

Nota Técnica 24517

Data de conclusão: 31/12/2020 12:02:46

Paciente

Idade: 77 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Antônio Prado/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 24517

CID: I50 - Insuficiência cardíaca

Diagnóstico: I50 Insuficiência cardíaca, I11 Doença cardíaca hipertensiva e I48 Flutter e fibrilação atrial.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico do prescritor.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Sacubitril + Valsartana

Via de administração: ORAL

Posologia: Entresto 49/51mg (sacubitril/valsartana).

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Sacubitril + Valsartana

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não existe outro exemplar da mesma classe farmacológica. Entretanto, exemplares de todas as outras classes farmacológicas indicadas para o tratamento da IC estão disponíveis.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Sacubitril + Valsartana

Laboratório: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A

Marca Comercial: Entresto

Apresentação: VALSARTANA;SACUBITRIL 100 MG COM REV CT BL AL AL X 28

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 92,37

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Sacubitril + Valsartana

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Sacubitril + Valsartana

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O sacubitril-valsartana é o único exemplar disponível da classe dos inibidores da neprilisina e do receptor da angiotensina (INRA). Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio do eixo hormonal renina-angiotensina (que é o alvo tradicional dos IECA e BRA) combinado com a inibição da neprilisina, o que aumenta a biodisponibilidade de substâncias como a bradicinina, BNP e adrenomedulina, com efeito de vasodilatação, aumento da diurese, diminuição da pressão arterial, culminando com retardo na progressão da insuficiência cardíaca [\(6\)](#).

O principal estudo que avaliou o sacubitril-valsartan no tratamento da IC é o estudo PARADIGM-HF. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por enalapril (tratamento padrão vigente até o momento do estudo), que selecionou 8442 pacientes com ICFER classe funcional da NYHA II ou mais, com fração de ejeção menor que 40% (posteriormente alterada para menor que 35%), aumento dos níveis de BNP e com tratamento padrão para IC até o início do estudo: todos os pacientes vinham em uso de IECA ou BRA, 93% vinham em uso de betabloqueadores e 55% vinham em uso de antagonistas da aldosterona. Dentre os critérios de exclusão estavam a hipotensão sintomática, insuficiência renal, aumento dos níveis de potássio, história de alergia ou efeitos adversos significativos com o uso de IECA ou BRA. O protocolo do estudo envolvia a suspensão do IECA e BRA de uso prévio à entrada no estudo, uma fase de run-in em que era testada a presença de efeitos adversos para ambas as drogas do estudo, onde somente os pacientes que toleraram ambas as medicações foram incluídos e randomizados para algum dos grupos experimentais. Dos cerca de 10.500 pacientes selecionados, aproximadamente 2.000 não toleraram a fase de run-in, sendo excluídos do estudo. O desfecho primário foi um desfecho composto de morte por causa cardiovascular ou uma primeira hospitalização por IC. Após um seguimento mediano de 27 meses, 914 pacientes (21,8%) do grupo sacubitril-valsartana apresentaram o desfecho primário, comparado a 1117 (26,5%) dos pacientes do grupo enalapril (hazard ratio (HR), 0,80; intervalo de confiança 95% (IC95%), 0,73 a 0,87; $p < 0,001$). Na avaliação da mortalidade, houveram 558 (13,3%) mortes de causa cardiovascular no grupo sacubitril-valsartana contra 693 (16,5%) mortes no grupo enalapril (HR 0,8, IC95% 0,71 a 0,89, $p < 0,001$). Houve menor taxa de suspensão da medicação do estudo devido a efeitos adversos ou mortalidade no grupo sacubitril-valsartana comparado ao enalapril - respectivamente 746 (17,8%) e 833 (19,8%) dos pacientes. Análise de subgrupos demonstra benefício consistente da medicação para a maior parte dos subgrupos avaliados, excetuando-se pacientes com classe funcional III ou IV, fração de ejeção maior que 35% ou em pacientes que não faziam uso de IECA ou BRA antes da inclusão no estudo; entretanto, análises de subgrupo podem estar sujeitas a interpretações errôneas pela ausência de uma amostra adequada de pacientes para estas sub análises (possibilidade de erro tipo 1). Com relação aos efeitos adversos, houve maior incidência de hipotensão sintomática no grupo sacubitril-valsartana; entretanto houve menor incidência de elevação da creatinina acima de 2,5 mg/dL, aumento dos níveis de potássio e presença de tosse. Desta forma, o estudo comprovou a superioridade do sacubitril-valsartana na redução de

hospitalizações e morte por causa cardiovascular, sem demonstrar um perfil de efeitos adversos muito desfavorável (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: Sacubitril + Valsartana

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Embora a CONITEC restrinja a indicação deste fármaco apenas para classe funcional NYHA II (baseado em uma subanálise do principal estudo da medicação neste cenário (5,7), o paciente preenche os critérios de inclusão do principal ensaio clínico que avaliou a eficácia desta medicação, os quais também são sugeridos pelo NICE e CADTH: ICFER com FE menor que 35%, NYHA entre II e IV, idade menor que 75 anos e refratário ao melhor tratamento disponível. Apesar de não ter dosagem sérica de BNP para este paciente, o fato de ter apresentando hospitalização por IC/EAP já o define como maior risco de eventos (nova hospitalização ou morte) (10) e com alta probabilidade de apresentar níveis elevados de BNP (10,11). A prescrição atual compreende sacubitril-valsartana além das outras classes farmacológicas indicadas na ICFER, e o paciente persistiu sintomático mesmo após otimização terapêutica (atualmente, em classe funcional III da NYHA). Apresentou ainda boa tolerância à medicação, tendo em vista estar em uso da mesma há mais de um ano. Esta medicação, conforme evidências científicas descritas, oferece menor risco de hospitalização por IC e morte para este perfil de pacientes, e apresenta perfil de custo efetividade aceitável conforme recomendações da OMS (12).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. [Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, et al. Arq Bras Cardiol. 2018 Sep;111\(3\):436–539.](#)
2. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure \[Internet\]. Vol. 37, European Heart Journal. 2016. p. 2129–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>](#)
3. [CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias pelo SUS. Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida \[Internet\]. Outubro 2018 \[citada em 04/11/2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes/Relatrio_diretrizes_brasileiras_ICC.pdf\)](#)
4. [Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America \[Internet\]. Vol. 136, Circulation. 2017.](#)

5. [CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática \(NYHA classe II-IV\) com fração de ejeção reduzida \[Internet\]. 2019 \[citada em 04/11/2020\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio Sacubitril Valsartana ICC FINAL 454 2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Sacubitril_Valsartana_ICC_FINAL_454_2019.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Sacubitril_Valsartana_ICC_FINAL_454_2019.pdf)
6. Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, Squire IB, Clark AL, Lang CC. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides. *Heart*. 2017 Oct;103(20):1569–77.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. Vol. 371, *New England Journal of Medicine*. 2014. p. 993–1004.
8. Overview | Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction | Guidance | NICE. [citada em 06/11/2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388>
9. Lindsay Nicolle, James Silvius, Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Frank Gavin, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Allen Lefebvre, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani, Harindra Wijesundera. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: SACUBITRIL/VALSARTAN. INDICATION: HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION [Internet]. CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016 [citada em 06/11/2020]. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447 complete Entresto-Mar-22 e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0447_complete_Entresto-Mar-22_e.pdf)
10. Albuquerque DC de, Neto JD de S, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jun;104(6):433–42.
11. Zile MR, Desai AS, Agarwal R, Bharmi R, Dalal N, Adamson PB, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide vs history of heart failure hospitalization in a large real-world population. *Clin Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 19; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.23468>
12. Soares PCD, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(4):58.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico disponível no Evento 1, INIC1, página 31, o paciente é portador de insuficiência cardíaca e necessita o uso do medicamento sacubitril/valsartana para otimizar a terapêutica atual e prevenir novos agravos cardiológicos. Em outro laudo disponível no evento 14, laudo 2, página 4, o mesmo prescritor refere que a troca das medicações em uso por medicações similares pode trazer prejuízos ao tratamento instituído e riscos clínicos. Conforme contato com o prescritor por e-mail, o mesmo relata a primeira prescrição do sacubitril-valsartana em outubro de 2019, em substituição à losartana, na mesma ocasião em que iniciou carvedilol. Em outro atendimento ao paciente em julho de 2020, é relatada a prescrição de espironolactona e aumento da dose do sacubitril/valsartana. Informa ainda que paciente realizou ecocardiograma em julho de 2020, com fração de ejeção de 33%, e que teve internação por edema agudo de pulmão (EAP). No momento, o prescritor informa que o paciente está em classe funcional III da New York Heart Association (NYHA), em uso associado das seguintes medicações: anlodipina 5 mg, espironolactona 25, dabigatrana 110 mg, carvedilol 12,5 mg, sulfato ferroso + ácido fólico, furosemida 40 mg. Não foi realizada

dosagem do peptídeo natriurético atrial (BNP).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração bombear sangue de forma a atender às necessidades dos órgãos [\(1\)](#). Sua prevalência estimada é de 1 a 2% da população adulta no mundo, aumentando para mais de 10% em idosos. Após o diagnóstico de IC, a mortalidade em 5 anos pode ser até 65% [\(1,2\)](#). No Brasil, dados de 2017 apontam para mais de 22 mil óbitos por esta síndrome [\(3\)](#).

A principal classificação da IC é conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo classificada como: IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando a fração de ejeção é inferior a 40%, IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) quando a fração de ejeção está entre 40 e 49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando a fração de ejeção é maior ou igual a 50%. Esta classificação é fundamental para o tratamento da IC, tendo em vista que todos os tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos só demonstraram melhora na sobrevida para os pacientes com ICFER. Pode ser ainda classificada conforme a gravidade dos sintomas, através da escala da NYHA. Seus principais sintomas são relacionados à perda da capacidade funcional e intolerância ao exercício (falta de ar e cansaço), além de sinais de retenção hídrica (como inchaço nas pernas, acúmulo de líquido no pulmão, espaço pleural, fígado, membros inferiores, entre outros), culminando com piora na qualidade de vida, aumento do risco de hospitalização, e óbito [\(1–3\)](#).

O tratamento farmacológico de primeira escolha para a ICFER com o objetivo da redução de mortalidade compreende: um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou um bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em doses otimizadas. Para aqueles pacientes que persistem com sintomas da IC (classe funcional da NYHA II ou mais) após a prescrição destas três classes supramencionadas nas doses recomendadas, uma das possibilidades terapêuticas é a substituição do IECA ou BRA pelo sacubitril-valsartana [\(1,2,4\)](#).