

L Bozzini¹
1. Farmacista Verona

LO STUDIO PARADIGM-HF NELLO SCOMPENSO CARDIACO

McMurray JJ et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure" N Engl J Med 2014; 371: 993- 1004.

Disegno dello studio PARADIGM-HF¹

- Studio comparativo, randomizzato, prospettico, multicentrico
- Pazienti arruolati: 8.399 (8.000 necessari per potere statistico dello studio)
- Pazienti trattati con sacubitril/valsartan: 4.187
- Pazienti trattati con enalapril: 4.212
- Setting: 1.043 centri di 47 paesi
- Periodo di arruolamento: 2009-2012
- Follow-up mediano: 27 mesi (studio interrotto dopo la terza analisi ad interim)
- Analisi: intention-to-treat
- **Outcome primario: mortalità per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per IC.**
- **Outcome secondari: i singoli dell'outcome primario, mortalità per ogni causa,** miglioramento di sintomi funzionali valutati secondo il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ, questionario validato per valutare i sintomi e le limitazioni funzionali dovute a IC), nuovo inizio di fibrillazione atriale, delay di disfunzione renale.

Popolazione: criteri di inclusione¹

- Età ≥18 anni
- Classe II-IV NYHA
- Frazione di eiezione ventricolare ≤40% fino al 2010, ridotta poi a ≤35%
- Se nessuna ospedalizzazione nell'anno precedente: BNP ≥150 pg/ml o NT proBNP ≥600 pg/ml
- Terapia con ACEI o ARB a dose stabile nelle precedenti 4 settimane, equivalente a enalapril ≥ 10 mg/die
- Beta-bloccante a dose stabile nelle precedenti 4 settimane

Popolazione: criteri di esclusione¹

- Ipotensione sintomatica
- Pressione sistolica <100 mmHg allo screening o <95 mmHg alla randomizzazione
- eGFR <30 ml/min
- Riduzione di eGFR >25% dallo screening alla randomizzazione (corretta a >35%)
- Potassio >5,2 mmol/l allo screening o >5,4 mmol/l alla randomizzazione
- Storia di angioedema

- Soggetti naive a trattamento con ACEI o ARB o pregressi effetti collaterali a tali farmaci

Caratteristiche alla randomizzazione dei pazienti entrati nello studio¹

- Età media 64 anni, femmine 22%.
- 70% IC classe NYHA II, 24% NYHA III; frazione di eiezione media ventricolo sinistro 29%
- Origine dell'insufficienza cardiaca: 60% cardiomiopatia ischemica
- Co-morbidità: storia di ipertensione 71%, infarto miocardico 43%, insufficienza renale (eGFR <60 ml/min) 37%, diabete 35%
- In trattamento con beta-bloccanti 93%, diuretici 80%, antagonisti dei mineralcorticoidi 56%, digossina 30%

Trattamento¹

Il protocollo dello studio prevedeva tre fasi:

- una fase iniziale di screening, seguita da
- un periodo di run-in in singolo cieco, durante il quale tutti i pazienti sospendevano la loro terapia in atto per ricevere enalapril 10 mg due volte al giorno per due settimane,
- e da un ulteriore run-in singolo cieco, nel corso del quale i soggetti che avevano tollerato enalapril erano arruolati a ricevere valsartan/sacubitril a dosi di 100 mg (49mg/51mg) e poi di 200 mg (97mg/103mg) per 4-6 settimane.

Questi periodi di run-in in singolo cieco avevano lo scopo di accertare un profilo di effetti collaterali accettabile alle dosi target dei farmaci poi utilizzati nello studio.

Allo screening iniziale, 10.513 soggetti sono entrati nel run-in di enalapril, 9.149 in quello valsartan/sacubitril. Alla fine delle due fasi, 8.399 pazienti ritenuti idonei sono stati randomizzati nei due gruppi previsti con il seguente trattamento:

- valsartan/sacubitril 200 mg due volte al giorno;
- enalapril 10 mg due volte al giorno.

Controllo ogni 2-8 settimane nei primi 4 mesi e poi ogni 4 mesi. Le dosi di valsartan/sacubitril potevano essere ridotte in caso di effetti collaterali.

Risultati: efficacia¹

PARADIGM-HF è stato interrotto dopo un follow-up medio di 27 mesi allorquando un'analisi ad interim aveva dimostrato una maggiore efficacia di valsartan/sacubitril rispetto ad enalapril. L'end-point primario composito (mortalità per cause cardiovascolari o ospedalizzazione per IC) era risultato del 21,8% nel gruppo sperimentale valsartan/sacubitril e del 26,5% nel gruppo di confronto enalapril (HR 0,80; IC 95%: 0,73-0,87; P<0,001). In altri termini, il rischio di sviluppo di outcome primario nel gruppo sperimentale appariva ridotto del 20% in termini relativi e del 4,7% in termini assoluti rispetto al gruppo di confronto. In base a questo secondo dato, si dovrebbero trattare 21 pazienti per 27 mesi per evitare uno degli eventi che costituiscono l'endpoint primario.

La maggiore efficacia di valsartan/sacubitril è stata inoltre confermata nei singoli componenti dell'end-point primario. I valori corrispondenti per la sola mortalità per cause cardiovascolari erano 13,3% e 16,5% (HR 0,80; IC 95% 0,71-0,89; P<0,001; RRR 20%, RRA 3,2%, NNT = 32), mentre il rischio di prima ospedalizzazione per IC risultava del 12,8% vs 15,6% (HR 0,79; IC 95% 0,71-0,89; P<0,001; RRR 21%; RRA 2,8%; NNT = 36).

Rispetto al gruppo trattato con enalapril, valsartan/sacubitril ha ridotto del 2,8% il rischio assoluto di mortalità per ogni causa (end-point secondario) (17% vs 19,8%; HR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; P<0,001), così come i sintomi e le limitazioni fisiche dell'IC. Per quanto concerne l'insorgenza di fibrillazione atriale o il rallentamento nella comparsa

di disfunzione renale, le differenze tra gruppi di trattamento non sono apparse statisticamente significative. Per riassumere, i principali risultati dello studio di confronto valsartan/sacubitril vs enalapril sono di seguito riportati.

Outcome primario:

Mortalità o ospedalizzazione per IC: 21,8% vs 26,5% (HR 0,80; IC 95% 0,73-0,87; P<0.001; NNT 21)

Outcome secondari:

Mortalità CV: 13,3% vs 16,5% (HR 0,80; IC 95% 0,71-0,89; P<0.001; NNT 31)

Ospedalizzazione per IC: 12,8% vs 15,6% (HR 0,79; IC 95% 0,71-0,89; P<0.001; NNT 36)

Mortalità per ogni causa: 17% vs 19,8% (HR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; P<0.001; NNT 36)

Risultati: sicurezza¹

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati più comuni osservati nei due gruppi di trattamento dello studio PARADIGM-HF.

Ipotensione. Rispetto ai soggetti trattati con enalapril, in quelli sottoposti a valsartan/sacubitril è stata osservata una più alta percentuale di ipotensione sintomatica (14% vs 9,2%; P<0,001; NNH 21) e di ipotensione sintomatica e pressione arteriosa sistolica <90 mmHg (2,7% vs 1,4% (P<0.001; NNH 77). Ciò ha determinato un'interruzione permanente dallo studio: 0,9% vs 0,7% (P=0,38).

Angioedema. Anche se la differenza non appare statisticamente significativa, si è manifestata una più alta incidenza di angioedema nel gruppo valsartan/sacubitril rispetto al gruppo enalapril: 0,5% vs 0,2%; P=0,13). Tale evento indesiderato è apparso più rilevante nei pazienti di colore (2,4% vs 0,4%), anche se tale popolazione rappresentava solo il 5% dei soggetti entrati nello studio.

Tosse. Osservata in una percentuale più bassa nei soggetti trattati con valsartan/sacubitril rispetto al gruppo enalapril: 11,3% vs 14,3% (P<0.001)

Aumento valori creatinina. Osservato in una percentuale più bassa nei soggetti trattati con valsartan/sacubitril rispetto al gruppo enalapril: ≥ 2.5 mg/dl: 3,3% vs 4,5% (P=0.007); ≥ 3 mg/dl: 1,5% vs 2% (P=0.10).

Iperpotassiemia. Osservata in una percentuale più bassa nei soggetti trattati con valsartan/sacubitril rispetto al gruppo enalapril: 11,6% vs 14%.

Controindicazioni e principali precauzioni d'impiego^{1,8}

Controindicazione all'impiego di valsartan/sacubitril si ha in caso di uso concomitante di un ACEI (comunque non utilizzabile fino a 36 ore dopo la sospensione dell'ACEI), di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (eGFR <60 ml/min), di storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACEI o ARB, di angioedema ereditario o idiopatico, di grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi. Il farmaco è pure controindicato nel corso del secondo e terzo trimestre di gravidanza, non raccomandato nel primo.

Ovviamente valsartan/sacubitril non deve essere co-somministrato con altro medicinale contenente un ARB.

I pazienti con compromissione renale da lieve a moderata sono maggiormente a rischio di sviluppare ipotensione, mentre quelli con insufficienza grave (eGFR <30 ml/min), di cui esiste un'esperienza clinica molto limitata, possono presentare il rischio più elevato.

Il trattamento con valsartan/sacubitril non deve essere iniziato se il livello sierico di potassio è >5,4 mmol/l, va immediatamente sospeso se si manifesta angioedema (quello della laringe può essere fatale), e richiede cautela in soggetti con stenosi dell'arteria renale (si raccomanda il monitoraggio della funzione renale). Esiste una limitata esperienza in pazienti con compromissione epatica moderata o con valori di AST/ALT maggiore di due volte rispetto al limite superiore dell'intervallo di normalità.

Interazioni^{1,8}

Oltre alle interazioni con controindicazione di valsartan/sacubitril in precedenza ricordate (ACEI, aliskiren), ne esistono altre che richiedono particolari precauzioni d'impiego. Cautela è suggerita in caso di co-somministrazione del prodotto a statine (possibile

aumentata esposizione a quest'ultime), a sildenafil o un altro inibitore della PDE5 (riduzione della pressione arteriosa), a diuretici risparmiatori di potassio (triamterene, amiloride), ad antagonisti dei mineralcorticoidi (es. spironolattone, eplerenone), a integratori di potassio o ad altri agenti, come eparina (aumenti del potassio e della creatinina sierica). In pazienti anziani, in soggetti volume depleti (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso concomitante di valsartan/sacubitril e FANS (compresi i COX2) può portare ad aumento del rischio di peggioramento della funzione renale. Non è stata osservata interazione farmacologica tra valsartan e nitroglicerina somministrata per via endovenosa per quanto riguarda la riduzione della pressione arteriosa.

Piano di gestione del rischio (RMP) per un impiego sicuro ed efficace del medicinale⁸

La ditta titolare dell'AIC di valsartan/sacubitril è tenuta ad effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). In particolare, è stato indicato dall'EMA al titolare di realizzare quanto di seguito riportato.

- Uno studio post-AIC per individuare o approfondire outcome di sicurezza relativi a angioedema ipotensione, insufficienza renale, iperpotassiemia, epatotossicità.
- Uno studio post-AIC per approfondire eventuali eventi avversi correlati a possibile interazione farmacologica tra valsartan/sacubitril e statine.
- Studi clinici controllati per accertare un eventuale rischio di peggioramenti cognitivi e della vista nel corso dell'impiego di valsartan/sacubitril (degradazione anche dell'amiloide-beta da parte della neprilisina e maggior rischio d'insorgenza di Alzheimer e di degenerazione maculare)⁹.

Critiche e riserve

Quanto di seguito riportato è in parte ripreso e tradotto da "PARADIGM-HF: American College of Cardiology - Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity"¹⁰. L'articolo, nonostante i risultati favorevoli ottenuti con valsartan/sacubitril, solleva alcune riserve, di seguito riportate, soprattutto in merito alla metodologia di attuazione dello studio.

"I periodi di run-in pre-randomizzazione sono controversi per una corretta interpretazione degli studi clinici, in quanto possono determinare l'esclusione dei pazienti non complianti, dei responder al placebo, dei soggetti non tolleranti i farmaci. Inizialmente, sono entrati nella fase di run-in 10.513 pazienti, ricevendo enalapril 10 mg due volte al giorno, vale a dire la dose del farmaco utilizzata in Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)-Treatment trial³, in cui è stata evidenziata una riduzione della mortalità nei pazienti con IC sistolica cronica. Prima della fase di randomizzazione, circa il 20% dei pazienti ha interrotto lo studio, per cui il run-in può portare ad esiti del trattamento più ampi di quanto ci si potrebbe normalmente aspettare, fenomeno ulteriormente complicato dalla risoluzione anticipata dello studio, anch'esso associato ad una sovrastima degli effetti del trattamento.

Un altro potenziale problema emerso in PARADIGMA-HF è rappresentato dalla posologia dei farmaci utilizzati. La combinazione valsartan/sacubitril 200 mg due volte al giorno è equivalente a valsartan 160 mg due volte al giorno, che è la dose giornaliera target nell'IC. I pazienti randomizzati al trattamento con enalapril ricevevano 10 mg di tale prodotto due volte al giorno, mentre la dose giornaliera standard nell'IC è di 20 mg due volte al giorno.

Si può ipotizzare che la ragione di un migliore risultato ottenuto con la combinazione valsartan/sacubitril sia dovuto alla posologia più aggressiva del valsartan piuttosto che allo specifico beneficio del sacubitril, l'inibitore della neprilisina (per di più nei soli pazienti che avevano tollerato dosi terapeutiche di enalapril durante la fase di run-in).

L'Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE)¹³ e lo studio OVERTURE⁶ hanno studiato la combinazione di enalapril (ACEI) con una endopeptidasi neutra, omapatrilat. Entrambi gli studi hanno evidenziato un aumento significativo di angioedema, il che ha portato alla progettazione dello studio PARADIGM-HF, che combina sacubitril con un ARB (valsartan) al posto di un ACEI. Anche se l'impiego di un ARB con sacubitril rappresenta un disegno ragionevole, l'utilizzo dell'ARB anche nel braccio di confronto avrebbe impedito la confusione che nasce dai due gruppi, sperimentale e di controllo, trattati con farmaci tra loro differenti per classe.

Un altro problema di PARADIGM-HF è la sua generalizzabilità a tutte le popolazioni di pazienti. Le fasi di run-in riducono tale caratteristica. Inoltre, è stato dimostrato nello studio che gli afroamericani sono ad un rischio significativamente più alto di angioedema rispetto ai caucasici. In PARADIGM-HF, il 66% dei pazienti era di razza caucasica e il 5% erano afro-americani. Sebbene non vi sia stata complessivamente alcuna differenza nell'incidenza di angioedema tra gruppi valsartan/sacubitril ed enalapril, resta il dubbio che ciò sia applicabile a tutte le popolazioni di pazienti. Con meno di 500 soggetti afro-americani presenti in totale nello studio e solo 213 esposti cronicamente alla combinazione valsartan/sacubitril, e alla luce del rischio

emerso di angioedema a carico di tale gruppo, i dati limitati di PARADIGM-HF non possono confermare l'assenza di rischio per questa importante coorte nota per essere sproporzionatamente colpita da IC. Ulteriori dati desunti da una più ampia popolazione diventano essenziali per determinare se valsartan/sacubitril può essere prescritto in modo sicuro agli afro-americani con IC.

Nel complesso, PARADIGMA-HF è prevalentemente uno studio su pazienti di classe II NYHA (72%), con solo il 7% dei soggetti arruolati nel Nord America. Come in altri studi sull'IC condotti in prevalenza fuori dagli USA, il ricorso ai defibrillatori impiantabili (ICD) è stato meno del 15% e alla terapia di risincronizzazione cardiaca (RC) per il 7%. Sia l'uso di ICD che la terapia di RC sono associati ad un dimostrato maggiore beneficio sulla sopravvivenza¹⁴⁻¹⁶. Tutto ciò solleva il quesito di quali risultati si potrebbero ottenere se PARADIGMA-HF venisse replicato in una popolazione di pazienti esposti ad un modello di utilizzo di trattamenti che ricorrono a dispositivi come quelli impiegati negli USA.

Anche se abbiamo sollevato una serie di riserve sul PRADIGM-HF, i risultati sono incoraggianti e potenzialmente orientanti a questa terapia. Resta il quesito se vi possa essere una sua adozione diffusa dopo un solo studio, anche se di grandi dimensioni e ben condotto. Tale problema nei prossimi mesi si porrà innanzitutto per l'autorità regolatoria, ma anche per i pazienti e per quanti li assistono e ansiosamente attendono una risposta”.

Riferimenti bibliografici

VEDI a pagina X