(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **3 001 196**

(51) Int. Cl.:

***A61K 31/194*** (2006.01)
***A61K 31/197*** (2006.01)
***A61K 31/216*** (2006.01)
***A61K 31/41*** (2006.01)
***A61K 31/221*** (2006.01)
***A61K 45/06*** (2006.01)
***A61K 31/401*** (2006.01)
***A61K 31/225*** (2006.01)
*A61P 9/12* (2006.01)
*A61P 9/10* (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2014 E 23202190 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 4321157**

(54) Título: **Nuevo uso de una combinación de un bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB) con un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPI)**

(30) Prioridad:

**26.08.2013 WO PCT/US2013/056680**
**31.03.2014 US 201461972933 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**04.03.2025**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)**
**Lichtstrasse 35**
**4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**SHI, VICTOR CHENGWEI;**
**LEFKOWITZ, MARTIN y**
**RIZKALA, ADEL REMOND**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevo uso de una combinación de un bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB) con un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPI)

**[0001]** La presente invención se refiere a métodos y composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o en el retraso del tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares en un paciente que padece insuficiencia cardiaca sistólica crónica, que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz, o una cantidad profilácticamente eficaz, de un Inhibidor de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina (ARNi) o de una combinación de un Bloqueador del Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi) a dicho paciente.

### Antecedentes de la Invención

**[0002]** La insuficiencia cardiaca crónica (CHF) es un importante problema de salud pública caracterizado por una mortalidad significativa, hospitalizaciones frecuentes y una mala calidad de vida, con una prevalencia global que está aumentando en todo el mundo. Sólo en Estados Unidos, aproximadamente 5 millones de pacientes padecen insuficiencia cardiaca (HF) y cada año se diagnostican más de medio millón de nuevos casos. En Europa, la prevalencia de la HF oscila entre el 2 y el 3%, y la de los ancianos se estima entre el 10 y el 20%. La HF es responsable de más hospitalizaciones que todas las formas de cáncer juntas y es la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años. La mortalidad intrahospitalaria es excesiva y los reingresos son angustiosamente frecuentes. Las hospitalizaciones frecuentes, junto con otros costes directos e indirectos, también suponen una enorme carga financiera para los sistemas sanitarios.

**[0003]** La HF, un síndrome clínico complejo con diversas manifestaciones fisiopatológicas y clínicas, se presenta en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida, así como con LVEF preservada. Las terapias dirigidas a mejorar los resultados en la HF con una EF baja han sido bien estudiadas en las dos últimas décadas, y han dado lugar a una mejora de la supervivencia y a una disminución de la morbilidad, sobre todo en forma de disminución de la rehospitalización por HF, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), β-bloqueadores y antagonistas de los mineralocorticoides. Por ejemplo, el Ensayo sobre la Insuficiencia Cardíaca con Valsartán (Val-HeFT), un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos [N Engl J Med 2001; 345:1667-1675], demostró lo siguiente: Los resultados primarios fueron la mortalidad y el punto final combinado de mortalidad y morbilidad, definido como la incidencia de parada cardiaca con reanimación, hospitalización por insuficiencia cardiaca o recepción de tratamiento inotrópico o vasodilatador intravenoso durante al menos cuatro horas. La mortalidad global fue similar en los dos grupos. Sin embargo, la incidencia de la variable de valoración combinada fue un 13,2% inferior con valsartán que con placebo (riesgo relativo, 0,87; intervalo de confianza del 97,5%, 0,77 a 0,97; p = 0,009), debido principalmente a un menor número de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca: 455 (18,2%) en el grupo placebo y 346 (13,8%) en el grupo valsartán (P<0,001). El tratamiento con valsartán también produjo mejoras significativas en la clase de la NYHA, la fracción de eyección, los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y la calidad de vida en comparación con el placebo (p<0,01). En un análisis post hoc del criterio de valoración combinado y la mortalidad en subgrupos definidos según el tratamiento de base con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE) o betabloqueadores, valsartán tuvo un efecto favorable en los pacientes que no recibían ninguno de estos tipos de fármacos o uno de ellos, pero un efecto adverso en los pacientes que recibían ambos tipos de fármacos.

**[0004]** Sin embargo, a pesar de los avances en terapias farmacológicas y con dispositivos, las perspectivas siguen siendo malas. En general, el 50% de los pacientes fallece en un plazo de 4 años, y el 40% de los pacientes hospitalizados por HF fallece o reingresa en el plazo de 1 año. Así pues, la HF sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad cardiaca, con una clara necesidad de mejorar el tratamiento.

**[0005]** La respuesta neurohormonal a la lesión cardiaca es fundamental para el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardiaca. Mientras que se cree que los aumentos de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y del sistema nervioso simpático (SNS) son perjudiciales a largo plazo, se cree que los aumentos de los péptidos natriuréticos (NP) son una respuesta compensatoria beneficiosa. Además de contrarrestar los efectos del RAAS y SNS, los NP tienen acciones vasodilatadoras y natriuréticas directas, y presentan efectos antiproliferativos y antihipertróficos, por lo que pueden mejorar muchas de las anomalías fisiopatológicas de la HF.

**[0006]** Por lo tanto, la terapia que aumenta las concentraciones circulantes de NP mediante la inhibición de la neprilisina (endopeptidasa neutra 24.11, NEP), la enzima responsable de descomponer los NP, se considera un enfoque terapéutico atractivo para una serie de enfermedades cardiovasculares (CV), como la hipertensión (HTN) y la HF. Sin embargo, los resultados de estudios clínicos anteriores indicaron que los efectos de la inhibición de la NEP por sí sola no se mantienen a largo plazo. Por ejemplo, la inhibición de la NEP por sí sola no logró demostrar una presión arterial clínicamente significativa. Se ha planteado la hipótesis de que la vasoconstricción inducida por las propiedades auxiliares de los inhibidores de la NEP sobre otros sustratos fisiológicos (p. ej., la angiotensina II) y los mecanismos de retroalimentación pueden compensar el efecto reductor de la BP del ANP. Por lo tanto, la inhibición de la actividad NEP debe ir acompañada de la inhibición de la actividad del RAAS para lograr un efecto beneficioso.

**[0007]** Los inhibidores de la vasopeptidasa constituyen una clase de fármacos que inhiben simultáneamente tanto la NEP como la ACE. De hecho, el omapatrilato, el agente de esta clase más ampliamente evaluado, demostró una mayor reducción de la BP en comparación con otras clases terapéuticas, incluidos los inhibidores de la ACE (ACEI) y los bloqueadores de los canales de calcio (CCB). Además, omapatrilat también mostró una tendencia alentadora hacia la reducción de la mortalidad y la morbilidad en pacientes con HF en relación con enalapril. Desgraciadamente, el tratamiento con omapatrilat se asoció a una mayor incidencia de angioedema en comparación con enalapril (2,17% frente a 1,18%). 0,68%) en pacientes hipertensos, aunque el aumento del riesgo de angioedema fue menor (0,8% y 0,5%, respectivamente) en pacientes con HF. Debido a este efecto secundario de angioedema, el omapatrilat nunca se aprobó para el tratamiento de pacientes con hipertensión o insuficiencia cardiaca.

**[0008]** Estos hallazgos han conducido al desarrollo de una nueva clase de fármacos que combina las acciones de los inhibidores de la NEP y los ARB, conocida como bloqueo del receptor de angiotensina con inhibición de la endopeptidasa neutra (ARNi) prevista para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión. Estos agentes innovadores están destinados a controlar mejor la presión arterial (BP) y también tienen un potencial terapéutico en el contexto de la HF sin aumentar el riesgo de angioedema, que se observa comúnmente en caso de inhibición concomitante de la neprilisina y de la ACE, como se ha mencionado anteriormente.

**[0009]** Los compuestos y composiciones farmacéuticas aquí divulgados incluyen nuevos fármacos candidatos potencialmente útiles para el tratamiento de la hipertensión y/o la insuficiencia cardíaca. Tales compuestos o composiciones farmacéuticas se han divulgado previamente en los documentos WO 2003/059345, WO 2007/056546, WO 2009/061713 y WO2014029848.

**[0010]** Aronson & Krum (2012) Pharmacology & Therapeutics Vol 135 (2012) 1-17 describe terapias novedosas en insuficiencia cardiaca aguda y crónica. En la página 8 se indica que se ha iniciado un amplio estudio de eficacia y seguridad de LCZ696 en la HF crónica (PARADIGM-HF). El diseño del estudio respectivo se puede encontrar en www.clinicaltrials.gov, número de estudio NCT01035255, y fue publicado por McMurray et al (2013) en European Journal of Heart Failure, Vol 15, pp 1062-1073.

**[0011]** El solicitante ha demostrado ahora clínicamente que la administración de un ARNI de este tipo además del tratamiento convencional de la HF proporciona efectivamente una mejora significativa en la reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

## Resumen de la invención

**[0012]** Sorprendentemente, la administración de un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina (ARNi), tal como se define en el presente documento, o de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un Bloqueador de lo Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi), en una relación molar 1:1, tal como se define en el presente documento, a los pacientes que la necesitan ha demostrado prevenir o retrasar significativamente el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad, en particular de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0013]** La prevención eficaz o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de mortalidad, en particular de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en un paciente que padece insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida se demostró mediante la administración de dicho medicamento en comparación con el tratamiento estándar actual con un inhibidor de la ACE, concretamente enalapril, administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg.

**[0014]** Dicho medicamento comprende

a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I)

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\, H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una relación molar 1:1

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0015]** El sacubitril es el éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico, también denominado éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico.

**[0016]** Así, la presente invención se refiere a un medicamento que comprende

a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;

$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;

Na es un ión sódico;

y es de 1 a 3; y

x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para el uso de prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular y/u hospitalizaciones cardiovasculares en un paciente que padece insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0017]** En una realización y es 1, 2 o 3, preferiblemente 3.

**[0018]** En una realización x se selecciona entre 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,74, 2, 2,25, 2,5, 2,75 y 3, preferentemente 0, 0,5 y 2,5.

**[0019]** En una realización, el paciente es un paciente humano.

**[0020]** En una realización, se utiliza el compuesto de fórmula (I).

**[0021]** En otra realización de la misma, el compuesto de fórmula (I) es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

**[0022]** En una realización, el paciente que padece insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, presenta al menos una de las siguientes características:

i) Insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV de la NYHA,
ii) un nivel plasmático elevado de BNP o NT-proBNP, preferiblemente un BNP plasmático ≥100 pg/mL (o NT-proBNP ≥400 pg/mL), más preferiblemente un BNP plasmático ≥150 pg/mL o NT-proBNP ≥600 pg/mL, y
iii) una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤40%, preferiblemente ≤35%.
Además, el paciente podría caracterizarse por uno o más de los siguientes aspectos:
iv) hospitalización previa por insuficiencia cardiaca en los últimos 12 meses,
v) un inhibidor de la ACE estable o ARB a dosis ≥ enalapril 10 mg diarios + betabloqueador (salvo contraindicación o intolerancia) + antagonista de la aldosterona (según indicación),
vi) tensión arterial sistólica ≥ 95 mm Hg,
vii) eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 $m^2$ y
viii) K sérico ≤ 5,4 mEq/L.

**Definiciones**

**[0023]** A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

**[0024]** El término "prevención" se refiere a la administración profiláctica a un sujeto sano para prevenir el desarrollo de las afecciones aquí mencionadas. Además, el término "prevención" se refiere a la administración profiláctica a pacientes que se encuentran en una fase previa a las afecciones que deben tratarse.

**[0025]** Por "tratamiento" se entiende la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno.

**[0026]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco o agente terapéutico que provocará la respuesta biológica y/o médica deseada de un tejido, sistema o animal (incluido el hombre) que busca un investigador o clínico.

**[0027]** Los términos "paciente" incluyen, entre otros, seres humanos, perros, gatos, caballos, cerdos, vacas, monos, conejos y ratones. Los pacientes preferidos son los humanos.

**[0028]** Los términos "administración de" y/o "administrar un" compuesto deben entenderse en el sentido de proporcionar un compuesto de la invención o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesite tratamiento. La administración de la composición de la presente invención para practicar los presentes métodos de terapia se lleva a cabo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la composición a un sujeto que necesite dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según los métodos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual la determina, en última instancia, el médico encargado del caso, pero depende de factores como la enfermedad exacta que se va a tratar, la gravedad de la enfermedad y de otras enfermedades o afecciones que padezca el paciente, la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda necesitar concomitantemente y otros factores a juicio del médico.

**[0029]** El término "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, significa la cantidad de los compuestos activos en la composición que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico, para prevenir la aparición de una enfermedad caracterizada y/o manifestada por el agrandamiento y/o remodelación auricular.

**[0030]** El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para el contacto con los tejidos de mamíferos, especialmente humanos, sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

**[0031]** El término "eGFR" se refiere a la tasa de filtración glomerular estimada. En el contexto de la presente invención, la eGFR se calcula mediante la fórmula Modification in Diet in Renal Disease (MDRD), que es la recomendada por el NICE y *The Renal Association* (Reino Unido), y que se basa en la ecuación descrita en Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al; "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group". Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):461-70.

**[0032]** La clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) clasifica la gravedad de los síntomas de insuficiencia cardíaca en una de cuatro clases funcionales. La clasificación de la NYHA se utiliza ampliamente en la práctica clínica y en la investigación porque proporciona una descripción estándar de la gravedad que puede utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento y orientar el tratamiento. Clasificación funcional de la Asociación Cardíaca de Nueva York basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física:

> Clase I: Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no provoca disnea, fatiga ni palpitaciones.
>
> Clase II: Ligera limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria le produce disnea, fatiga o palpitaciones.
>
> Clase III: Marcada limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física inferior a la ordinaria le produce una disnea excesiva, fatiga o palpitaciones.
>
> Clase IV: Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se realiza alguna actividad física, aumentan las molestias.

**[0033]** Elección de criterios de valoración: Tanto la muerte cardiovascular como la hospitalización por insuficiencia cardíaca reflejan criterios de valoración específicos de la enfermedad relacionados con el empeoramiento progresivo del

síndrome de insuficiencia cardíaca y experimentados por los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. Estos criterios de valoración pueden modificarse mediante tratamientos que mejoren esta afección, lo que en general ha demostrado ser el caso de fármacos como los ACEI, los antagonistas de la aldosterona y los β-bloqueadores, así como los dispositivos para la terapia de resincronización cardiaca.

**Descripción Detallada de la Invención**

Medicamentos de uso

**[0034]** La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente e inesperado de que ciertos fármacos (es decir LCZ696) presuntamente eficaces para el tratamiento de enfermedades o afecciones cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca o la hipertensión, en seres humanos han demostrado ahora prevenir o retrasar significativamente el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad, en particular de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica, en particular insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, en comparación con el tratamiento estándar actual con un inhibidor de la ACE, a saber, enalapril administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg.

**[0035]** La eficacia significativamente mejorada en la prevención o el retraso del tiempo hasta la aparición de mortalidad, en particular de mortalidad cardiovascular, y/o en la prevención o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en un paciente que padece insuficiencia cardíaca sistólica crónica, en particular insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se demostró mediante la administración de dicho fármaco en comparación con el tratamiento estándar actual con un inhibidor de la ACE, en concreto enalapril, administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg. Esta comparación se llevó a cabo en forma de un gran ensayo clínico aleatorizado, denominado PARADIGM (para más detalles, véase la sección Ejemplo).

**[0036]** El ensayo demostró que el tratamiento con LCZ696 redujo el riesgo de muerte cardiovascular y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 20% en comparación con la inhibición de la ACE con enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida (HR 0,80; 95% CI, 0,73-0,87; p<0,0001). La diferencia a favor del LCZ696 se produjo al principio del ensayo y se observó en cada análisis intermedio.

> El resultado primario, es decir, la muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca, se produjo en 914 pacientes (21,8%) del grupo LCZ696 y en 1117 pacientes (26,5%) del grupo enalapril.
>
> Se produjeron 558 (13,3%) y 693 muertes (16,5%) por causas cardiovasculares en los grupos de tratamiento con LCZ696 y enalapril, respectivamente (HR 0,80; 95% CI, 0,71 a 0,89; P<0,0001).
>
> Hubo 537 (12,8%) pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca en el grupo de tratamiento con LCZ696 en comparación con 658 pacientes (15,6%) en el grupo de enalapril (indice de riesgo 0,79; CI 95%, 0,71 a 0,89; P<0,0001).

**[0037]** Así pues, la invención se dirige a un medicamento para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular, hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o la combinación de las mismas en un paciente que padece insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, en el que el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina (ARNi), tal como se define en el presente documento, o de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un Bloqueador del Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi), en una relación molar de 1:1, según se define en el presente documento.

**[0038]** El medicamento puede utilizarse para reducir la tasa de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca, o una combinación de las mismas, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica, en los que el medicamento contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina (ARNi), tal como se define en el presente documento, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un Bloqueador del Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi), en una relación molar de 1:1:1, según se define en el presente documento.

**[0039]** El medicamento puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en pacientes con disfunción sistólica, en el que el medicamento comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un Inhibidor de la Neprilisina del Receptor de la Angiotensina (ARNi), tal como se define en el presente documento, o de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un Bloqueador del Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi), en una relación molar 1:1, según se define en el presente documento, en el que el tratamiento ha demostrado reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca, en particular en comparación con el enalapril, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica.

**[0040]** En una realización, la comparación del ARNI con el enalapril se llevó a cabo en un ensayo clínico, a saber, el ensayo PARADIGM (véase la sección Ejemplo para más detalles).

**[0041]** En el contexto de la presente invención, dicho inhibidor de la Neprilisina del Receptor de Angiotensina (ARNi) es

a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I)

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \bullet x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

En el contexto de la presente invención, dicha combinación de un Bloqueador del Receptor de la Angiotensina (ARB) con un profármaco Inhibidor de la Endopeptidasa Neutra (NEPi), en una relación molar 1:1 es
b) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0042]** En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2"-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

**[0043]** En una realización, el paciente es un paciente humano.

**[0044]** En una realización, el paciente que padece insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida tiene al menos una de las siguientes características:

i) Insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV de la NYHA,
ii) un nivel plasmático elevado de BNP o NT-proBNP, preferiblemente un BNP plasmático ≥100 pg/mL (o NT-proBNP ≥400 pg/mL), más preferiblemente un BNP plasmático ≥150 pg/mL o NT-proBNP ≥600 pg/mL, y
iii) una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤40%, preferiblemente ≤35%.
Además, el paciente podría caracterizarse por uno o más de los siguientes aspectos:
iv) hospitalización previa por insuficiencia cardiaca en los últimos 12 meses,
v) un inhibidor de la ACE estable o ARB a dosis ≥ enalapril 10 mg diarios + betabloqueador (salvo contraindicación o intolerancia) + antagonista de la aldosterona (según indicación),
vi) tensión arterial sistólica ≥ 95 mm Hg,
vii) eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 $m^2$ y
viii) K sérico ≤ 5,4 mEq/L.

**[0045]** En una realización, el paciente tiene insuficiencia cardíaca clasificada como clase II, III o IV de la NYHA y tiene disfunción sistólica. En otra realización, el paciente tiene insuficiencia cardíaca clasificada como clase II de la NYHA. En otra realización, el paciente padece insuficiencia cardíaca clasificada como clase II de la NYHA con disfunción sistólica y tiene una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) reducida ≤35%.

**[0046]** En una realización, la presente invención proporciona que la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) o de la combinación es eficaz para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de hospitalización cardiovascular, preferiblemente en la que la hospitalización cardiovascular es hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte súbita resucitada, en particular hospitalización por insuficiencia cardíaca, más particularmente primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.En otra realización, la presente invención proporciona que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación es eficaz para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular.

**[0047]** En otra realización, la mortalidad es una muerte súbita.

**[0048]** En otra realización, se ha demostrado que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación reduce la tasa de muerte cardiovascular, o reduce la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca, o reduce la tasa de muerte cardiovascular y la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

**[0049]** La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-

1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696) ha demostrado reducir la tasa de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardiaca o de una combinación de ambas.

**[0050]** Se ha demostrado que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación reduce la tasa de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica clasificada como clase II, III o IV de la NYHA con disfunción sistólica, preferiblemente en los que el paciente también tiene una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤35%.

**[0051]** Se ha demostrado que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación reduce la tasa de mortalidad por todas las causas.

**[0052]** En otra realización, el paciente recibe un tratamiento de base con una dosis estable de un betabloqueador, un antagonista de la aldosterona y/o un diurético.

**[0053]** En una realización de la misma, el paciente recibe un tratamiento de base con una dosis estable de un betabloqueador y opcionalmente un antagonista de la aldosterona.

**[0054]** En una realización, el paciente recibe un tratamiento de base con una dosis estable de un betabloqueador.

**[0055]** La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación también es eficaz para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de fibrilación auricular de nueva aparición.

**[0056]** La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación también es eficaz para prevenir o ralentizar la disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR).

**[0057]** La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación también reduce la presión arterial del paciente.

**[0058]** La presente invención también proporciona que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación es más eficaz para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalización por insuficiencia cardiaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, en comparación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la ACE.

**[0059]** En una realización, este inhibidor de la ACE es enalapril, en particular enalapril administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg cada una.

**[0060]** En una realización, el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación es al menos un 10% más eficaz con respecto a la prevención o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalización por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la ACE, en particular enalapril como se ha definido anteriormente.

**[0061]** En otra realización, el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación es al menos un 15% más eficaz con respecto a la prevención o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalización por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la ACE, en particular enalapril como se ha definido anteriormente.

**[0062]** Según un aspecto de la presente invención, el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación es superior al enalapril para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0063]** El medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida es al menos un 10%, preferiblemente al menos un 15% más eficaz que un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril para reducir la tasa de muerte cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

**[0064]** El medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida es estadísticamente superior a un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril en la reducción de la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

**[0065]** En una realización de la misma, la superioridad estadística se expresa como una tasa de reducción del riesgo del 20%.

**[0066]** El medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida muestra una reducción del riesgo de al menos un 20% en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril con respecto a la tasa de muerte cardiovascular.

**[0067]** El medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida muestra una reducción del riesgo de al menos un 20% en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril en la reducción de la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, más particularmente con respecto a la tasa de primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

**[0068]** Según otro aspecto de la invención, el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación definida en el presente documento muestra una reducción del riesgo de al menos un 15% en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril en la reducción de la tasa de mortalidad por todas las causas.

**[0069]** Se ha demostrado que el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida mejora la clase NYHA de más pacientes que toman el medicamento que de pacientes que toman un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril.

**[0070]** Se ha demostrado que el medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación definida en el presente documento en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril produce al menos uno de los siguientes efectos:

una mayor disminución de los niveles de NTproBNP
una elevación constante de los niveles de cGMP, y
una mayor reducción de los niveles de troponina.

**[0071]** El medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o de la combinación aquí definida, en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril, mostró un efecto reductor de la presión arterial más potente.

**[0072]** En otra realización de la presente invención se utiliza el compuesto de fórmula (I).

**[0073]** En otra realización de la misma, el compuesto de fórmula (I) es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

**[0074]** En otra realización de la presente invención se administra una dosis global diaria de LCZ696 de 50 mg a 400 mg, tomada en una o más tomas separadas. En una realización, LCZ696 se administra dos veces al día con una dosis de 50 mg, 100 mg o 200 mg.

**[0075]** En otra realización de la invención, se administra al paciente por vía oral la combinación definida en el presente documento en dos tomas separadas al día, cada una de las cuales comprende 103 mg de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 97 mg de sacubitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis unitaria.

**[0076]** Todas las realizaciones antes mencionadas se aplican al medicamento según la presente invención.

**[0077]** Algunos de estos aspectos se describen con más detalle a continuación, pero esta descripción no debe interpretarse como limitativa.

Composición farmacéutica para uso

**[0078]** Una composición farmacéutica que comprende

a) el compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \bullet x\, H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en forma aniónica;

$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

puede utilizarse para prevenir o retrasar la aparición de mortalidad cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0079]** Dicha composición farmacéutica, tal como se define en el presente documento, puede utilizarse para reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o la hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0080]** Dicha composición farmacéutica, tal como se define en el presente documento, puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en un paciente con disfunción sistólica, en el que se ha demostrado que el medicamento reduce la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0081]** Dicha composición farmacéutica, tal como se define en el presente documento, puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en un paciente con disfunción sistólica, en el que se ha demostrado que el medicamento reduce la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica en comparación con el enalapril.

**[0082]** En todas las realizaciones anteriores, en un aspecto preferido de las mismas, el paciente tiene insuficiencia cardíaca crónica clasificada como clase II, III o IV de la NYHA. En otra realización de la misma, el paciente también tiene una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤35%.

**[0083]** Se ha demostrado que la composición farmacéutica reduce la tasa de mortalidad por todas las causas.

**[0084]** En otra realización de la misma, existe una tasa de reducción del riesgo de al menos un 20% en comparación con el enalapril.

**[0085]** En una realización, la composición farmacéutica mencionada anteriormente comprende además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

**[0086]** En una realización, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), que es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

Compuesto o combinación de uso

**[0087]** En otro aspecto,

a) el compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\, H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprenda una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

puede utilizarse para prevenir o retrasar la aparición de mortalidad cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0088]** En otra realización,

a) el compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprenda una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

puede utilizarse para reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0089]** En otra realización,

a) el compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprenda una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en un paciente con disfunción sistólica, en el que el medicamento ha demostrado reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

**[0090]** En otra realización,

a) el compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \cdot x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;
Na es un ión sódico;

y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o

b) una combinación que comprenda una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en un paciente con disfunción sistólica, en el que el medicamento ha demostrado reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con disfunción sistólica en comparación con el enalapril.

**[0091]** En cualquiera de las realizaciones anteriores dirigidas a (a) el compuesto de la fórmula (I) o (b) la combinación que comprende valsartán y sacubitrilo, tal como se ha definido anteriormente para su uso, podrían aplicarse las siguientes realizaciones adicionales:

el paciente padece insuficiencia cardiaca crónica clasificada como clase II, III o IV de la NYHA,

el paciente también tiene una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤35%,

se ha demostrado que el compuesto o la combinación reducen la tasa de mortalidad por todas las causas,

existe una tasa de reducción del riesgo de al menos un 20% en comparación con el enalapril.

**[0092]** En cualquiera de las formas de realización anteriores, el compuesto de la fórmula (I) es una forma de realización preferida; en particular, el compuesto de la fórmula (I) que es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

**[0093]** Por consiguiente, en un aspecto, el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado puede utilizarse para la prevención o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular y/o de hospitalizaciones cardiovasculares en un paciente con insuficiencia cardíaca sistólica crónica. En otro aspecto, el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado puede utilizarse para reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica.

**[0094]** En otro aspecto, el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado puede utilizarse para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en un paciente con disfunción sistólica, en el que el medicamento ha demostrado reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardiaca, en particular en comparación con el enalapril.

**[0095]** En otro aspecto, el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado puede utilizarse para reducir la tasa de muerte cardiovascular y/o de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica en comparación con el enalapril.

**[0096]** En una realización de los aspectos anteriores, el paciente tiene insuficiencia cardíaca crónica clasificada como clase II, III o IV de la NYHA. En otra realización de la misma, el paciente también tiene una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤35%.

**[0097]** Se ha demostrado que el compuesto reduce la tasa de mortalidad por todas las causas.

**[0098]** El compuesto ha mostrado una reducción del riesgo de al menos un 20% en comparación con un medicamento que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de enalapril con respecto a la tasa de muerte cardiovascular.

Compuestos y combinaciones y composiciones farmacéuticas para su uso según la invención

**[0099]** Los compuestos utilizados en las realizaciones mencionadas son

a) un compuesto de fórmula (I)

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \bullet x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3, preferentemente 1, 2 ó 3; y
x es de 0 a 3, preferentemente 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3;

o

b) una combinación que comprenda una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) de sacubitril o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0100]** En una realización, y es 3 y x es 2,5.

**[0101]** En otra realización, y es 3 y x es 0,5.

**[0102]** Sacubitril es la INN del éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico, también denominado éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico. Se trata de un profármaco del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionil amino)-2-metil-pentanoico.

**[0103]** En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696).

**[0104]** En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) está presente en forma cristalina.

**[0105]** En otra realización, la combinación comprende una relación molar de 1:1

(i) de valsartán; y
(ii) de sacubitrilo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como la sal sódica o cálcica.

**[0106]** En una realización preferida, una composición farmacéutica puede utilizarse en la prevención o el retraso del tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular, y/o de hospitalizaciones cardiovasculares, en particular hospitalización por insuficiencia cardíaca, en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida en un paciente como se describe en el presente documento, la composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (Compuesto LCZ696). Tales compuestos y composiciones farmacéuticas se han divulgado previamente en los documentos WO2007/056546 y WO 2009/061713.

**[0107]** En otra realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696) y administrar conjuntamente al paciente el profármaco inhibidor de la NEP sacubitril y el bloqueador del receptor de la angiotensina valsartán.

**[0108]** Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o de una combinación de valsartán y sacubitrilo como se ha definido anteriormente o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Cada dosis unitaria puede contener la dosis diaria o puede contener una fracción de la dosis diaria, como la mitad o un tercio de la dosis.

**[0109]** En una realización, la composición farmacéutica comprende el profármaco inhibidor de la NEP sacubitril, a saber, éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico, también denominado éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el bloqueador de los receptores de angiotensina valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estas combinaciones se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO 2003/059345.

**[0110]** En una realización, la composición farmacéutica comprende el profármaco inhibidor de la NEP sacubitril, a saber, éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico, también denominado éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el bloqueador de los receptores de angiotensina valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una relación molar de 1:1.

(i) Valsartán o (S)-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo que puede adquirirse en fuentes comerciales o puede prepararse según métodos conocidos, como los descritos en la Patente de EE.UU. N.º 5.399.578 y EP 0443983. El valsartán puede utilizarse en su forma ácida libre, así como en cualquier forma salina adecuada. Dependiendo de las circunstancias, pueden emplearse ésteres u otros derivados de la agrupación carboxílica, así como sales y derivados de la agrupación tetrazol.

(ii) sacubitril, a saber, éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metilpentanoico, también denominado éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-(p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, puede prepararse por métodos conocidos como los descritos en la Patente de EE. UU. N.º 5,217,996.

**[0111]** Cualquiera de los compuestos puede mezclarse con valsartán para preparar compuestos de la fórmula (i)/(ii).

**[0112]** El principio activo correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también puede utilizarse en forma de hidrato o incluir otros disolventes utilizados para la cristalización.

**[0113]** Preferiblemente, el compuesto (I) o LCZ696, o los compuestos (i)/(ii) son sustancialmente puros o se encuentran en una forma sustancialmente pura. Tal como se utiliza aquí, "sustancialmente puro" se refiere a una pureza de al menos un 90%, más preferiblemente de al menos un 95% y más preferiblemente de al menos un 98%.

**[0114]** También se prefiere que el compuesto (I) o L, o los compuestos (i)/(ii) sean sólidos o una forma sólida o estado sólido. El sólido, forma sólida o estado sólido puede ser cristalino, parcialmente cristalino, amorfo o polimorfo, preferentemente en forma cristalina.

**[0115]** Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de una manera conocida per se y son las adecuadas para la administración enteral, como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluido el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto farmacológicamente activo, solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral.

**[0116]** Los preparados farmacéuticos contienen, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 100%, p. ej., el 80% o el 90%, o desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 60%, del principio activo. Los términos "aproximadamente" o "aproximadamente", tal como se utilizan aquí en cada caso, tendrán el significado de dentro del 10%, más preferiblemente dentro del 5%, de un valor o rango dado.

**[0117]** Los preparados farmacéuticos para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, los que se presentan en formas de dosis unitarias, como comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, cápsulas, barras, sobres, gránulos, jarabes, suspensiones acuosas u oleosas o supositorios y, además, ampollas. Éstos se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento de azúcar, disolución o liofilización. Así, los preparados farmacéuticos para uso oral pueden obtenerse combinando el principio activo con portadores sólidos, granulando si se desea una mezcla obtenida, y procesando la mezcla o los gránulos, si se desea o es necesario, tras añadir excipientes adecuados para dar comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar.

**[0118]** Los comprimidos pueden formarse a partir del compuesto activo con cargas, por ejemplo fosfato de calcio; agentes desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio; aglutinantes, por ejemplo celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona y otros ingredientes opcionales conocidos en la técnica para permitir el comprimido de la mezcla por métodos conocidos. Del mismo modo, pueden prepararse cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda, que contengan el compuesto activo con o sin excipientes añadidos, mediante métodos conocidos. El contenido de la cápsula puede formularse mediante métodos conocidos para conseguir una liberación sostenida del compuesto activo.

**[0119]** Otras formas de dosificación para administración oral incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas que contienen el compuesto activo en un medio acuoso en presencia de un agente de suspensión no tóxico, como la carboximetilcelulosa sódica, y suspensiones oleosas que contienen los compuestos activos en un aceite vegetal adecuado, por ejemplo aceite de arachis.

**[0120]** El compuesto activo puede formularse en gránulos con o sin excipientes adicionales. Los gránulos pueden ser ingeridos directamente por el paciente o pueden añadirse a un portador líquido adecuado (por ejemplo, agua) antes de la ingestión. Los gránulos pueden contener desintegrantes, por ejemplo, un par efervescente formado por un ácido y una sal de carbonato o bicarbonato para facilitar la dispersión en el medio líquido.

**[0121]** La dosis del ingrediente activo de la composición variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la afección a tratar y con el compuesto particular de la composición y su vía de administración. También variará en función de la edad, el peso y la respuesta de cada paciente.

**[0122]** En las realizaciones en las que la composición farmacéutica comprende [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-

etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado (LCZ696) en las composiciones farmacéuticas, la dosis unitaria de los agentes terapéuticos sacubitril y valsartán juntos estará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, como de 40 mg a 400 mg (p. ej., 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg) al día. También pueden administrarse dosis más bajas, por ejemplo de 0,5 a 100 mg; de 0,5 a 50 mg; o de 0,5 a 20 mg al día. Como nota explicativa, una dosis unitaria de 100 mg de LCZ696 que aporta 100 mg de los dos agentes sacubitril y valsartán corresponde a 113,1 mg de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato] de trisodio hemipentahidratado. Por consiguiente, una dosis unitaria de 200 mg requiere 226,2 mg, y una dosis unitaria de 400 mg requiere 452,4 mg de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidratado trisódico.

**[0123]** Las dosis de la suma de los compuestos individuales (i)/(ii) en la combinación de la composición farmacéutica estarán en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, tales como 40 mg a 400 mg e incluyen pero no se limitan a 5 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg y 1000 mg. Tales dosificaciones para los compuestos (i)/(ii) pueden considerarse cantidades terapéuticamente eficaces o concentraciones de dosificación. Las relaciones para la cantidad de cada compuesto en la composición farmacéutica están preferiblemente en la relación molar de aproximadamente 1:1 para lograr una protección renal óptima mientras se siguen proporcionando beneficios cardiovasculares. En realizaciones preferidas, las dosis de los compuestos individuales (i)/(ii) corresponden a las mismas cantidades moleculares que en una composición farmacéutica que comprende una dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg de LCZ696. Por ejemplo, una dosis de 200 mg de LCZ696 corresponde aproximadamente a 103 mg de valsartán y 97 mg de sacubitrilo.

**[0124]** Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula(I) (como el compuesto LCZ696), o los compuestos (i)/(ii) pueden administrarse cualquier número de veces al día, es decir, una vez al día (q.d.), dos veces (b.i.d.), tres veces, cuatro veces, etc. en una formación de liberación inmediata o con menos frecuencia como una formación de liberación prolongada o sostenida. Preferiblemente, la composición farmacéutica se administra dos veces al día (b.i.d.). Las dosis correspondientes pueden tomarse, por ejemplo, por la mañana, al mediodía o por la noche.

**[0125]** El siguiente ejemplo es ilustrativo, pero no sirve para limitar el alcance de la invención aquí descrita.

**Ejemplo 1:**

**[0126]** Un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado activamente, de dos brazos y basado en eventos, que compara la eficacia y la seguridad a largo plazo de enalapril y LCZ696 sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática crónica y fracción de eyección reducida (HF-REF) [PARADIGM-HF].

LCZ696:

**[0127]** LCZ696 se refiere al complejo supramolecular [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidratado trisódico. Este compuesto y sus composiciones farmacéuticas se han divulgado previamente en los documentos WO2007/056546 y WO 2009/061713.

**[0128]** El LCZ696 es un inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina de primera clase que comprende las moléculas del inhibidor de la NEP (endopeptidasa neutra EC 3.4.24.11), el profármaco sacubitril (INN, también conocido como AHU377 y éster etílico del ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico) y el bloqueador de los receptores de angiotensina valsartán como un único compuesto. El sacubitril se metaboliza por escisión enzimática a LBQ657 (ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-(2R)-metilbutanoico), el inhibidor activo de la endopeptidasa neutra, que es la principal enzima responsable de la degradación de los péptidos natriuréticos auriculares.

Enalapril

**[0129]** El inhibidor de la ACE Enalapril o el ácido (2S)-1-[(2S)-2-{[(2S)-1-etoxi-1-oxo-4-fenilbutan-2-il]amino}propanoyl]-pirrolidina-2-carboxílico pueden adquirirse de fuentes comerciales o pueden prepararse según métodos conocidos.

Objetivo y métodos:

**[0130]** Son elegibles los pacientes con HF crónica, síntomas de clase funcional II-IV de la NYHA, un nivel plasmático elevado de péptido natriurético tipo B (BNP) o NT-proBNP e, inicialmente, una fracción de eyección ventricular izquierda ≤40% (modificada posteriormente a ≤35%). Los pacientes inician un periodo ciego único de prueba con enalapril (titulado a 10 mg bid) que, en función de la tolerabilidad, va seguido de un periodo de prueba con LCZ696 (100 mg titulados a 200 mg bid). A continuación, los pacientes que toleran ambos fármacos a la dosis objetivo, son aleatorizados 1:1 a enalapril 10 mg bid o LCZ696 200 mg bid. El resultado primario es la combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por HF, aunque el ensayo tiene capacidad para detectar una reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular del 15% con LCZ696, en comparación con enalapril. Las medidas de resultado secundarias son el cambio en la puntuación del

resumen clínico del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) a los 8 meses, el cambio en la función renal y el tiempo transcurrido hasta la mortalidad por todas las causas.

Diseño detallado del estudio y procedimientos

DISEÑO Y MÉTODOS DEL ENSAYO

**[0131]** PARADIGM-HF es un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado activamente, de dos brazos y basado en eventos, que compara la eficacia y seguridad a largo plazo de enalapril y LCZ696 en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática crónica y fracción de eyección reducida (HF-REF). El ensayo fue diseñado por los miembros académicos del Comité Ejecutivo (CE) en colaboración con personal de Novartis.

Pacientes

**[0132]** Criterios de entrada: 1) edad igual o superior a 18 años y capaz de dar su consentimiento informado por escrito 2) clase funcional II - IV de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA), 3) fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) ≤ 35% (inicialmente era ≤ 40%, pero se cambió en una modificación del protocolo de fecha 15 de diciembre de 2010), 4) péptido natriurético tipo B (BNP) plasmático ≥ 150 pg/ml (o N-terminal [NT]-proBNP ≥ 600 pg/ml) en la visita de cribado o un BNP ≥ 100 pg/mL (o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) y una hospitalización por HF en los últimos 12 meses, 5) tratamiento con una dosis estable de un inhibidor de la ACE o un ARB equivalente a enalapril 10 mg/día durante al menos 4 semanas antes de la visita de cribado, 6) tratamiento con una dosis estable de un β-bloqueador durante al menos 4 semanas antes de la visita 1, a menos que esté contraindicado o no se tolere. Aunque no era obligatorio, el protocolo especificaba que también debía considerarse un antagonista de la aldosterona en todos los pacientes, teniendo en cuenta la función renal, el potasio sérico y la tolerabilidad. Si se administra, la dosis de antagonista de la aldosterona debe ser estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de cribado.

**[0133]** Los criterios de exclusión clave incluyen:

1. Antecedentes de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los fármacos del estudio, fármacos de clases químicas similares, inhibidores de la ACE (ACEI), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) o inhibidores de la neprilisina, así como contraindicaciones conocidas o sospechadas a los fármacos del estudio.
2. Antecedentes de intolerancia a las dosis recomendadas de ACEI o ARB.
3. Antecedentes conocidos de angioedema.
4. Necesidad de tratamiento con ACEI y ARB.
5. Insuficiencia cardiaca aguda descompensada actual (exacerbación de insuficiencia cardiaca crónica manifestada por signos y síntomas que pueden requerir terapia intravenosa).
6. Hipotensión sintomática y/o una presión arterial sistólica (SBP) < 100 mmHg en la Visita 1 (cribado) o < 95 mmHg en la Visita 3 o en la Visita 5 (aleatorización).
7. GFR estimada (eGFR) < 30 ml/min/1,73 $m^2$ en la Visita 1 (cribado), la Visita 3 (final de la fase de prueba de enalapril) o la Visita 5 (final de la fase de prueba y aleatorización de LCZ696) o > 35% de disminución de la eGFR entre la Visita 1 y la Visita 3 o entre la Visita 1 y la Visita 5.
8. Potasio sérico > 5,2 mmol/L en la Visita 1 (cribado) o > 5,4 mmol/L en la Visita 3 o en la Visita 5 (aleatorización).
9. Síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, cirugía cardiaca, carotídea u otra cirugía CV mayor, intervención coronaria percutánea o angioplastia carotídea en los 3 meses anteriores a la Visita 1.
10. Enfermedad arterial coronaria o carotídea que probablemente requiera intervención quirúrgica o percutánea en los 6 meses posteriores a la Visita 1.
11. Implantación de un dispositivo de terapia de resincronización cardiaca (CRT) en los 3 meses anteriores a la Visita 1 o intención de implantar un CRT.
12. Antecedentes de trasplante cardíaco o en lista de trasplante o con dispositivo de asistencia ventricular izquierda.
13. Antecedentes de enfermedad pulmonar grave.
14. Diagnóstico de miocardiopatía periparto o inducida por quimioterapia en los 12 meses anteriores a la Visita 1.
15. Arritmia ventricular no tratada documentada con episodios sincopales en los 3 meses anteriores a la Visita 1.
16. Bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos.
17. Presencia de valvulopatía mitral y/o aórtica hemodinámicamente significativa, excepto regurgitación mitral secundaria a dilatación ventricular izquierda.
18. Presencia de otras lesiones obstructivas hemodinámicamente significativas del tracto de salida del ventrículo izquierdo, incluida la estenosis aórtica y subaórtica.
19. Cualquier condición quirúrgica o médica que pueda alterar significativamente la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos del estudio, incluyendo pero no limitado a cualquiera de los siguientes:

Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal activa durante los 12 meses anteriores a la Visita 1.
Úlceras duodenales o gástricas activas durante los 3 meses anteriores a la Visita 1.
Evidencia de enfermedad hepática determinada por uno de los siguientes factores: valores de aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad en la visita 1, antecedentes de encefalopatía hepática, antecedentes de varices esofágicas o antecedentes de derivación porto-cava.
Tratamiento actual con colestiramina o resinas de colestipol.

20. Presencia de cualquier otra enfermedad con una esperanza de vida < 5 años.

DISEÑO DEL ESTUDIO

**[0134]** El estudio consta de cuatro fases: 1) cribado, 2) prueba a ciegas de enalapril, 3) y prueba a ciegas de LCZ696, y 4) tratamiento aleatorizado a doble ciego.

Cribado (Visita 1)

**[0135]** En la visita de cribado, se evaluó la elegibilidad del paciente según los criterios de inclusión/exclusión. Se aceptó cualquier medición local de la LVEF ≤35%, realizada en los últimos 6 meses, siempre que no hubiera ninguna medición posterior de la LVEF por encima del 35%. La elegibilidad del BNP (y NT-proBNP), el potasio sérico y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se midieron en un laboratorio central.

Periodo de Prueba Activo de Enalapril (Visita 2)

**[0136]** En la Visita 2, la mayoría de los pacientes elegibles comenzaron dos semanas de tratamiento simple ciego con enalapril 10 mg bid. Se permitió una dosis inferior de enalapril (5 mg bid) a los pacientes tratados actualmente con un ARB y a los que tomaban una dosis baja del inhibidor de la ACE si el investigador temía que el cambio directo a enalapril 10 mg bid pudiera no ser tolerado (p. ej., por hipotensión, disfunción renal y/o hiperpotasemia). Estos pacientes pasaron a enalapril 10 mg bid al cabo de 1-2 semanas. Los pacientes que toleraban enalapril 10 mg bid fueron elegibles para la visita 3.

Periodo de Prueba Activo de LCZ696 (Visitas 3 y 4)

**[0137]** En la visita 3, los pacientes iniciaron el tratamiento ciego simple con LCZ696 100 mg bid. Tras 1-2 semanas, la dosis se incrementó a 200 mg bid, durante otras 2-4 semanas.

**[0138]** Se continuó con otra medicación para la insuficiencia cardiaca (excepto un inhibidor de la ACE o un ARB) durante los periodos de prueba.

Aleatorización a tratamiento doble ciego (Visita 5)

**[0139]** Los pacientes que toleraban tanto enalapril 10 mg bid como LCZ696 200 mg bid, fueron aleatorizados en una relación 1:1 a un tratamiento doble ciego con enalapril 10 mg bid o LCZ696 200 mg bid. Las visitas del estudio tienen lugar cada 2 a 8 semanas durante los primeros 4 meses del periodo doble ciego y cada 4 meses a partir de entonces (con visitas adicionales no programadas, a discreción del investigador).

**[0140]** Hubo dos breves períodos de lavado durante los períodos de prueba para minimizar el riesgo potencial de angioedema debido a la superposición de la inhibición de la ACE y la inhibición de la NEP en la Visita 3 y la Visita 5: (i) el enalapril se suspendió un día antes de comenzar con el LCZ-696 en la Visita 3 y (ii) el LCZ696 se suspendió un día antes de comenzar con el fármaco del estudio aleatorizado en la Visita 5.

Control de la seguridad y tolerabilidad durante el periodo doble ciego

**[0141]** En cada visita del estudio se evalúa a los pacientes para detectar hiperpotasemia, hipotensión sintomática, aumento de la creatinina sérica, angioedema y otros EA y EA graves. Los pacientes que ya no toleren la dosis objetivo del fármaco del estudio pueden ser reducidos a la dosis más baja a discreción del investigador (después de considerar si se puede interrumpir cualquier otro tratamiento relevante no modificador de la enfermedad, por ejemplo, un bloqueador de los canales de calcio o de los alfa-adrenoceptores en un paciente hipotenso). La dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad de base, como los β-bloqueadores, no debe reducirse para facilitar el mantenimiento del fármaco del estudio. Se debe intentar por todos los medios reintentar la administración del fármaco de estudio al mayor número de pacientes posible.

Recogida y adjudicación de posibles angioedemas

**[0142]** Los casos potenciales de angioedema se identifican de dos maneras: (1) notificación proactiva de cualquier acontecimiento que se parezca a un angioedema por parte de los investigadores del centro, y (2) supervisión rutinaria de la seguridad por parte del promotor para detectar signos o síntomas que sugieran un posible angioedema. Todos los casos identificados se someten a un comité independiente de adjudicación de angioedemas para que adopte una decisión definitiva.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales

**[0143]** El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de LCZ696 200 mg bid en comparación con enalapril 10 mg bid, además del tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca, en el retraso del tiempo hasta la primera aparición de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Objetivos secundarios

**[0144]** Probar si el LCZ696, comparado con el enalapril, es superior:

en la mejora de la puntuación del resumen clínico del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) a los 8 meses.
en retrasar el tiempo hasta la mortalidad por todas las causas.
en retrasar el tiempo hasta la primera aparición de: i) un descenso del 50% en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) en relación con el valor basal (es decir, Visita 5), ii) un descenso >30 mL/min/1,73 m2 en la eGFR en relación con el valor basal, o iii) alcanzar la fase terminal de la enfermedad renal.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

**[0145]** La tasa de eventos anual estimada para el criterio de valoración principal en el brazo de control (enalapril) de PARADIGM-HF se basó en el Candesartan en la insuficiencia cardiaca: Ensayo añadido de Evaluación de la Reducción de la Mortalidad y la Morbilidad (CHARM) en el que la tasa anual de eventos para el mismo compuesto fue del 16,6% en el grupo placebo (y del 14,1% en el grupo candesartán). Dado que en PARADIGM-HF se trata a los pacientes con una dosis más alta de inhibidor de la ACE (o equivalente a LCZ696) y que se esperaba que una mayor proporción recibiera un betabloqueador y un antagonista mineralocorticoide, para el cálculo del tamaño de la muestra se eligió una tasa de eventos anuales esperados más conservadora del 14,5%. La tasa de mortalidad CV anual del 7% se estimó a partir del ensayo CHARM añadido de forma similar. También previmos que el requisito de un nivel elevado de BNP o NT proBNP en el momento de la inscripción garantizaría una tasa de eventos adecuada.

**[0146]** El tamaño de la muestra se basa en la mortalidad CV (aunque el ensayo continuará hasta que el número requerido de pacientes haya experimentado muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca - ver más abajo). Se requiere un total de 1.229 muertes CV para obtener una potencia del 80% que permita detectar una reducción del riesgo relativo del 15% en el grupo LCZ696, en comparación con el grupo enalapril. Se requiere un total de aproximadamente 8000 pacientes para acumular este número de eventos, asumiendo una tasa de mortalidad CV anual del 7% en el grupo de enalapril, con un seguimiento medio de aproximadamente 34 meses.

**[0147]** Asumiendo una tasa anual de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardiaca en el grupo de enalapril del 14,5%, y el mismo tamaño de muestra y periodo de seguimiento, se espera que al menos 2.410 pacientes experimenten un evento primario. Esto significa que PARADIGM-HF debería tener una potencia superior al 97% para detectar una reducción del riesgo relativo del 15% en este compuesto.

**[0148]** Se elaborará un plan de análisis estadístico final antes de finalizar el estudio y desenmascarar el tratamiento.

DURACIÓN DEL ESTUDIO, ANÁLISIS INTERMEDIOS Y FINALIZACIÓN ANTICIPADA

**[0149]** Como PARADIGM-HF es un ensayo dirigido por eventos, todos los pacientes aleatorizados permanecerán en el ensayo hasta que 2410 pacientes hayan experimentado una muerte CV o una hospitalización por insuficiencia cardíaca, a menos que el DMC recomiende que el estudio se detenga antes por razones de eficacia o seguridad. La duración total del ensayo dependerá de la duración del periodo de reclutamiento de pacientes y del tiempo necesario para acumular el número preespecificado de pacientes con un evento primario. Actualmente, están previstos tres análisis provisionales de eficacia cuando se hayan producido aproximadamente un tercio, la mitad y dos tercios de los acontecimientos primarios. El nivel de significación unilateral de $\alpha$ que se utilizará para el análisis final se ajustará para los análisis provisionales de eficacia a fin de controlar el error general de tipo I al 2,5% (unilateral). También se realizará un análisis de futilidad en cada uno de estos análisis intermedios, lo que permitirá la finalización anticipada del ensayo por falta de eficacia.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

**[0150]** En vista de la exposición limitada de los pacientes con HF a LCZ696 antes del inicio de PARADIGM-HF, el DMC realizó una evaluación de seguridad después de que los primeros 100, 300 y 600 pacientes completaran el período de prueba y el número de pacientes expuestos al fármaco del estudio también se limitó a 600 hasta que el DMC hubiera evaluado la seguridad en los primeros 200 pacientes que completaran 4 semanas de tratamiento doble ciego. Así pues, este estudio empleó un diseño sin fisuras, incorporando la "fase II" a un ensayo de resultados de "fase III", como se considera más adelante en la Discusión. Dos veces al año están previstas nuevas evaluaciones provisionales de seguridad.

Ejemplo

**[0151]** El diseño y los procedimientos detallados del estudio pueden consultarse en www.clinicaltrials.gov, número de estudio NCT01035255, y según lo publicado en *The European Journal of Heart Failure* por McMurray et al (18 de abril de 2013) titulado "Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)".

**RESULTADOS**

RESUMEN:

**[0152]** El ensayo se interrumpió prematuramente, de acuerdo con las normas preespecificadas, tras una mediana de seguimiento de 27 meses. El resultado primario se produjo en 914 (21,8%) de los pacientes del grupo LCZ696 en comparación con 1117 (26,5%) del grupo enalapril (indice de riesgo 0,80; intervalo de confianza [CI] del 95%, 0,73-0,87; P<0,0001). Un total de 711 (17,0%) de los pacientes que recibieron LCZ696 y 835 (19,8%) que recibieron enalapril murieron por cualquier causa (indice de riesgo 0,84; 95% CI, 0,76-0,93; P<0,001); de ellos, 558 (13,3%) y 693 (16,5%), respectivamente, murieron por causas cardiovasculares (indice de riesgo 0,80; 95% CI, 0,71-0,89; P<0,0001). El LCZ696 también redujo la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 21% (P<0,001) y mejoró los síntomas y las limitaciones físicas de la insuficiencia cardíaca (P=0,001) más que el enalapril. El grupo LCZ696 presentó más hipotensión y angioedema no grave, pero menos insuficiencia renal, hiperpotasemia y tos que el grupo enalapril.

DETALLES

**Pacientes del estudio**

**[0153]** Desde el 8 de diciembre de 2009 hasta el 17 de enero de 2013, 10 521 pacientes de 1043 centros de 47 países entraron en el periodo de prueba, de los cuales 2079 pacientes no cumplían los criterios de aleatorización y 43 pacientes fueron aleatorizados erróneamente o se inscribieron en centros que se cerraron debido a infracciones graves de las Buenas Prácticas Clínicas y se omitieron prospectivamente (antes de la finalización de los ensayos) de todos los análisis; en consecuencia, 4187 fueron asignados aleatoriamente a LCZ696 y 4212 a enalapril para el análisis por intención de tratar (Figura 1). Los grupos estaban equilibrados con respecto a las características basales; los pacientes estaban bien tratados con el tratamiento farmacológico recomendado para la insuficiencia cardiaca crónica (Tabla 1).

**Tabla 1. Características basales de los pacientes según el grupo de estudio*.**

| | **LCZ696 (n=4187)** | **Enalapril (n=4212)** |
|---|---|---|
| **Edad (años)** | 63,8 ± 11,5 | 63,8 ± 11,3 |
| **Sexo femenino (%)** | 879 (21,0) | 953 (22,6) |
| **Raza** | | |
| Caucasiana | 2763 (66,0%) | 2781 (66,0%) |
| Negra | 213 (5,1%) | 215 (5,1%) |
| Asiática | 759 (18,1%) | 750 (17,8%) |
| Otras | 452 (10,8%) | 466 (11,1%) |
| **Región** | | |
| Norteamérica | 310 (7,4%) | 292 (6,9%) |
| América Latina | 713 (17,0%) | 720 (17,1%) |
| Europa Occidental | 1026 (24,5%) | 1025 (24,3%) |
| Europa Central | 1393 (33,3%) | 1433 (34,0%) |
| Asia/Pacífico | 745 (17,8%) | 742 (17,6%) |
| **Causa de insuficiencia cardiaca** | | |
| Cardiomiopatía isquémica | 2506 (59,9%) | 2530 (60,1%) |
| Cardiomiopatía no isquémica | 1681 (40,1%) | 1682 (39,9%) |
| **Tiempo desde el diagnóstico de insuficiencia cardiaca** | | |
| Menos de 1 año | 1275 (30,5%) | 1248 (29,6%) |
| 1-5 años | 1621 (38,7%) | 1611 (38,2%) |
| Más de 5 años | 1291 (30,8%) | 1353 (32,1%) |
| **Fracción de eyección LV (%)** | 29,6 ± 6,1 | 29,4 ± 6,3 |
| Menos de o igual a 35% | 3715 (88,7%) | 3722 (88,4%) |
| Más de 35% | 472 (11,3%) | 489 (11,6%) |
| **Clase funcional NYHA** | | |
| Clase I | 180 (4,3%) | 209 (5,0%) |
| Clase II | 2998 (71,6%) | 2921 (69,4%) |
| Clase III | 969 (23,1%) | 1049 (24,9%) |
| Clase IV | 33 (0,8%) | 27 (0,6%) |
| Desaparecido | 7 (0,2%) | 6 (0,1%) |
| **Medidas fisiológicas** | | |
| Presión arterial sistólica (mm de Hg) | 122 ± 15 | 121 ± 15 |
| Presión arterial diastólica (mm de Hg) | 74 ± 10 | 74 ± 10 |
| Frecuencia cardiaca (latidos/min) | 72 ± 12 | 73 ± 12 |
| **Índice de masa corporal ($kg/m^2$) ‡** | 28,1 ± 5,5 | 28,2 ± 5,5 |
| **Medidas de laboratorio** | | |
| Péptido natriurético de tipo pro B N-terminal (pg/ml) | 1631 (885-3154) | 1594 (886-3305) |
| Péptido natriurético de tipo B (pg/ml) | 255 (155-474) | 251 (153-465) |
| Potasio sérico (mmol/l) | 4,5 ± 0,4 | 4,5 ± 0,4 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 1,13 ± 0,3 | 1,12 ± 0,3 |
| GFR estimado ($ml/min/1,73m^2$) | 68 ± 20 | 68 ± 20 |
| **Historial médico** | | |
| Hipertensión | 2969 (71%) | 2971 (71%) |
| Diabetes | 1451 (35%) | 1456 (35%) |
| Fibrilación auricular | 1517 (36,2%) | 1574 (37,4%) |
| Hospitalización por insuficiencia cardiaca | 2607 (62,3%) | 2667 (63,3%) |

(continuación)

| | LCZ696 (n=4187) | Enalapril (n=4212) |
|---|---|---|
| Infarto de miocardio | 1818 (43,4%) | 1816 (43,1%) |
| Apoplejía | 355 (8,5%) | 370 (8,8%) |
| Cirugía de bypás de la arteria coronaria | 686 (16,4%) | 617 (14,6%) |
| Intervención coronaria percutánea | 901 (21,5%) | 900 (21,4%) |
| **Uso previo al ensayo del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador del receptor de angiotensina** | | |
| Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina | 3266 (78,0%) | 3266 (77,5%) |
| Bloqueador del receptor de angiotensina | 929 (22,2%) | 963 (22,8%) |
| **Medicaciones en la aleatorización** | | |
| Digital | 1223 (29,3%) | 1316 (31,2%) |
| Diuréticos | 3363 (80,3%) | 3375 (80,1%) |
| Bloqueadores beta-adrenérgicos | 3899 (93,1%) | 3912 (92,9%) |
| Antagonistas de mineralocorticoides | 2271 (54,2%) | 2400 (57,0%) |
| Anticoagulante oral | 1299 (31,0%) | 1386 (32,9%) |
| Fármaco antiplaquetario | 2386 (57,0%) | 2350 (55,8%) |
| Agente hipolipemiante | 2370 (56,6%) | 2359 (56,0%) |
| **Dispositivos para la insuficiencia cardiaca en la visita de rastreo** | | |
| Cardioversor-desfibrilador implantable | 623 (14,9%) | 620 (14,7%) |
| Terapia de resincronización cardiaca | 292 (7,0%) | 282 (6,7%) |
| Cardioversor-desfibrilador implantable con resincronización cardiaca | 212 (5,1%) | 212 (5,0%) |

* Los valores más-menos son medias ± DE. Para los péptidos natriuréticos, los valores se muestran como mediana e intervalos intercuartiles del 25%/75%. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo. Para convertir los valores de creatinina en micromoles por litro, multiplicar por 88,4. GFR designa la tasa de filtración glomerular. † La raza fue reseñada por los investigadores; ‡ El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Los datos para la clase NYHA reflejan el estado de los pacientes en la aleatorización; todos los pacientes debían tener al menos síntomas de clase II en el rastreo. Los dos grupos fueron similares con respecto a las características basales.

**Administración del Fármaco del Estudio y Seguimiento**

**[0154]** Excluyendo la muerte, el fármaco del estudio se interrumpió en 746 pacientes (17,8%) que recibían LCZ696 y en 833 pacientes (19,8%%) que recibían enalapril (P=0,022). En la última evaluación del paciente entre los que tomaban la medicación del estudio, las dosis medias (±SD) en los grupos LCZ696 y enalapril fueron de 375±71 mg y 18,9±3,4 mg, respectivamente. Once pacientes del grupo LCZ696 y 9 pacientes del grupo enalapril se perdieron durante el seguimiento y fueron censurados en el último contacto. La duración media del seguimiento fue de 27 meses, sin diferencias entre los grupos.

**Resultados del Estudio**

**[0155]** La muerte por causas cardiovasculares o la hospitalización por insuficiencia cardíaca (el resultado primario) se produjo en 914 pacientes (21,8%) del grupo LCZ696 y en 1117 pacientes (26,5%) del grupo enalapril (Tabla 2); el indice de riesgo en el grupo LCZ696, en comparación con el grupo enalapril, fue de 0,80 (intervalo de confianza [CI] del 95%, 0,73 a 0,87; P<0,0001). La diferencia a favor del LCZ696 se observó al principio del ensayo y en cada análisis intermedio. Un total de 558 muertes (13,3%) en el grupo LCZ696 y 693 (16,5%) en el grupo enalapril se debieron a causas cardiovasculares (indice de riesgo 0,80; CI 95%, 0,71 a 0,89; P<0,0001) (Tabla 2). De los pacientes que recibieron LCZ696, 537 (12,8%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca, en comparación con 658 pacientes (15,6%) que recibieron enalapril (indice de riesgo 0,79; CI 95%, 0,71 a 0,89; P<0,0001) (Tabla 2). A lo largo del ensayo, el número de pacientes que fue necesario tratar para prevenir un acontecimiento primario y una muerte cardiovascular fue de 21 y 32, respectivamente. Un total de 711 pacientes (17,0%) del grupo LCZ696 y 835 pacientes (19,8%) del grupo enalapril murieron por cualquier motivo (indice de riesgo 0,84; CI 95%, 0,76 a 0,93; P<0,001) (Tabla 2). El efecto de LCZ696 fue consistente en todos los subgrupos preespecificados; no se observó una interacción nominalmente significativa entre la clase de la NYHA en el momento de la aleatorización y el efecto del tratamiento sobre el criterio de valoración primario (P=0,034, sin ajustar por comparaciones múltiples) para la mortalidad cardiovascular (P=0,76).

**[0156]** El cambio medio desde el inicio hasta el mes 8 en la puntuación del resumen clínico del KCCQ fue de - 2,99 en el grupo de LCZ696 y de -4,63 en el grupo de enalapril (diferencia entre grupos 1,64; 95% CI, 0,63 a 2,65; P=0,001). Cuando

no se imputaron los valores cero de los pacientes que fallecieron, la puntuación mejoró en el grupo LCZ696 y disminuyó en el grupo enalapril; la diferencia entre grupos (0,95; 95% CI 0,31; 1,59) siguió siendo significativa (P=0,004). La fibrilación auricular de nueva aparición se desarrolló en 84 pacientes del grupo LCZ696 y en 83 pacientes del grupo enalapril (P=0,84), Tabla 2. Un total de 94 pacientes del grupo LCZ696 y 108 pacientes del grupo enalapril experimentaron un deterioro de la función renal definido por el protocolo (P=0,28), Tabla 2; 8 del grupo LCZ696 y 16 del grupo enalapril evolucionaron a enfermedad renal terminal (P=0,11).

**Tabla 2. Resultados Primarios y Secundarios Especificados en el Protocolo**

| Tabla 2. Resultados Primarios y Secundarios Especificados por el Protocolo | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Resultado** | **LCZ696 (N=4187)** | **Enalapril (N=4212)** | **Relación de Riesgo (CI del 95%)** | **Valor P** |
| **Resultado compuesto primario** | | | | |
| Muerte por causas cardiovasculares o primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca | 914 (21,8) | 1117 (26,5) | 0,80 (0,73-0,87) | < 0,0001 |
| Muerte por causas cardiovasculares | 558 (13,3) | 693 (16,5) | 0,80 (0,71-0,89) | < 0,0001 |
| Primera hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca | 537 (12,8) | 658 (15,6) | 0,79 (0,71-0,89) | < 0,0001 |
| **Resultados secundarios** | | | | |
| Muerte por cualquier causa | 711 (17,0) | 835 (19,8) | 0,84 (0,76-0,93) | < 0,001 |
| Nueva aparición de fibrilación auricular * | 84/2670 (3,2) | 83/2638 (3,2) | 0,97 (0,72-1,31) | 0,84 |
| Disminución de la función renal ** | 94 (2,3) | 108 (2,6) | 0,86 (0,65-1,13) | 0,28 |
| | | | | |
| Cambio en la Puntuación del Resumen Clínico de KCCQ a los 8 meses† | -2,99 (± 0,36) | -4,63 (± 0,36) | 1,64 (0,63-2,65) | 0,001 |

**[0157]** Para todos los resultados distintos del KCCQ, los datos se muestran como el número de pacientes con un evento como fracción del número de pacientes en riesgo, y el efecto del tratamiento se muestra como el indice de riesgo, con el intervalo de confianza del 95% entre paréntesis, que se calcularon con el uso de modelos de Cox estratificados. Los valores de p son de dos caras y se calcularon mediante una prueba de *log-rank* (prueba de rango logarítmico) estratificada y no se ajustaron para comparaciones múltiples.

**Seguridad:**

**[0158]** Cuatro pacientes (2 en cada grupo) no iniciaron la medicación del estudio y fueron excluidos de los análisis de seguridad. Durante el periodo de prueba, el 12,5% de los pacientes se retiraron por algún acontecimiento adverso (en particular tos, hiperpotasemia, disfunción renal e hipotensión) y lo hicieron en una proporción ajustada a la exposición mayor mientras tomaban enalapril que LCZ696. Tras la aleatorización, aunque el grupo LCZ696 fue más propenso a notificar hipotensión sintomática, estos acontecimientos rara vez requirieron la interrupción del tratamiento. Por el contrario, en comparación con el grupo de enalapril, el grupo de LCZ696 fue menos propenso a notificar tos como acontecimiento adverso o a experimentar un nivel de creatinina sérica ≥ 2,5 mg/dl o un nivel de potasio sérico > 6,0 mmol/l (ambos P<0,05), Tabla 3. En general, menos pacientes del grupo de LCZ696 que del grupo de enalapril suspendieron la medicación del estudio por cualquier acontecimiento adverso (10,7% frente a 12,3%, respectivamente, P=0,03) o por insuficiencia renal (0,7% frente a 1,4%, respectivamente, P=0,002).

**[0159]** En comparación con el valor en el momento de la aleatorización, la presión arterial sistólica a los 8 meses fue 3,2±0,4 mm Hg menor en el grupo LCZ696 que en el grupo enalapril, P<0,001 para la diferencia entre grupos, pero cuando se modeló como una covariable dependiente del tiempo, la diferencia en la presión arterial no fue determinante de los beneficios incrementales del LCZ696. A los 8 meses, no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardiaca o la creatinina sérica desde la aleatorización entre los dos grupos. El angioedema se confirmó mediante adjudicación ciega en 19 pacientes del grupo LCZ696 y en 10 pacientes del grupo enalapril (P=0,13). Ningún paciente presentó compromiso de la vía aérea ni precisó protección mecánica de la misma.

**Debate**

**[0160]** Estos resultados demuestran que la inhibición tanto del receptor de la angiotensina II como de la neprilisina con

LCZ696 redujo el riesgo de muerte cardiovascular y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca más que la inhibición de la ACE con enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección reducida. El LCZ696 también redujo el riesgo de muerte por cualquier motivo y mejoró los síntomas y las limitaciones físicas de la insuficiencia cardiaca más que el enalapril. La magnitud de estas ventajas del LCZ696 sobre la inhibición de la ACE fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico y clínicamente importante, a pesar de que el fármaco se comparó con el enalapril administrado a una dosis que demostró reducir la mortalidad en comparación con el placebo. El beneficio de LCZ696 se observó en pacientes que ya recibían todos los demás fármacos conocidos por mejorar la supervivencia en la insuficiencia cardíaca (es decir, betabloqueadores y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides); fue constante en todos los subgrupos pertinentes con respecto a la mortalidad cardiovascular; y se puso de manifiesto al principio del ensayo.

**[0161]** En conclusión, el inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina LCZ696 redujo el riesgo de muerte y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca más que la inhibición de la ACE sola. La magnitud de la ventaja del LCZ696 sobre el enalapril en la mortalidad cardiovascular fue al menos tan grande como la del enalapril sobre el placebo durante el tratamiento a largo plazo. Este sólido hallazgo respalda firmemente el uso de este nuevo enfoque en lugar de inhibidores de la ACE o ARB en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

**Conclusión**

**[0162]** Basándose en una eficacia convincente, el ensayo se cerró antes de tiempo, ya que se alcanzó el criterio de valoración primario combinado: El LCZ696 retrasó la muerte cardiovascular y redujo las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida en comparación con el tratamiento estándar actual enalapril.

**[0163]** Los resultados de PARADIGM-HF muestran que el tratamiento con LCZ696 fue superior a las dosis actualmente recomendadas de enalapril. Esto tendrá profundas implicaciones para el cuidado de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

## REIVINDICACIONES

1. Medicamento que comprende

a) una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula

$$[(A_1)(A_2)](Na)_y \bullet x\ H_2O \qquad (I)$$

donde

$A_1$ es S-N-valeril-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-metil}-valina en su forma aniónica;
$A_2$ es éster etílico del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en su forma aniónica;
Na es un ión sódico;
y es de 1 a 3; y
x es de 0 a 3;

o
b) una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para el uso de prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular y/o hospitalizaciones cardiovasculares en un paciente que padece insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida.

2. El medicamento para uso según la reivindicación 1, en el que el uso es retrasar el tiempo hasta la primera aparición de hospitalización cardiovascular en el que la hospitalización cardiovascular es la hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte súbita resucitada.

3. El medicamento para uso según la reivindicación 2, en el que el uso es retrasar el tiempo hasta la primera aparición de hospitalización cardiovascular por insuficiencia cardíaca.

4. El medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el paciente recibe un tratamiento de base con una dosis estable de un betabloqueador.

5. El medicamento para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el medicamento comprende el compuesto de fórmula (I) que es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil) propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]hemipentahidratado trisódico.

6. El medicamento para uso según la reivindicación 5, en el que el medicamento debe administrarse por vía oral a una dosis diaria que puede alcanzar los 400 mg, tomada en una o más tomas separadas.

7. El medicamento para uso según la reivindicación 6, en el que el medicamento debe administrarse por vía oral a una dosis diaria que puede alcanzar los 400 mg, tomada en dos tomas separadas (b.i.d.).

8. El medicamento según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el medicamento se administra por vía oral a una dosis inicial de 100 mg al día durante una o dos semanas y después se aumenta a 200 mg al día.

9. El medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el medicamento comprende la combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una relación molar 1:1 de

(i) valsartán o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
(ii) sacubitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El medicamento según la reivindicación 9, en el que la combinación se administra por vía oral en dos tomas separadas al día, cada una de las cuales comprende 103 mg de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 97 mg de sacubitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por dosis unitaria.

11. El medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el paciente tiene al menos una de las siguientes características adicionales

i) Insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV de la NYHA,
ii) un nivel plasmático elevado de BNP o NT-proBNP, preferiblemente un BNP plasmático ≥100 pg/ml (o NT-proBNP ≥400 pg/ml), más preferiblemente un BNP plasmático ≥150 pg/ml o NT-proBNP ≥600 pg/ml, y
iii) una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida ≤40%.

12. El medicamento para uso según la reivindicación 11, en el que el paciente tiene una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) reducida de ≤35%.

13. El medicamento para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el medicamento es más eficaz para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular y/u hospitalizaciones cardiovasculares en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca sistólica crónica con fracción de eyección reducida, en comparación con enalapril administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg.

14. El medicamento para uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento es al menos un 15% más eficaz que un medicamento que comprende enalapril administrado dos veces al día a una dosis de 10 mg, para prevenir o retrasar el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad cardiovascular y/u hospitalizaciones cardiovasculares.