Nota Técnica 353053

Data de conclusão: 24/05/2025 15:44:06

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Panambi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Carazinho

Tecnologia 353053

CID: I50 - Insuficiência cardíaca

Diagnóstico: Insuficiência cardíaca

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Via de administração: VO

Posologia: sacubitril + valsartana 50mg. Tomar 1 comprimido via oral manhã e noite por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis IECA (maleato de enalapril, captopril), BRA (losartana potássica), betabloqueadores (succinato de metoprolol, carvedilol), antagonista da aldosterona (espironolactona), hidralazina + isossorbida (hidralazina, dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida), digitálico (digoxina) e diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) (6).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento sacubitril + valsartana é um inibidor de neprilisina e do receptor da angiotensina (INRA). Sacubitril é um pró-fármaco que inibe a neprilisina (endopeptidade neutra) através do seu metabólito ativo, elevando os níveis de peptídeos, incluindo os peptídeos natriuréticos, levando a vasodilatação e natriurese. A valsartana inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II bloqueando seletivamente o receptor AT1 e também inibe a liberação de aldosterona dependente da angiotensina II. A ação combinada dos dois fármacos faz então com que os vasos sanguíneos relaxem, retendo menos líquido no corpo, contribuindo para o tratamento da IC (7,8).
O estudo PARADIGM-HF, um ensaio clínico randomizado duplo-cego, avaliou a eficácia e segurança do uso de sacubitril + valsartana em comparação com enalapril em 8.442 pacientes com ICFEr. Foram incluídos indivíduos com idade ?18 anos, classe funcional NYHA II, III ou IV e que receberam tratamento com IECA ou BRA durante pelo menos 4 semanas antes do rastreio. Os desfechos primários mortalidade cardiovascular e primeira hospitalização por IC (HR 0,80; IC 95% 0,73 – 0,87), mortalidade cardiovascular (HR 0,80; IC 95% 0,71 – 0,89), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,79; IC 95% 0,71 – 0,89), mortalidade geral (HR 0,84; IC 95% 0,76 – 0,93) foram favoráveis ao sacubitril + valsartana em comparação ao enalapril. Entretanto, nas análises de subgrupos onde verificou-se os desfechos para os subgrupos de pessoas com 75 anos ou mais (HR 0,86, IC 95% 0,72 – 1,04), pessoas com insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA (HR 0,92, IC 95% 0,79 – 1,08) e fração de ejeção >35% foram desfavoráveis para sacubitril + valsartana. O estudo apresenta limitação relacionada ao viés de seleção e foi realizado em colaboração com o fabricante do medicamento (9).
Na revisão de Komajda et al. 2018 (10), que avaliou a eficácia relativa e o benefício incremental dos tratamentos disponíveis para ICFEr foram incluídos 58 ensaios e a eficácia de cada tratamento foi combinada em uma meta-análise em rede. Houve pouca diferença na eficácia entre as combinações de tratamento mais eficazes. Os resultados mostraram que combinações de grupos de medicamentos mostraram benefícios incrementais nos resultados em relação a grupos únicos. As combinações de medicamentos, como INRA + betabloqueador + antagonistas dos receptores mineralocorticoides e IECA + betabloqueador + antagonistas dos receptores mineralocorticoides + ivabradina, foram as mais eficazes, reduzindo a mortalidade por todas as causas e as hospitalizações por todas as causas significativamente em comparação com placebo.
Outra revisão que analisou as evidências de eficácia e segurança reportados em ensaios clínicos randomizados usando o sacubitril + valsartana comparado a IECA, BRA ou placebo para o tratamento de pacientes com IC e hipertensão. Foram analisados 11 ensaios clínicos randomizados com 18.766 pacientes, comparando sacubitril + valsartana com IECA ou BRA em pacientes com IC. Os resultados mostraram que sacubitril + valsartana reduziu as

hospitalizações por IC em 20%, a mortalidade cardiovascular em 14% e a mortalidade por todas as causas em 11% (11).
Em relação à segurança, sacubitril + valsartana foi avaliado por estudo que analisou seis ensaios clínicos randomizados com 11.821 pacientes incluídos. Sacubitril + valsartana diminuiu significativamente os riscos de eventos adversos graves RR [= 0.91, 95% CI (0.87 - 0.95)] e morte [RR = 0.85, 95% CI (0.78 - 0.94)] em comparação com IECA ou BRA. Além disso, sacubitril + valsartana demonstrou uma redução significativa nos riscos de descontinuação do tratamento para qualquer evento adverso, de disfunção renal e bronquite independentemente da comparação com IECA ou BRA ou placebo. Contudo, sacubitril + valsartana aumentou significativamente o risco de angioedema [RR = 1.93, 95% CI (1.02, 3.68)] e tontura [RR = 1.23, 95% CI (0.80, 1.89)] comparado a IECA ou BRA. Não houve diferença para hipotensão, hipercalemia, tosse, inflamação do trato respiratório superior, diarreia, dor nas costas, nasofaringite, dor de cabeça e gripe entre o grupo sacubitril + valsartana e o ??grupo IECA BRA (12). O estudo PARADIGM não encontrou diferença entre os grupos sacubitril + valsartana e enalapril em relação a incidência de eventos adversos graves. Maior percentual de hipotensão (17,6% vs. 11.9%) foi reportado no grupo sacubitril valsartana, enquanto hipercalemia (11,6% vs. 14,0%) e tosse (8,8% vs. 12,6%) foram superiores no grupo enalapril. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao angioedema: 19 pacientes no grupo sacubitril + valsartana apresentaram angioedema, enquanto 10 pacientes no grupo enalapril tiveram essa condição (9).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Valsartana sacubitril	+50 MG COM REV CT BL AL AL X 28	26	R$ 116,87	R$ 3.038,62

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O sacubitril + valsartana é produzido pelo laboratório Novartis, com o nome de Entresto®. Em consulta à tabela CMED em julho de 2024 e de acordo com prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela acima, estimando o custo anual do tratamento.
Publicado em agosto de 2019, parecer da CONITEC realizou avaliação econômica da incorporação de sacubitril + valsartana no contexto brasileiro a partir de dados de efetividade internacionais. O sacubitril + valsartana foi responsável por um ganho de 4,99 QALY, enquanto o enalapril ofereceu 4,49 QALY. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do tratamento com sacubitril + valsartana versus enalapril foi de R$ 25.832,89 por QALY e de R$ 22.769,82 por ano de vida ganho (AVG). Foi estimado um custo adicional com medicamentos de aproximadamente R$ 64 milhões para o ano de 2019 e impacto de R$ 701 milhões em 5 anos, com a incorporação do sacubitril + valsartana. Por fim, a CONITEC recomendou a incorporação do sacubitril + valsartana para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica em pacientes com classe funcional NYHA II e BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600), com FEVE ? 35%, idade menor

ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível (5).
A agência canadense (CADTH) recomenda o reembolso de sacubitril + valsartana em pacientes com ICFEr sob as seguintes condições: a) paciente com redução da FEVE (<40%); b) paciente com sintomas de classe II a III da NYHA, apesar de pelo menos quatro semanas de tratamento com uma dose estável de IECA ou de um BRA em combinação com um betabloqueador e outras terapias recomendadas, incluindo um antagonista da aldosterona (se tolerável); c) paciente com nível BNP plasmático ? 150 pg/mL ou NT-proBNP ? 600 pg/mL; ou se no caso o paciente tiver sido hospitalizado por IC nos últimos 12 meses BNP plasmático ? 100 pg/mL ou NT-proBNP ? 400 pg/mL. O CADTH não conseguiu determinar o custo-efetividade do uso de sacubitril + valsartana no tratamento de pacientes estabilizados de internação por IC sem prévia exposição a um IECA ou BRA devido a limitações da avaliação econômica apresentada que não puderam ser abordadas dada estrutura do modelo e a falta de evidências clínicas comparativas robustas. Um modelo de custo-utilidade fornecido pelo fabricante para a submissão original estimou que o sacubitril + valsartana é associado a uma relação custo-utilidade incremental (RCUI) de US$ 42.787 por QALY, em comparação com ramipril, em pacientes que estavam recebendo uma dose estável de IECA ou BRA (13).
O comitê britânico (NICE) recomendou o uso de sacubitril + valsartana no tratamento da ICFEr, seguindo critérios semelhantes a outras agências internacionais. Os pacientes devem apresentar sintomas de classe II a IV da NYHA e uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ? 35%, além de já estarem em uso estável de IECA ou BRA. O RCEI para sacubitril + valsartana em comparação com IECA foi aproximadamente £26.000 por QALY ganho. O comitê reconheceu que os RCEIs para comparações com IECA estavam no limite superior da faixa considerada usualmente custo-efetiva para os recursos do NHS (£20.000 a £30.000 por QALY ganho), porém dado o caráter inovador do fármaco, poderiam ser consideradas como representando uma utilização custo-efetiva dos recursos do NHS (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado considerando que a parte autora tem fração de ejeção preservada.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que sacubitril + valsartana esteja associado a redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com ICFEr, sintomáticos e refratários, no entanto a parte autora NÃO tem ICFEr, uma vez que sua fração de ejeção do ventrículo esquerdo é normal conforme ecocardiograma de julho/2024.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Meyer TE. Primary pharmacologic therapy for heart failure with reduced ejection fraction.
2. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DCD, Rassi S, et al. Diretriz

Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2018 [citado 7 de julho de 2024]; Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001500436
3. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) - DynaMed [Internet]. [citado 5 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hfref#GUID-ADED5197-B1E7-4152-BAE2-83744E309B20
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. 2020.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019 ago.
6. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022.
7. Bula-ENTRESTO-Comprimido-Revestido-Medico.pdf [Internet]. [citado 6 de julho de 2024]. Disponível em: https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ENTRESTO-Comprimido-Revestido-Medico.pdf
8. Sacubitril and valsartan: Drug information - UpToDate.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 11 de setembro de 2014;371(11):993–1004.
10. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M, et al. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20(9):1315–22.
11. Hernandez AV, Pasupuleti V, Scarpelli N, Malespini J, Banach M, Bielecka-Dabrowa AM. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure compared to renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Med Sci AMS. 14 de maio de 2023;19(3):565–76.
12. Li B, Zhao Y, Yin B, Helian M, Wang X, Chen F, et al. Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. Oncotarget. 31 de maio de 2017;8(47):83323–33.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sacubitril/Valsartan | CDA-AMC [Internet]. [citado 7 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sacubitrilvalsartan-0
14. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction | Guidance | NICE. 27 de abril de 2016 [citado 7 de julho de 2024]; Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta388

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1, LAUDO7; Evento 100, LAUDO5) informando ser portadora de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. No entanto, conforme ecocardiograma datado de 05/07/2024 a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é normal (65%). Além da insuficiência cardíaca, apresenta aterosclerose coronariana, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, fazendo o uso dos seguintes medicamentos: sacubitril + valsartana, metoprolol, ácido acetil salicílico, atorvastatina, metformina e pantoprazol. Segundo o prescritor o paciente utilizou tratamento prévio com

medicações fornecidas pelo SUS (enalapril e losartana), porém apresentou refratariedade ao tratamento. Neste contexto, solicita sacubitril + valsartana por tempo indeterminado.
A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica comum com sintomas causados ??pelo comprometimento de um ou ambos os ventrículos em fornecer débito cardíaco adequado a uma pressão de enchimento normal devido a um distúrbio cardíaco estrutural ou funcional. Pacientes com sintomas de IC e FEVE ?40 por cento são classificados como portadores de ICFEr (1,2). A IC é normalmente classificada pela classe funcional I-IV da New York Heart Association (NYHA). No nível I não há limitações para realização de atividade física e nem sintomas. A partir do nível II há presença de sintomas e limitações, sendo que estes vão se intensificando conforme aumenta o nível de classificação (3).
Estima-se que no mundo 23 milhões de pessoas apresentem IC, sendo que uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida, e destas aproximadamente 50% vão apresentar ICFEr (3). No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no país (4).
Os principais sinais e sintomas da IC incluem dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga. Alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax são comuns. A suspeita diagnóstica é baseada principalmente em dados de anamnese e exame físico. De acordo com a apresentação clínica, exames complementares como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B (BNP) ou da porção N-terminal (NT-proBNP) e ecocardiografia transtorácica são bastante úteis na definição diagnóstica (4).
O tratamento da IC é realizado com medidas farmacológicas e não farmacológicas. As medidas não farmacológicas adotadas são: prática de atividade física de forma individualizada, restrição hidrossalina em pacientes mais graves e redução do peso. Para o tratamento farmacológico da IC é indicado iniciar com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), sendo enalapril e captopril os medicamentos com maior experiência de uso. Betabloqueadores (BB) como succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol podem ser associados aos IECA. Pode-se lançar mão de bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) como a losartana nos casos de intolerância ou contraindicação aos IECA. Antagonista da aldosterona, a espironolactona é indicada em pacientes com IC sintomáticos que não tenham tido sucesso com os medicamentos anteriormente citados. A hidralazina associada a nitrato é especialmente preconizada para a população negra onde há maior evidência do seu benefício. A digoxina está restrita a indicação em pacientes sintomáticos mesmo com outros tratamentos. Os diuréticos de alça e tiazídicos são eficazes nos casos em que há retenção de líquidos. O sacubitril + valsartana é indicado nos casos em que se tem ICFEr e níveis elevados de BNP (1,2,4).
As recomendações sobre os cuidados e tratamento disponíveis para ICFEr no Sistema Único de Saúde estão previstas nas diretrizes brasileiras para diagnóstico e tratamento da ICFEr (4).