

Il futuro paradigma per trattare lo scompenso cardiaco

PARADIGM-HF è il più grande studio condotto nello scompenso cardiaco e ha spalancato le porte a una nuova classe di farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI): il capostipite di questa classe, LCZ696, ha evidenziato risultati di gran lunga superiori all'attuale standard terapeutico rappresentato dagli ACE-inibitori nel migliorare la sopravvivenza e nel ridurre i ricoveri ospedalieri

Per ora è solo una sigla, LCZ696, ma questa molecola sperimentale si candida a rivoluzionare l'algoritmo di trattamento dello scompenso cardiaco, andando a sostituire il caposaldo terapeutico costituito dagli ACE-inibitori.

Nei giorni scorsi il *New England Journal of Medicine* ha pubblicato online lo studio PARADIGM-HF, in contemporanea con la presentazione dei risultati al congresso della Società Europea di Cardiologia (Barcellona, 30 agosto-3 settembre 2014). PARADIGM-HF è il più vasto studio sullo scompenso cardiaco finora condotto, in cui la molecola sperimentale LCZ696 è stata confrontata con enalapril in 8.442 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV con frazione di eiezione ridotta. Il trial è stato specificamente disegnato per valutare se LCZ696 fosse in grado di diminuire la mortalità cardiovascolare di almeno il 15% rispetto a enalapril. I pazienti hanno assunto LCZ696 alla dose di 200 mg due volte al giorno o enalapril 10 mg due volte al giorno in aggiunta al miglior trattamento disponibile (betabloccanti e antialdosteronici).

► Risultati altamente significativi

Lo studio è stato interrotto anticipatamente nei mesi scorsi dopo

che il Data Monitoring Committee ha rilevato il raggiungimento precoce dell'endpoint primario (maggiore sopravvivenza e riduzione dei ricoveri ospedalieri per scompenso) nei soggetti trattati con LCZ696, rispetto al gruppo trattato con l'ACE-inibitore. La portata del beneficio con LCZ696 rispetto all'enalapril è stata ampiamente significativa dal punto di vista statistico e rilevante a livello clinico. Nello studio, il beneficio di LCZ696 è stato ottenuto in tempi brevi, è stato mantenuto nel tempo ed è stato conservato nei diversi sottogruppi.

Complessivamente, si è verificata una riduzione del rischio pari al 20% sull'endpoint primario ($p=0.0000002$) e una riduzione del 20% del rischio di morte cardiovascolare ($p=0.00004$), una riduzione del 21% dei ricoveri per scompenso cardiaco ($p=0.00004$) e una riduzione del 16% del rischio di mortalità per tutte le cause ($p=0.0005$).

L'analisi dei dati di sicurezza ha dimostrato che, nel corso dello studio, gli effetti indesiderati sono stati gestibili. Pochi pazienti hanno abbandonato la terapia per eventi avversi paragonabili a quelli con enalapril (10.7% vs 12.3%, rispettivamente, $p=0.03$); il gruppo in trattamento con LCZ696 ha avuto più ipotensione e angioedema non grave, ma meno insufficienza

renale, iperkalemia e tosse rispetto al gruppo in trattamento con enalapril.

► Un meccanismo d'azione peculiare

LCZ696 è il primo della nuova classe di farmaci ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina) e ha un meccanismo d'azione peculiare, che si ritiene riduca il carico di lavoro sul cuore scompensato, stimolando la capacità di recupero del muscolo cardiaco. Fa leva sulle difese naturali dell'organismo contro lo scompenso cardiaco, agendo simultaneamente per aumentare i livelli di ormone natriuretico e di altri peptidi vasoattivi endogeni, inibendo al tempo stesso il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Il farmaco è stato sviluppato da Novartis, che prevede di presentare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio alla FDA statunitense entro la fine del 2014 e agli organi competenti della UE all'inizio del 2015.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento