



CASPe

Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, for the PARAGON-HF Investigators and Committees

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE VALENCIA
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

HERRERO PAZ - BOSCHIN VERÓNICA



¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ENSAYO?

PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN

1 – ¿SE ORIENTA EL ENSAYO A UNA PREGUNTA CLARAMENTE DEFINIDA?

A) Población de estudio

- Comorbilidades no cardíacas
- Tabaco y alcohol
- Amiloidosis

TRIAL PATIENTS

Eligibility requirements at screening included an age of 50 years or older, signs and symptoms of heart failure, NYHA class II to IV, an ejection fraction of 45% or higher within the previous 6 months, elevated level of natriuretic peptides (with different cutoffs depending on the occurrence of recent hospitalization for heart failure and the presence of atrial fibrillation or flutter), evidence of structural heart disease, and diuretic therapy. Detailed inclusion and exclusion criteria are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org. All the patients provided written informed consent.

CRITERIOS

Inclusion Criteria:

- Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 45\%$ by echo during screening epoch or within 6 months prior to study entry.
- Symptom(s) of heart failure (HF) and requiring treatment with diuretic(s) for HF at least 30 days prior to study entry.
- Current symptom(s) of HF
- Structural heart disease (left atrial enlargement or left ventricular hypertrophy) documented by echocardiogram.
- Elevated NT-proBNP

Exclusion Criteria:

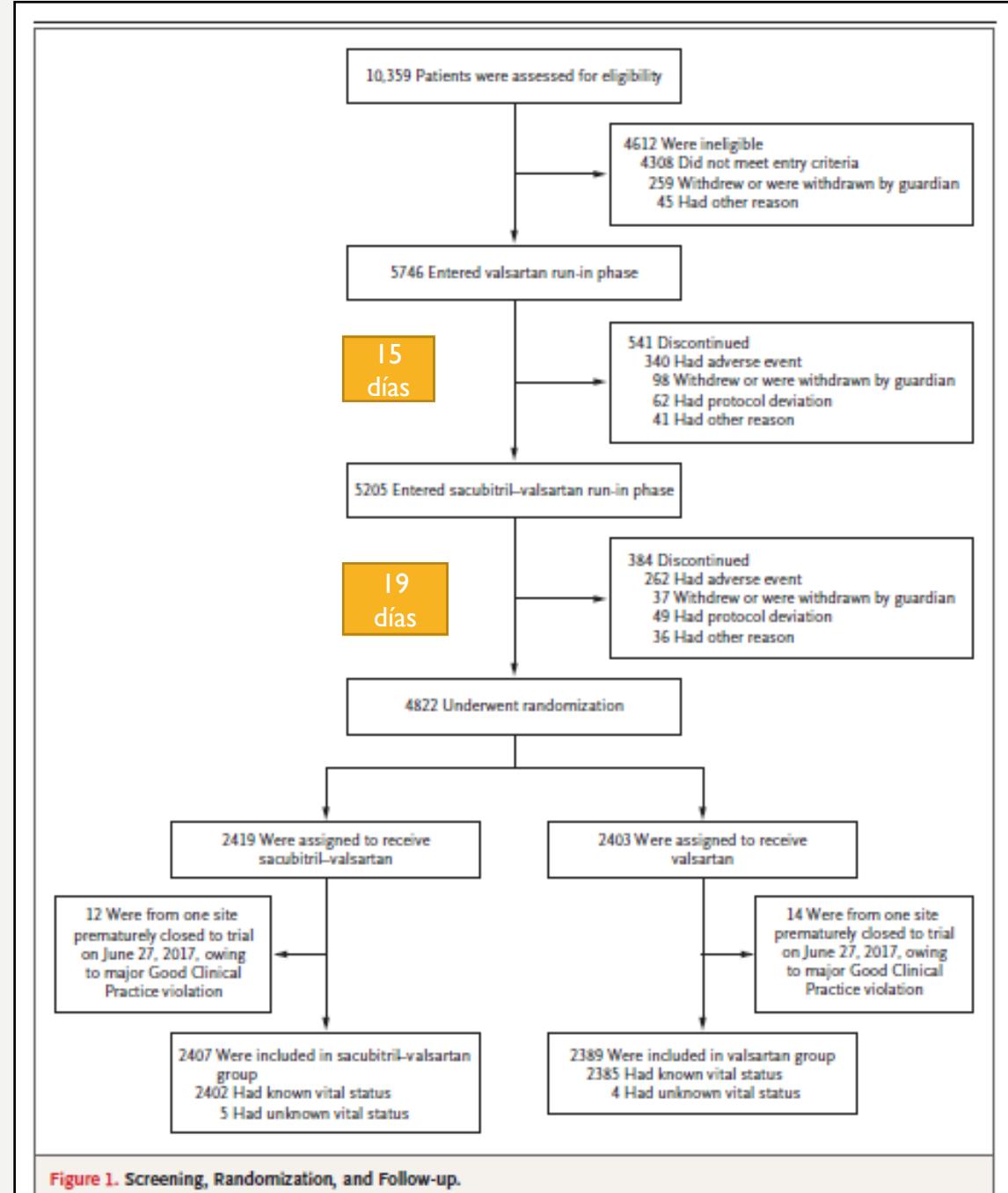
- Any prior measurement of LVEF $< 40\%$.
- Acute coronary syndrome (including MI), cardiac surgery, other major CV surgery within 3 months , or urgent percutaneous coronary intervention within 3 months or and elective PCI within 30 days prior to entry.
- Any clinical event within the 6 months prior to entry could have reduced the LVEF (e.g., MI, CABG), unless an echo measurement performed after the event confirms a LVEF $\geq 45\%$.
- Current acute decompensated HF requiring therapy.
- Patients who require treatment with 2 or more of the following: an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), an angiotensin receptor blocker (ARB) or a renin inhibitor.
- Alternative reason for shortness of breath such as: significant pulmonary disease or severe COPD, hemoglobin (Hgb) $< 10 \text{ g/dl}$, or body mass index (BMI) $> 40 \text{ kg/m}^2$.
- Systolic blood pressure (SBP) $\geq 180 \text{ mmHg}$ at entry, or SBP $> 150 \text{ mmHg}$ and $< 180 \text{ mmHg}$ at entry unless the patient is receiving 3 or more antihypertensive drugs, or SBP $< 110 \text{ mmHg}$ at entry.

Other protocol-defined inclusion/exclusion criteria may apply.

B) Intervención realizada

TRIAL PROCEDURES

The trial consisted of a screening period, a single-blind run-in period, and a double-blind treatment period (see the Supplementary Appendix). During the run-in period, all patients first received valsartan at half the target dose, followed by sacubitril–valsartan at half the target dose. Participants who had no unacceptable side effects in both run-in phases and whose laboratory values remained within prespecified safety criteria were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive double-blind treatment with either sacubitril–valsartan (target dose, 97 mg of sacubitril with 103 mg of valsartan twice daily) or valsartan (target dose, 160 mg twice daily). Patients were evaluated at trial visits every 4 to 16 weeks. Renin–angiotensin system inhibitors other than mineralocorticoid-receptor antagonists were discontinued before the run-in period, but all other background medications were continued. The dose of the trial drugs could be adjusted down if the target dose led to unacceptable side effects.



C) Los resultados considerados

- **Objetivos primarios**

- Compuesto de Muerte por causas cardiovasculares más Hospitalizaciones (primera y sucesivas) 

- **Objetivos secundarios**

- Cambios en clase de NYHA a 8 meses 
- Cambios en Kansas City Cardiomiopathy Questionnaire a 8 meses 
- Muerte por otras causas 
- Deterioro de la función renal 

TRIAL OUTCOMES

The primary outcome was a composite of total (first and recurrent) hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes. Secondary outcomes were the change from baseline to 8 months in the clinical summary score on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)¹² (scores range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations); the change from baseline to 8 months in NYHA class; the first occurrence of a decline in renal function (decrease in the estimated glomerular filtration rate of $\geq 50\%$, development of end-stage renal disease, or death due to renal failure) in a time-to-event analysis; and death from

any cause in a time-to-first-event analysis. All the outcomes except KCCQ score and NYHA class were blindly adjudicated according to pre-specified criteria (Section 5 in the Supplemen-

tary Appendix). Hypotension, renal dysfunction, hyperkalemia, and angioedema were prespecified adverse events of interest; angioedema was adjudicated by a separate committee.

Cuestionario sobre la insuficiencia cardíaca (Kansas City) (KCCQ-12)

Las siguientes preguntas se refieren a la **insuficiencia cardíaca** y cómo puede afectar su vida. Por favor, lea y conteste las siguientes preguntas. No hay respuestas correctas ni incorrectas. Por favor, elija la respuesta que corresponda mejor a su situación.

1. La **insuficiencia cardíaca** afecta a las personas de diferentes maneras. Algunas sienten más la falta de aire mientras que otras sienten más la fatiga. Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardíaca** (por ejemplo, falta de aire o fatiga) ha limitado su capacidad para realizar las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

Por favor, marque con una X un cuadrito en cada línea

<u>Actividad</u>	<u>Extremadamente limitado/a</u>	<u>Bastante limitado/a</u>	<u>Moderadamente limitado/a</u>	<u>Ligeramente limitado/a</u>	<u>Nada limitado/a</u>	<u>Limitado/a por otras razones o no realicé esta actividad</u>
a. Ducharse/bañarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Caminar una cuadra en terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Correr o apresurarse (como para alcanzar el autobús)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Durante las últimas 2 semanas, ¿cuántas veces tuvo **hinchazón** de los pies, tobillos o piernas al despertarse en la mañana?

Todas las mañanas	por semana pero no todos los días	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana	Nunca en las últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **fatiga** ha limitado su capacidad

Todo el tiempo	Varias veces al día	Al menos una vez al día	3 o más veces por semana pero no todos los días	1-2 veces por semana
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces la **falta de aire** ha limitado su capacidad

Todo el tiempo	Varias veces al día	Al menos una vez al día	3 o más veces por semana pero no todos los días	1-2 veces por semana
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Durante las últimas 2 semanas, en promedio, ¿cuántas veces se ha visto obligado/a a dormir en por lo menos 3 almohadas al sentir que le falta el aire?

Todas las noches	3 o más veces por semana pero no todas las noches	1-2 veces por semana	Menos de una vez por semana
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KCCQ-12
Page 2 of 2

6. Durante las últimas 2 semanas, ¿en qué medida la **insuficiencia cardíaca** ha limitado su capacidad para disfrutar de la vida?

<u>Extremadamente</u>	<u>Bastante</u>	<u>Moderadamente</u>	<u>Ligeramente</u>	<u>Para nada</u>
<input type="checkbox"/>				

7. Si tuviera que vivir el resto de su vida con **insuficiencia cardíaca** tal como la padece en este momento, ¿cómo se sentiría al respecto?

Completemente insatisfecho/a	Bastante insatisfecho/a	Algo satisfecho/a	Bastante satisfecho/a	Completemente satisfecho/a
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. ¿Qué tanto afecta la **insuficiencia cardíaca** su estilo de vida? Por favor, indique en qué medida la **insuficiencia cardíaca** puede haber limitado su participación en las siguientes actividades durante las últimas 2 semanas.

Por favor, marque con una X un cuadrito en cada línea

<u>Actividad</u>	<u>Extremadamente limitado/a</u>	<u>Bastante limitado/a</u>	<u>Moderadamente limitado/a</u>	<u>Ligeramente limitado/a</u>	<u>Nada limitado/a</u>	<u>Limitado/a por otras razones o no realicé esta actividad</u>
a. Pasatiempos, actividades recreativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Trabajar o hacer tareas de la casa en general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Ir a visitar a familiares o amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2- ¿FUE ALEATORIA LA ASIGNACIÓN DE LOS PACIENTES A LOS TRATAMIENTOS?

- Se eliminó, luego de la aleatorización, un centro por Incumplimiento Grave de Normas de Buena Práctica Clínica (12 y 14 pacientes en cada grupo)



3- ¿FUERON ADECUADAMENTE CONSIDERADOS HASTA EL FINAL DEL ESTUDIO TODOS LOS PACIENTES QUE ENTRARON EN ÉL?

- A) ¿El seguimiento fue completo?
- B) ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- C) ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Se previó un seguimiento mínimo de 26 meses

→ Se mantuvo 35 meses (30-41)

Analyses of the primary and secondary outcomes were conducted according to the intention-to-treat principle. If the primary outcome reached

PREGUNTAS DE DETALLE



4 - ¿SE MANTUVO EL CEGAMIENTO A:

- Los pacientes?
- Los clínicos?
- El personal del estudio?

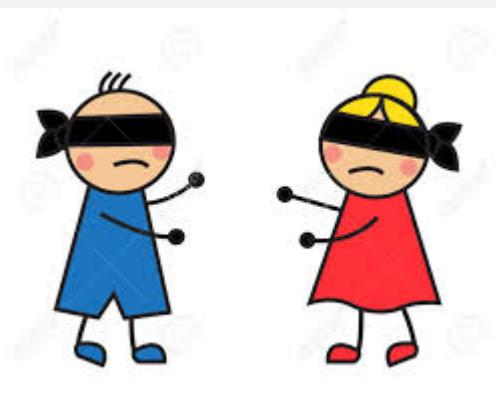
→ Primera ronda de simple ciego

→ Estudio doble ciego

→ Análisis por dos estadísticos diferentes:

a- Personal independiente

b- Personal de la farmacéutica



LOS ENsayo?

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Sacubitril-Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)
Age — yr	72.7±8.3	72.8±8.5
Female sex — no. (%)	1241 (51.6)	1238 (51.8)
Race — no. (%)†		
White	1963 (81.6)	1944 (81.4)
Black	52 (2.2)	50 (2.1)
Asian	297 (12.3)	310 (13.0)
Other	95 (4.0)	85 (3.6)
Geographic region — no. (%)		
North America	288 (12.0)	271 (11.3)
Latin America	191 (7.9)	179 (7.5)
Western Europe	699 (29.0)	691 (28.9)
Central Europe	856 (35.6)	859 (36.0)
Asia-Pacific or other	373 (15.5)	389 (16.3)
Systolic blood pressure — mm Hg‡	130.5±15.6	130.6±15.3
Heart rate — beats/min‡	70.6±12.3	70.3±12.2
Body-mass index§	30.2±4.9	30.3±5.1
Serum creatinine — mg/dl‡	1.1±0.3	1.1±0.3
Estimated GFR — ml/min/1.73 m²	63±19	62±19
Clinical features of heart failure		
Ischemic cause — no. (%)	899 (37.4)	824 (34.5)
Left ventricular ejection fraction — %	57.6±7.8	57.5±8.0
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	904 (475–1596)	915 (453–1625)
NYHA functional class at randomization — no. (%)‡		
I	8 (0.5)	11 (0.5)
II		
III		
IV		
Missing data		
Medical history — no. (%)		
Hypertension		
Diabetes		
Atrial fibrillation or flutter		
Stroke		
Hospitalization for heart failure		
Myocardial infarction		

• Las diferencias son significativas?

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Sacubitril-Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)
Treatment — no. (%)		
Diuretic agent at randomization	2294 (95.3)	2291 (95.9)
ACE inhibitor or ARB at screening	2074 (86.2)	2065 (86.4)
Mineralocorticoid-receptor antagonist at randomization	592 (24.6)	647 (27.1)
Beta-blocker at randomization	1922 (79.9)	1899 (79.5)

6- ¿AL MARGEN DE LA INTERVENCIÓN EN ESTUDIO LOS GRUPOS FUERON TRATADOS DE IGUAL MODO?

Menor riesgo de Hiperpotasemia en grupo de Sacubitril-Valsartán??

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Sacubitril–Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)
Treatment — no. (%)		
Diuretic agent at randomization	2294 (95.3)	2291 (95.9)
ACE inhibitor or ARB at screening	2074 (86.2)	2065 (86.4)
Mineralocorticoid-receptor antagonist at randomization	592 (24.6)	647 (27.1)
Beta-blocker at randomization	1922 (79.9)	1899 (79.5)



¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?



7- ¿ES MUY GRANDE EL EFECTO DEL TRATAMIENTO?

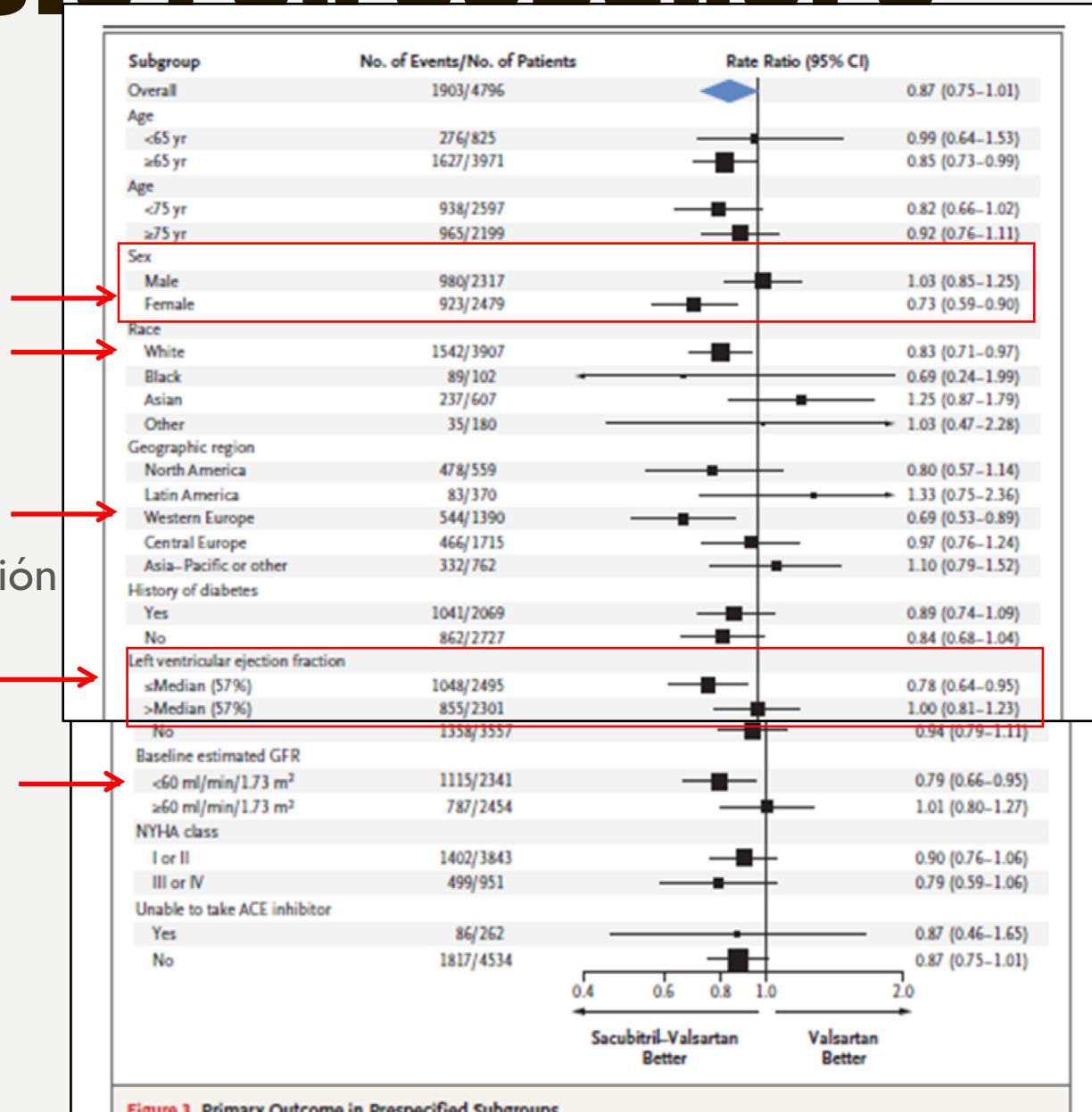
Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Sacubitril–Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)	Ratio or Difference (95% CI)
Primary composite outcome and components			
Total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes†			
Total no. of events	894	1009	RR, 0.87 (0.75–1.01)
Rate per 100 patient-yr	12.8	14.6	
Total no. of hospitalizations for heart failure	690	797	RR, 0.85 (0.72–1.00)
Death from cardiovascular causes — no. (%)	204 (8.5)	212 (8.9)	HR, 0.95 (0.79–1.16)
Secondary outcomes			
Change in NYHA class from baseline to 8 mo — no./total no. (%)			
Improved	347/2316 (15.0)	289/2302 (12.6)	
Unchanged	1767/2316 (76.3)	1792/2302 (77.8)	
Worsened	202/2316 (8.7)	221/2302 (9.6)	
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo‡	-1.6±0.4	-2.6±0.4	Difference, 1.0 (0.0–2.1)
Renal composite outcome — no. (%)§	33 (1.4)	64 (2.7)	HR, 0.50 (0.33–0.77)
Death from any cause — no. (%)	342 (14.2)	349 (14.6)	HR, 0.97 (0.84–1.13)



ANÁLISIS POR SUBGRUPO

- Sexo femenino
- Fracción de eyección entre 45% y 57%



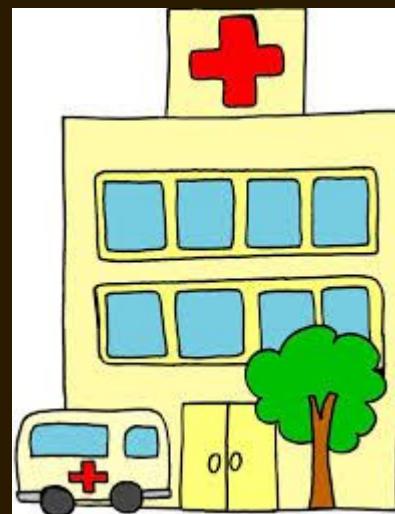
8- ¿CUÁL ES LA PRECISIÓN DE ESTE EFECTO?

IC 95%

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

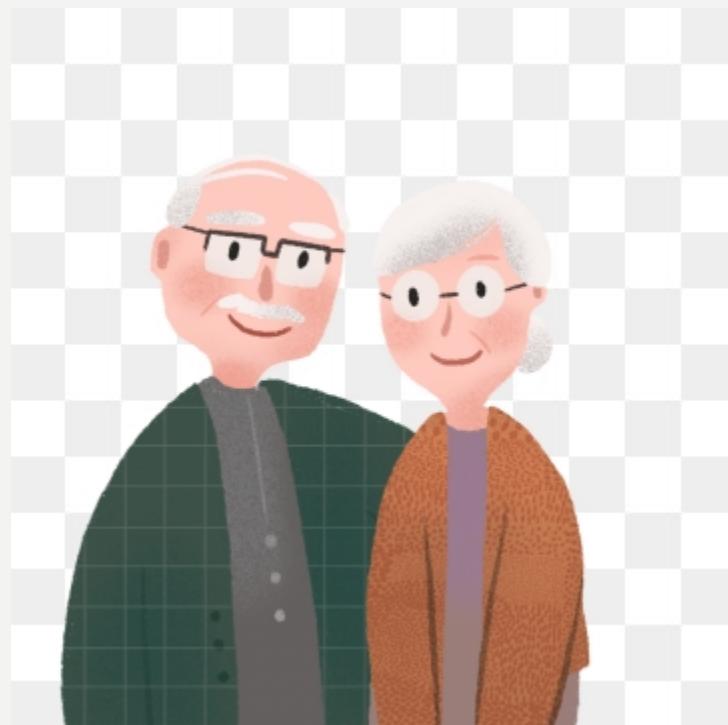
Outcome	Sacubitril–Valsartan (N = 2407)	Valsartan (N = 2389)	Ratio or Difference (95% CI)
Primary composite outcome and components			
Total hospitalizations for heart failure and death from cardiovascular causes†			RR, 0.87 (0.75–1.01)
Total no. of events	894	1009	
Rate per 100 patient-yr	12.8	14.6	
Total no. of hospitalizations for heart failure	690	797	RR, 0.85 (0.72–1.00)
Death from cardiovascular causes — no. (%)	204 (8.5)	212 (8.9)	HR, 0.95 (0.79–1.16)
Secondary outcomes			
Change in NYHA class from baseline to 8 mo — no./total no. (%)			OR, 1.45 (1.13–1.86)
Improved	347/2316 (15.0)	289/2302 (12.6)	
Unchanged	1767/2316 (76.3)	1792/2302 (77.8)	
Worsened	202/2316 (8.7)	221/2302 (9.6)	
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo‡	-1.6±0.4	-2.6±0.4	Difference, 1.0 (0.0–2.1)
Renal composite outcome — no. (%)§	33 (1.4)	64 (2.7)	HR, 0.50 (0.33–0.77)
Death from any cause — no. (%)	342 (14.2)	349 (14.6)	HR, 0.97 (0.84–1.13)

¿PUEDEN
AYUDARNOS ESTOS
RESULTADOS?



9- ¿PUEDE APLICARSE ESTOS RESULTADOS EN TU MEDIO O POBLACIÓN LOCAL?

- Comorbilidades NO cardiovasculares??
- Menor edad



10 - ¿SE TUVIERON EN CUENTA TODOS LOS RESULTADOS DE IMPORTANCIA CLÍNICA?

Considerados	No considerados
<ul style="list-style-type: none">• Hospitalizaciones y Mortalidad• Fallo renal• Potasemia• Tensión arterial• Angioedema• Aumento de transaminasas	<ul style="list-style-type: none">• Digestivas menores• Estado de congestión• Eventos cardiovasculares no mortales

11 - ¿LOS BENEFICIOS A OBTENER JUSTIFICAN LOS RIESGOS Y LOS COSTES?

SACUBITRIL - VALSARTAN	VALSARTÁN	HOSPITALIZACIÓN
97 EUROS / 28 días 97 MG/103 MG DIARIOS	32 euros /28 días 320 MG DIARIOS	146 euros/día
Mayor hipotensión	Mayor hiperpotasemia	
	Mayor deterioro de la función renal	



GRACIAS

EL GANADOR ES...