El valor expresado en dólares fue pesificado según cotización BCRA a septiembre 2019 (1 dólar = 58 pesos argentinos). Para estimar la población objetivo de la Argentina se tomaron los datos poblacionales del último Censo Nacional (octubre 2010)²8.29 y se estimó que la población mayor de 18 años con insuficiencia cardíaca es de 803.924 personas.

En función de la opinión de especialistas, la tasa de pacientes con diagnóstico es del 60% aproximadamente, lo cual representa 482.354 pacientes. Según la publicación de Conitec<sup>30</sup> el 43,10% tiene fracción de eyección reducida y de éstos, el 66,4% presentan una CF II-IV (NYHA)<sup>31</sup>, por lo que asume que hay 138.042 pacientes candidatos a recibir la intervención. Por otra parte, se estimó un segundo escenario en el que no se consideraron pacientes de 75 años o más.



Tabla 7. Estimación de población objetivo.

EDAD	POBLACION (censo)	AJUSTES	N FINAL
18 – 49	18.145.568	1,00%	181.456
50 - 69	6.826.194	5,00%	341.310
70 - +	2.811.587	10,00%	281.156
			803.924
(	on Diagnostico (tasa de diagnóstico, por opinión de especialistas)	60,00%	482.354
	FEVr (VILLACORTA 2010)	43,10%	207.895
	Clase II – IV (TARDIN 2013)	66,40%	138.042
	POBLACIÓN OBJETIVO		138.042

## **ESTIMACION DE COSTOS**

Los valores estimados surgen de calcular el costo anual con cada intervención, sacubitrilo/valsartán y enalapril, en las dosis establecidas en el estudio Paradigm-HF, sobre 138.042 pacientes.

Asimismo, se estimaron los costos de las internaciones para cada subgrupo, según las tasas citadas en el mismo estudio (8% y 13.5% respectivamente). Se calcularon el número y costo de las intervenciones evitadas en forma unitaria y totales anuales.

## **ASUNCIONES**

- Valores expresados en ARS (pesos argentinos)
- Precio de medicamentos según Kairos septiembre 2019
- Costo de internación de U\$ 9.600
- Cotización dólar septiembre 2019 s/BCRA (1 U\$=\$58)

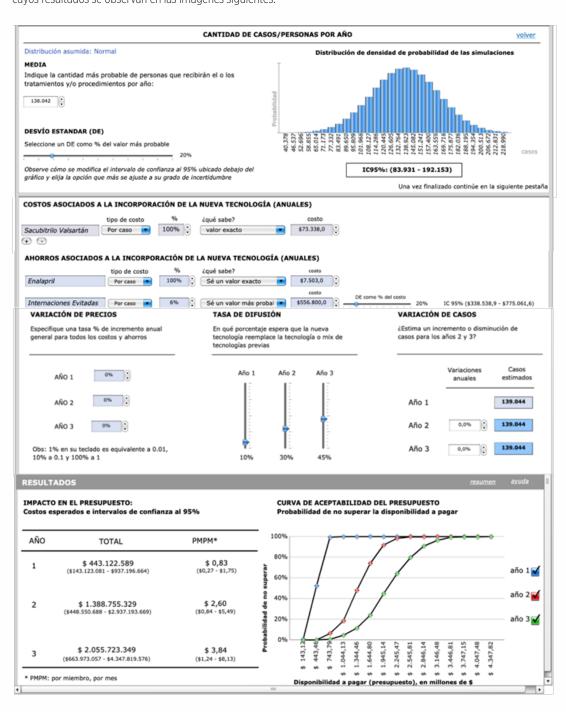
## Tabla 8. Asunciones del modelo.

PARÁMETRO	VALOR CENTRAL	INCERTIDUMBRE
Número de casos	138.042	20%
Costos anuales asociados a la tecnología en pesos por paciente	73.338	
Ahorro de la tecnología por no uso del enalapril ambulatorio	7503	
Porcentaje absoluto de internaciones evitadas	5,5%	
Ahorro de la tecnología por internaciones evitadas por paciente	556.800	20%
Variación de precios en los próximos 3 años	No incorporada	
Tasa de difusión en 3 años	10%, 30% y 45%	
Variación de casos	No aplica	



## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO (AIP)

Se realizó un AIP, con un horizonte temporal a 3 años, asumiendo que el precio del sacubitrilo/valsartán se mantiene constante (Kairos septiembre 2019), con un DS del 20%. Dado que se analizaron los resultados a valores actuales, no se incorporó la inflación esperada al análisis. Se ajustó una tasa de difusión (penetración en el mercado) del 10, 30 y 45% para los años 1, 2 y 3 respectivamente. Se consideró un desvío standard del 20% para la población objetivo, basado en los resultados una revisión sistemática de incidencia de insuficiencia cardíaca en Argentina. Los valores monetarios están expresados en pesos argentinos. Se cargaron los datos en la plataforma de impacto presupuestario del IECS<sup>14</sup> cuyos resultados se observan en las imágenes siguientes:





Si consideramos toda la población mayor de 18 años, el IP para el primer año será de \$443.122.589, incrementándose a \$1.388.755.329 y \$2.055.723.349 en el segundo y tercer año respectivamente.

## **RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA**

Se indagó sobre las políticas de cobertura en otros países<sup>5,6,26,33-41</sup> las cuales se resumen en la tabla 12. Se observa que los criterios de autorización están basados en el estudio pivotal, que algunos países sólo la autorizan cuando se han alcanzado dosis máximas o intolerancia a IECA o BRA, y que la prescripción debe estar realizada por un médico cardiólogo.

En mayo 2016, sacubitrilo/valsartán recibió una recomendación clase I tanto en Estados Unidos como en Europa. En 2016 la American College of Cardiology/American Heart Associa-tion/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA)<sup>6</sup> le dio a sacubitrilo/valsartán una recomendación I-BR lo que significa que fue incorporada como terapia standard para la IC-FEr como una alternativa a los IECA o ARB, junto con beta bloqueantes y un antagonista de los mineralo-corticoides. En contraste con las guías de Europa, no hay un punto de corte de FE específico para indicar sacubitrilo/valsartán. En la UE,<sup>33</sup> el sacubitrilo/valsartán obtuvo una recomendación IB, por lo que está recomendado como reemplazo de los IECA para reducir el riesgo de IC y muerte en pacientes ambulatorios con ICFE-r que permanecen sintomáticos pese a un tratamiento óptimo con IECA, beta bloqueantes y MRA.

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH)<sup>26</sup> recomienda sacubitril/valsartán para el tratamiento de la IC-FEr en pacientes con CF II o III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). Los pacientes deben cumplir ciertos criterios, como FE <40%, tratamiento durante al menos cuatro semanas con dosis estables de IECA o BRA combinados con betabloqueantes y otros medicamentos, incluido un antagonista de la aldosterona y un péptido natriurético de tipo B (BNP)  $\geq$  150 pg/ml o péptido natriurético pro-B N-terminal (NT-proBNP)  $\geq$  600 pg/ml; o BNP en plasma  $\geq$  100 pg/ml o NT-proBNP  $\geq$  400 pg/ ml si el paciente ha sido hospitalizado por IC en los últimos 12 meses (CADTH, 2016).

En la Guía de Práctica Clínica de España,  $^5$  el GEG formuló una recomendación débil a favor de la sustitución del IECA o ARA-II por sacubitrilo/valsartán en pacientes con ICC y FE  $\leq$ 35 %, especialmente en aquellos sintomáticos (NYHA  $\geq$  II) en los que se pueda llevar a cabo un seguimiento estrecho, considerando que la introducción de este tratamiento conlleva un impacto presupuestario muy alto.

El Instituto Alemán de Calidad y Eficiencia en el Cuidado de la Salud<sup>37</sup> (IQWiG) ha evaluado el beneficio adicional de sacubitrilo/valsartán sobre enalapril (cada uno en combinación con un BB) en pacientes adultos para el tratamiento sintomático de FE-r. La conclusión de la agencia es que solo hay una indicación de beneficio adicional (IQWiG, 2016).

La Autoridad Nacional de Salud de Francia (HAS) ha recomendado que se incluya sacubitrilo/valsartán en la lista de productos reembolsables. El beneficio se consideró sustancial para los pacientes con ICCF II-III de NYHA con  $FE \le 35\%$  y sintomáticos a pesar del tratamiento con IECA o BRA (HAS, 2016).



El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC) de Australia<sup>42</sup> ha recomendado sacubitrilo/valsartán para pacientes con IC sintomática enCF II-IV de la NYHA,  $FE \le 40\%$  en el tratamiento estándar para la IC con uso previo o actual de IECA o BRA o receptor de angiotensina II a las dosis recomendadas a menos que esté contraindicado o no tolerado (PBAC, 2016).

El Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)<sup>42</sup> recomienda el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes ambulatorios con IC-FEr que se encuentren sintomáticos (CF II-III) bajo tratamiento óptimo con IECA (o ARA II), BB y AA, en reemplazo de un IECA o ARA II, a menos que existan contraindicaciones o que no sea tolerado.

El Comité del NICE<sup>39,42</sup> recomienda sacubitrilo/valsartán como una opción para el tratamiento de la IC FE-r en pacientes sintomáticos en CF II-IV de la NYHA,  $FE \le 35\%$  o usando ACEI o ARB. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán debe iniciarlo un especialista en IC en colaboración con un equipo multidisciplinario. La titulación de dosis y el monitoreo deben ser realizados por un miembro del personal capacitado de acuerdo con las pautas de NICE sobre ICC en adultos. El ICER más plausible para sacubitrilo/valsartán comparado con IECA debería estar por debajo de £ 30,000 por QALY ganado, lo cual es el máximo monto de lo que se considera una intervención costoefectiva.

Las principales agencias del mundo han recomendado sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de pacientes con ICC con diferentes restricciones. Las diferencias entre las principales agencias radican en:

- La clase funcional: clase II, II-III, o II-IVde la NYHA
- El grado de reducción de la FE: ≤35 % o ≤ 40%
- El uso previo o actual de IECA, excepto contraindicación o intolerancia
- La falta de respuesta a IECA o BRA
- La existencia de niveles elevados de BNP en plasma o NT pro-BNP
- Prescripción y seguimiento por un médico cardiólogo y equipo multidisciplinario.

## Tabla 9. Sacubitrilo/Valsartán. Coberturas en otros países.

PAÍSES	INDICACIONES	CONDICIONES
CANADÁ (CADTH)	IC CF II-III de la NYHA; FE-r < 40%; Sintomático a pesar de al menos 4 semanas de tratamiento con IECA o BRA, o si hay contraindicación o intolerancia	Médico c/experiencia en IC
ESPAÑA (CIPM - COMISIÓN INTERMINISTERIAL)	IC CF II-III de la NYHA; FE-r < 40%; Sintomático a pesar de al menos 4 semanas de tratamiento con IECA o BRA, o si hay contraindicación o intolerancia	
REINO UNIDO (NICE)	IC CF II-IV de la NYHA; FE-r < 35%; que ya está tomando IECA o BRA,	Médico c/experiencia en IC con acceso a equipo multidisciplinario



ALEMANIA (IQWIG – G-BA)	IC CF II-IV de la NYHA; FE-r < 35%; que ya está tomando IECA o BRA	Solo hay una indicación de beneficio adicional
FRANCIA (HAS) CEPS COMITÉ ECONÓMICO PRODUCTOS SALUD	IC CF II-III de la NYHA; FEV r < 35%, que ya está tomando IECA o BRA y permanecen sintomáticos	
ITALIA (AIFA) / CIPE COMISIÓN INTERMINISTERIAL	IC CF II-IV de la NYHA; FE-r < 35%;	Registro y monitoreo del tratamiento
SUECIA (SBU) TLV PHARMACEUTI- CAL BENEFITS SCHEME	IC CF II-IV de la NYHA; FE-r < 35%; que ya está tomando IECA o BRA	
AUSTRALIA (PBAC) / PBPA AUTORIDAD GUBERNAMENTAL	IC CF II-IV de la NYHA; FE-r < 40%; que ya está tomando IECA o BRA	
DINAMARCA (AGENCIA DANESA DE MEDICAMENTOS)	IC CF II a IV de la NYHA; FE-r < 35%; que ya está tomando IECA o BRA; PAS> 95mm Hg; NT-pro- GDP> 400 pg/ml	Médico especialista en cardiología
BRASIL CONITEC / CMED	IC CF II; BNP >150 (o NT Pro-BNP> 600; con FE-r ≤ 35%; edad < 75 años y refractarios a otros tratamientos	Incorporada al SUS el 9 de agosto de 2019

## CONTRIBUCIÓN DE LOS REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Los pacientes participaron del proceso de consulta a través de la Mesa de Pacientes, a través del llenado de un formulario de participación. El formulario fue completado por cuatro pacientes individuales.

Los hallazgos obtenidos a través de las respuestas a los formularios se presentan agrupadas en los cinco dominios del Marco de Valor. Los resultados contienen citas textuales de respuestas de los pacientes (en cursivas y entre comillas).

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La experiencia de los pacientes configura una fuente de información para la mesa técnica. En este reporte se describen las opiniones y perspectivas de cuatro pacientes varones con insuficiencia cardíaca crónica, uno solo de ellos tenía experiencia con el tratamiento evaluado.

La consulta fue realizada mediante el envío de formularios de consulta autoadministrados con preguntas abiertas. Los participantes fueron contactados mediante la referencia de un médico especialista. No se realizó reunión presencial para validar el reporte que se presenta.

## **MAGNITUD DEL BENEFICIO**

Se consultó a los pacientes sobre el valor subjetivo basado en la experiencia de la vida cotidiana con la enfermedad, el impacto familiar de la misma, la experiencia y expectativas con el tratamiento evaluado y los tratamientos comparadores.



#### Vida cotidiana con insuficiencia cardíaca

Los pacientes describen la vida cotidiana con insuficiencia cardíaca con los siguientes sínto-mas: fatiga, desgano, agitación y cansancio. El impacto que estos síntomas tienen en su vida es la dificultad para realizar tareas cotidianas y la mayoría no puede trabajar. Según dice uno de los participantes: *"La disnea produce pérdida de interés total"*.

#### Impacto de la condición de salud en las familias o entorno

Los pacientes reportan necesidad de ayuda de sus familias, saben que demandan tiempo de sus familias. Uno de ellos menciona que: "Me dedican tiempo y paciencia en el trato".

#### Tratamientos actuales

En cuanto a los tratamientos actuales, la gran mayoría toma enalapril. Ninguno reporta efectos secundarios o colaterales y se sienten satisfechos con el tratamiento. Uno de los participantes sostiene: "Me siento bien con enalapril, no tuve problemas".

## Pacientes sin experiencia con sacubitrilo/valsartan

La mayoría de los pacientes que respondieron los formularios no utilizó sacubitrilo/valsartan, más aún, uno no conocía la medicación. Los motivos de no utilizarlo es por el costo elevado que tienen: "No lo utilicé, me resulta inaccesible por precio", "El precio actual es imposible para un jubilado"

## Pacientes con experiencia con sacubitrilo/valsartan

La persona que reportó utilizar este tratamiento relata que fue recomendado por el médico especialista. El tratamiento con sacubritil/valsartan le requiere consumir dos pastillas más por día que el tratamiento anterior, sin embargo, considera que el tratamiento es factible de seguir sin mayores dificultades. Reporta además percibir mejora de los síntomas de la enfermedad. No reporta haber experimentado efectos adversos.

En sus propias palabras: "Lo conocí por intermedio del médico cardiólogo. Es fácil de usar, pero son dos pastillas más por día. Siento que mejoraron los síntomas de IC. Tomo la dosis indicada por el médico".

## IMPACTO ECONÓMICO

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva en cuanto a cómo impacta en los costos indirectos de ellos y su familia la patología, el tratamiento y el comparador. La tecnología evaluada tiene un costo muy superior a otros tratamientos. Desde el punto de vista de los pacientes es un aspecto negativo que repercutiría en la economía individual.

#### IMPACTO EN LA EQUIDAD E IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Se pidió a los pacientes que aportaran su perspectiva sobre cómo consideran que puede impactar la incorporación de esta tecnología a la cobertura obligatoria nacional en los grupos más vulnerables, ya sea por su condición social, lugar de residencia, edad, género u otros factores que contribuyen a la inequidad. Las respuestas a los formularios no obtuvieron información detallada sobre este dominio del marco de valor. Solo un paciente menciona que de tener un costo elevado no contribuiría a la equidad. "El Impacto en la salud publica sería positivo si el medicamento llegara a todas las personas por igual".



#### **CONCLUSIONES**

El tratamiento con sacubitrilo/valsartan, seguido por sólo uno de los pacientes que respondieron el formulario, fue considerado factible de seguir y percibido como efectivo para disminuir los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, los datos con los que contamos no nos permiten comparar experiencias con otros tratamientos. El elevado costo del medicamento en comparación a los otros tratamientos es considerado como negativo tanto para la economía individual o familiar como para el impacto en la equidad y salud pública.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS PRODUCTORES

El día 24 de octubre de 2019, representantes del laboratorio Novartis Argentina, productores de Entresto, única marca registrada en el país de sacubitrilo/valsartán, presentaron ante la Mesa Decisora y la Mesa Técnica de la CONETEC información relacionada con la eficacia, seguridad y eficiencia de sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida.

## **MARCO DE VALOR**

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Utilizando la metodología GRADE, la calidad de la evidencia se consideró:

Alta

Para el resultado combinado de mortalidad por causa cardiovascular y/o primer episodio de internación por falla cardiaca; para mortalidad cardiovascular; primer episodio de internación por falla cardiaca. Discontinuación de tratamiento por evento adverso (tos, hiperkalemia, hipotensión, disfunción renal).

Reingreso por IC a los 30 días post internación por reagudización de IC

Moderada

Para Calidad de vida, evento adverso por angioedema, reingreso por cualquier causa a los 30 días post internación por reagudización de IC.

## MAGNITUD DEL BENEFICIO

- Mayor para los puntos finales muerte y hospitalizaciones combinados y para muerte por causa cardiovascular.
- Menor para la calidad de vida, los eventos adversos, y la seguridad del paciente.



## IMPACTO ECONÓMICO

De acuerdo con la herramienta de impacto económico desarrollada por IECS, se consideró como "Alto impacto presupuestario" a aquel impacto presupuestario anual superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%) que ocurriría si se incorporara la nueva tecnología<sup>14</sup>. Calculado a septiembre de 2019, este valor corresponde a AR\$ 541.763,34 cada 100.000 habitantes, lo que para el total de la población argentina representar un total de AR\$ 243.461.469. Su incorporación a la cobertura del país tendría un impacto presupuestario claramente alto. Se concluye que el impacto económico de su incorporación sería **no favorable**.

## IMPACTO EN LA EQUIDAD

Hay consenso en la mayor parte de los países que han incorporado a sacubitrilo/valsartán en que el mismo debe ser prescripto y monitoreado por especialistas en cardiología. En nuestro país esto supondría que pacientes que habitan ciertas regiones en las cuales hay baja proporción de cardiólogos (o es dificultoso el acceso), el manejo podría estar restringido o ausente. Asimismo, una patología que suele ser de manejo del médico de atención primaria pasaría a ser atendida por especialistas, lo cual podría impactar negativamente en el seguimiento de ésta y otras enfermedades crónicas no transmisibles.

Finalmente, se estima que el impacto global sobre la equidad en salud sería **probablemente negativo**.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

El impacto en la equidad se considera como:

Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / **Probablemente negativo** / Negativo



## IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 y políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud referidas a la reducción de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento, y considerando una expectativa de vida en la Argentina de 73,96 años para los varones y 80,06 para la mujer 2013-2014, podría asumirse que la implementación de la tecnología probablemente colabore con las metas de la Secretaría de Gobierno de Salud.

Finalmente, se estima que el impacto global en la salud pública sería muy bajo, limitando la continuidad de políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud. El impacto en la salud pública de la incorporación de la tecnología a la cobertura del país se considera como **probablemente negativo**.

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí Probablemente Sí **Probablemente No** No

¿La tecnología evaluada impediría a los efectores de salud dar continuidad a las políticas sustantivas de la Secretaría de Gobierno de Salud?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

El impacto en la salud pública considera como:

Positivo / Probablemente positivo / Sin impacto / **Probablemente negativo** / Negativo

## **CONCLUSIONES**

Sacubitrilo/valsartán fue marcadamente superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional II-IV y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 35%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sacubritil/valsartán y los pacientes en el grupo enalapril con respecto a la disminución de la función renal (definida por el estudio) como así tampoco en suspensión del tratamiento debido a presencia de eventos adversos (tos, hiperkalemia, disfunción renal, angioedema o hipotensión).



A los 8 meses, el grupo sacubitrilo/valsartán presentó mejor puntuación en la escala de calidad de vida (KCCQ) y de síntomas (EQ-5D VAS) aunque los resultados probablemente no impacten en la calidad de vida (RR=1.03).

El estudio PARADIGM-HF se interrumpió anticipadamente por beneficio tras una mediana de seguimiento de 27 meses. La interrupción anticipada del ensayo se ha juzgado justificada al mostrar los datos una clara reducción del riesgo de hospitalización y muerte. No obstante, cabe mencionar que cuando los ensayos se suspenden por beneficio antes de lo previsto, tienden a representar una selección de resultados extremos.

Los países de altos ingresos en general brindan cobertura a sacubitrilo/valsartán, habitualmente ante la falta de respuesta con dosis máximas toleradas de enalapril o BRA. Sin embargo, los países de Latinoamérica no brindan cobertura (con excepción de Brasil).

El impacto presupuestario estimado de la incorporación de esta tecnología en Argentina es muy elevado.

Existe incertidumbre sobre el beneficio en los pacientes mayores de 75 años, quienes podrían no beneficiarse del uso de esta tecnología.

En los estudios de vida real, sólo el 25% de los pacientes cumple con los criterios y tolera las dosis establecidas en el estudio.

## CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

La consulta pública para el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nº06 "Sacubitrilo/valsartán en insuficiencia cardíacacrónica con fracción de eyección reducida" estuvo disponible en la página de CONETEC entre el 27 de noviembre y el 6 de diciembre de 2019. Se realizó a través de 2 tipos de formulario: uno para contribuciones técnico científicas (profesionales de la salud y productores de tecnologías o sus representantes) y otro para la sociedad y población general (personas interesadas, pacientes, asociaciones, cuidadores, familiares y amigos de pacientes).

Al día 6 de diciembre de 2019, no se recibieron contribuciones técnico-científicas ni contribuciones por parte de la sociedad civil y población general.

## **RECOMENDACIONES**

Al evaluar la evidencia disponible sobre sacubitrilo/valsartán y el posible impacto de su incorporación de acuerdo al marco de valor establecido, se concluye que si bien existe evidencia de alta calidad que muestra que la magnitud del beneficio clínico sería mayor para muertes y hospitalizaciones, y muertes por causa cardiovascular, el beneficio se concentra en el grupo pacientes de entre 50 y 75 años de edad. La incorporación de la tecnología tendría un impacto no favorable en el aspecto económico. El impacto sobre la equidad sería probablemente negativo, dado que su prescripción y monitoreo debe



ser realizado por especialistas en cardiología, lo que podría limitar el acceso al medicamento y potencialmente provocar una migración de pacientes desde la atención primaria hacia el especialista; de la misma manera que el impacto sobre la salud pública, dado el bajo impacto global estimado en la salud pública y su potencial limitación a otras políticas sustantivas.

En vista de estas consideraciones, la Mesa de Decisores resuelve:

- NO se recomienda incorporación a la cobertura obligatoria en las condiciones actuales.
- Se recomienda que arbitre los medios para promover la realización de estudios adicionales para conocer el real beneficio en aquellas poblaciones con demografía adversa, de acuerdo a la evidencia disponible.
- Se recomienda que arbitre los medios para asegurar que la prescripción de la medicación se realice de acuerdo a los criterios de las guías y estudios citados en el documento.
- Se recomienda establecer una negociación conjunta de precios coordinada por la SGS para lograr una disminución sustancial del precio para la cobertura de aquellos grupos donde se mostró mayor beneficio, de acuerdo a la evidencia disponible.
- Una vez alcanzados los puntos anteriores se recomienda re-evaluar por la CONETEC para emitir la recomendación de cobertura.

## REFERENCIAS

- 1. Augustovski F, Caporale J, Fosco M, et al. Uso de recursos y costos de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca: un estudio retrospectivo multicéntrico en Argentina Resource use and costs of heart failure hospitalizations: retrospective multicenter study in Argentina. Value Heal Reg Issues. 2017;14:73–80. doi:10.1016/j.vhri.2017.08.008
- 2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):188–197. doi:10.1161/CIR.0b013e3182456d46
- 3. Gagliardi JA, De Abreu M, Marini J, y col. Motivos de ingreso , procedimientos , evolución y terapéuticas al alta de 54.000 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos cardiovasculares en la Argentina. Seis años del Registro Epi-Cardio. Rev Argent Cardiol. 2012;80:446–454.
- 4. Marino J, Barisani JL, Thierer J, et al. Consenso de Insuficiencia Cardiaca Cronica. Sociedad Argentina de Cardiologia. Rev Arg Cardiol. 2016;84(3):1–50. doi:10.1148/92.7.1572f
- 5. Ponikowski P, Voors AA, D Anker S, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016;69(12):214. doi:10.1093/eurheartj/ehn309



- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2007;9(6–7):684–694. doi:10.1016/j.ejheart.2007.04.003
- 8. Piotr Ponikowski Voors AA, Anker SD, John G F Cleland, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. Eur Heart J. 2016;128(20/may):1–85. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- 9. Perna ER, Coronel ML, Címbaro Canella JP, y cols. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19.000 pacientes incluidos. Insuf Card. 2015;10(1):2–10.
- 10. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Esp Cardiol. 2016;69(11):1051–1060. doi:10.1016/j.rec.2016.04.054
- 11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). ANMAT Disposición 9783-15. SACUBITRILO VALSARTAN. 2015.
- 12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;4(336):924–926.
- 13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations the GRADE system classifies recommendations made in guidelines as either strong or weak. This article explores the meaning of these descriptions and their implications for p. BMJ. 2008;5(336):1049–1051.
- 14. Plataforma Modelo Impacto Presupuestario. Instituto de Efectividad Clinica y Sanitaria. (IECS). Accedido a http://www.iecs.org.ar/modelo-de-impacto-presupuestario-castellano/.
- 15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6:1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- 16. McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
- 17. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):241–248. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.047



- 18. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. Circulation. 2017;10(8):1–17. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430
- 19. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: Insights from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2015;36(38):2576–2584. doi:10.1093/eurheartj/ehv330
- 20. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(5):333–340. doi:10.1016/S2213-8587(17)30087-6
- 21. Sacubitril/valsartan in heart failure: differing added Benefit. Effect modification: indication of minor added benefit with diabetes, indication of considerable added benefit without diabetes Accesido a https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/sacubit. Ann Intern Med. 166(9). doi:10.7326/I17-0049
- 22. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):129–137. doi:10.1002/ejhf.687
- 23. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril on Morbidity, Mortality, and NT-proBNP Change in Patients With CCC (PARACHUTE-HF). Accedido a https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023227.
- 24. Norberg H, Bergdahl E, Lindmark K. Eligibility of sacubitril valsartan in a real-world heart failure population: a community-based single-centre study. Esc Herat Fail. 2018:1–7. doi:10.1002/ehf2.12251
- 25. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. ESC Hear Fail. 2018;5(3):275–283. doi:10.1002/ehf2.12258
- 26. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION SACUBITRIL/VALSARTAN (Entresto Novartis Pharmaceuticals) Indication: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 2016:1–6.
- 27. Accedido el 18 de octubre de 2019 a Manual Kairos. https://ar.kairosweb.com/laboratorio/laboratorio-novartis-469/.
- 28. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010: Censo del Bicentenario.; 2012.
- 29. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Resultados definitivos: Serie B N°2. Tomo 1.; 2010. doi:10.1136/pgmj.2009.084020
- 30. Villacorta H, Saenz-Tello BF, Dos Santos EB, et al. Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure



with reduced versus normal ejection fraction. Arq Bras Cardiol. 2010;94(3):357–363. doi:10.1590/S0066-782X2010000300016

- 31. Tardin OMA, Pereira SB, Velloso MWM, et al. Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients. Arg Bras Cardiol. 2013;101(4):352–358. doi:10.5935/abc.20130167
- 32. Ciapponi A, Alcaraz A; Calderón M; Matta, y cols; Carga de enfermedad de la insuficiencia cardiaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis; Elsevier; Revista Española de Cardiología; 69; 11.
- 33. Kaplinsky E. Sacubitril / valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2016;7(6):278–290. doi:10.1177/2040622316665350
- 34. Criterios para la utilización de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida. 2016:1–10.
- 35. NICE. Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. NICE Technol Apprais Guid. 2016;(April):1–60.
- 36. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. No 454 agosto/2019 1. 2019:1–75.
- 37. IQWiG. Sacubitril/Valsartan Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016;(152):1–99.
- 38. Document PS, Meeting P. SACUBITRIL with VALSARTAN sacubitril 24 mg / valsartan 26 mg , sacubitril 49 mg / valsartan 51 mg , sacubitril 97 mg / valsartan 103 mg , Novartis Pharmaceuticals Australia. 2016;(July):1–12.
- 39. Drug A, Consortium SM. Sacubitril/valsartan (Entresto) in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. 2016;(February):1–12.
- 40. Pia A, Villadsen K. Novartis Healthcare A/S Att. Pia Krogsgaard Villadsen 1. 2019;(1781):1-4.
- 41. Löfgren H, Harvey K. The Pharmaceutical Benefits Scheme. PBS. Sacubitril Valsartan. Accedido a https://www.pbs. gov.au/medicine/item/11122J-11123K-11131W. Underst Aust Heal Care Syst. 2009:71–82. doi:10.1016/b978-0-7295-3861-9.10007-9
- 42. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Hear Fail. 2017;19(1):129–137. doi:10.1002/ejhf.687



