

Sacubitril/valsartana para o tratamento  
de pacientes adultos com insuficiência  
cardíaca crônica sintomática (NYHA classe  
II-IV) com fração de ejeção reduzida

Novembro/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	9
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	9
2.2 Tratamento recomendado	14
3. A TECNOLOGIA	18
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	20
4.1 Busca de evidência do demandante	21
4.2 Nova busca de evidência	22
4.3 Seleção das evidências do demandante	23
4.4 Nova seleção das evidências	24
4.5 Descrição da Evidência Clínica	26
4.5.1 Estudos incluídos apenas pelo demandante	26
4.5.2 Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	27
4.5.3 Estudos incluídos apenas pela nova seleção	33
4.6 Qualidade das Evidências	41
4.6.1 Qualidade dos Estudos Incluídos Apenas Pelo Demandante	41
4.6.2 Qualidade dos estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	41
4.6.3 Qualidade dos estudos incluídos na nova seleção	42
4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	44
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	46
5.1 Estimativa do custo do tratamento	57
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	57
6.1 Limitações do impacto orçamentário	61
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	61
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	63
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	66
11. REFERÊNCIAS	67



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Sacubitril/Valsartana

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA - classificação funcional da *New York Heart Association* - classe II-IV) com fração de ejeção reduzida (ICFEr).

**Demandante:** Novartis

**Contexto:** O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com ICFEr.

**Pergunta:** O uso de sacubitril/valsartana é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com ICFEr, quando comparado a outros ativos ou ao placebo?

**Evidências científicas:** Foram incluídos pela nova seleção um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) fase III, uma Revisão Sistemática (RS) com meta-análise em rede, uma meta-análise e dois estudos de coorte, em sua maioria com boa qualidade metodológica, que avaliaram os resultados de sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes com ICFEr. O ECR PARADIGM-HF avaliou a eficácia e segurança do sacubitril/valsartana *versus* enalapril em 8.442 pacientes com ICFEr, demonstrando resultados positivos, com significância estatística, para os desfechos morte por todas as causas/causas cardiovasculares, hospitalização por insuficiência cardíaca e mudanças no escore KCCQ. Contudo, esse resultado não se manteve para os pacientes maiores de 75 anos, com classe funcional NYHA III-IV, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) > 35% e virgens de tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA). Em relação à segurança, demonstrou não haver diferenças significantes quando comparado ao enalapril. A meta-análise de Komajda e colaboradores (2018) avaliou o tratamento da ICFEr com todos os grupos de medicamentos recomendados pelas diretrizes, demonstrando redução do risco de morte com significância estatística e superioridade das associações em relação ao placebo. O estudo de Vecchis & Ariano (2017) avaliou 44 pacientes tratados com sacubitril/valsartana e 88 pacientes controles (em uso de IECA ou Bloqueadores dos



Receptores de Angiotensina II (BRA)), para desfechos de segurança e eficácia. Os resultados de eficácia foram melhores no grupo sacubitril/valsartana quando comparados ao grupo controle, enquanto os desfechos de segurança mostraram perfis comparáveis nos dois grupos. A meta-análise de Li e colaboradores (2017) avaliou a segurança de ensaios clínicos com sacubitril/valsartana versus IECA/BRA/placebo para o tratamento de pacientes com IC e hipertensão e, para todos os eventos adversos avaliados, os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Já a coorte de Vecchis e colaboradores (2018) avaliou o impacto do uso de sacubitril/valsartana na função cognitiva de 102 pacientes com IC (51 tratados com sacubitril/valsartana e 51 tratados com outras terapias farmacológicas) e demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

**Avaliação Econômica:** A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do tratamento com sacubitril/valsartana versus enalapril foi de R\$ 25.832,89 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) e de R\$ 22.769,82 por ano de vida ganho (AVG). O cenário alternativo, comparando losartana ao sacubitril/valsartana, resultou em uma RCEI de R\$ 24.649,49 por AVAQ e de R\$ 21.222,76 por AVG.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Estima-se um custo adicional com medicamentos de aproximadamente R\$ 64 milhões para o ano de 2019 e impacto de R\$ 701 milhões em 5 anos, em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana.

**Experiência Internacional:** O NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá), PBAC (Austrália), HAS (França) e SMC (Escócia) recomendaram o uso do sacubitril/valsartana para pacientes com ICFe sintomática. O IQWiG (Alemanha) apenas constatou uma indicação de benefício adicional do sacubitril/valsartana em comparação ao enalapril, assim como a AEMPS (Espanha), que considerou o mesmo como uma opção de tratamento para um grupo específico de pacientes.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram detectadas quatro potenciais tecnologias para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida, em estudos clínicos de fase 3 ou 4.



**Considerações:** As evidências elencadas no presente relatório, em sua maioria de boa qualidade, indicam que o uso de sacubitril/valsartana, em esquema triplo de tratamento, é eficaz e potencialmente seguro para pacientes com IC classe NYHA II sintomáticos, com fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35%, refratários ao tratamento com IECA e/ou BRA e com idade igual ou inferior a 75 anos. Tais evidências, somadas ao custo elevado do tratamento com essa tecnologia, indicam que seria necessário o estabelecimento de critérios de elegibilidade para o uso de sacubitril/valsartana.

**Recomendação preliminar:** Considerou-se que o medicamento não apresenta benefícios clínicos condizentes com o preço proposto para o medicamento no Brasil. Assim, a CONITEC, em sua 72ª reunião em 07 de novembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de sacubitril/valsartana para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática NYHA II-IV com fração de ejeção reduzida.





## 2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

### 2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, caracterizada pela disfunção estrutural e/ou funcional do coração, que resulta no comprometimento do enchimento ventricular ou ejeção de sangue e, conseqüentemente, na capacidade do órgão em atender as necessidades metabólicas de maneira adequada (KEMP & CONTE, 2012; YANCY et al., 2013). Dada a disfunção, os pacientes com IC apresentam sintomas característicos - dispnéia, ortopnéia, tosse e cansaço - que podem vir acompanhados também de sinais característicos, como pressão jugular venosa elevada, crepitações pulmonares, terceira bulha durante a ausculta cardíaca e edema dos membros inferiores (PONIKOWSKI et al., 2016).

A síndrome pode ser causada por uma ampla variedade de cardiopatias, sendo a causa mais comum a Doença Arterial Coronariana (DAC), que representa cerca de dois terços dos casos. Outras causas incluem doença valvular cardíaca, cardiomiopatias, hipertensão e diabetes. No Brasil, a principal etiologia da IC é a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial (BOCCHI et al., 2009). Dados de um estudo observacional realizado no país com pacientes hospitalizados devido à IC apontaram que as etiologias isquêmica e hipertensiva acometeram 30,1% e 20,3% dos pacientes, respectivamente, na população estudada. O estudo também destacou que aproximadamente 11% dos pacientes de IC estudados tinham o diagnóstico de Doença de Chagas (DC) (ALBUQUERQUE et al, 2015).

A IC é categorizada com base na Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE), ou seja, na porcentagem de sangue a ser bombeado para fora do ventrículo esquerdo em cada contração (KEMP & CONTE, 2012). Dessa forma, a IC tem sido atualmente dividida em duas categorias: IC com Fração de Ejeção reduzida (ICFEr) e IC com Fração de Ejeção preservada (ICFEp), historicamente conhecidas como IC sistólica e diastólica, respectivamente (BOCCHI et al., 2009). Seguindo essa divisão, a diretriz americana para o tratamento da IC, elaborada pela *American College of Cardiology Foundation*



(ACC) e *American Heart Association* (AHA), definiu como FEVE  $\leq 40\%$  o ponto de corte para a classificação de pacientes ICFeR (YANCY et al., 2013).

Além dessa categorização, duas classificações são empregadas para avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca. A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é baseada nos sintomas dos pacientes e na capacidade de realizar atividades físicas. A classificação NYHA é uma avaliação subjetiva realizada por um clínico e pode mudar, com frequência, durante curtos períodos de tempo. No entanto, esta classificação tem sido amplamente utilizada na prática clínica e nos ensaios clínicos. A classificação americana (ACC/AHA) descreve a IC em estágios com base no desenvolvimento e na progressão da doença. Os estágios são progressivos e irreversíveis, ou seja, a mudança de um paciente de seu estágio para um estágio anterior não é observada (YANCY et al. 2013; BOCCHI et al., 2009). Ambas as classificações são resumidas nos Quadros 1 e 2.

**Quadro 1.** Classificação da IC de acordo com as classes NYHA

<b>Classificação da IC - Classes NYHA</b>	
I	Sem limitação aos esforços habituais
II	Limitação discreta aos esforços habituais
III	Confortável ao repouso, limitação moderada aos esforços habituais
IV	Sintomático aos mínimos esforços ou mesmo em repouso

**Quadro 2.** Classificação da IC de acordo com os estágios ACC/AHA

<b>Classificação da IC - Estágios ACC/AHA</b>	
A	Alto risco/sem cardiopatia estrutural
B	Com cardiopatia estrutural/sem sintomas
C	Com cardiopatia estrutural/com sintomas
D	Falha do tratamento farmacológico

O diagnóstico de IC é clínico, baseado em anamnese e em exame físico bem elaborado, logo, não há um teste diagnóstico específico para a síndrome. Considerando-se a



inespecificidade dos sintomas e sinais, os problemas associados ao diagnóstico de IC são particularmente evidentes nas fases iniciais da doença, em que os pacientes podem queixar-se de falta de ar, de cansaço e de fadiga, mas não têm evidências ecocardiográficas de disfunção sistólica ventricular esquerda. Além disso, os sintomas e os sinais de IC podem ser difíceis de interpretar em pacientes mais velhos, com graus mais elevados de comorbidades e entre os pacientes obesos (YANCY et al., 2013; McMURRAY et al., 2012).

A IC é uma doença progressiva e está associada à alta morbidade e mortalidade. Cada episódio de descompensação aguda pode resultar em lesão miocárdica adicional e disfunção ventricular esquerda progressiva. Com a progressão da doença, a incidência de episódios agudos aumenta, levando à altas taxas de hospitalização e aumento do risco de mortalidade (GHEORGHIADÉ et al., 2005).

### **2.1.1 FISIOPATOLOGIA**

A fisiopatologia da IC é complexa e envolve o coração, o rim e a vasculatura periférica. Em pacientes com ICFeR, a lesão miocárdica (causada por um infarto do miocárdio, por exemplo) resulta em mudanças não adaptativas nos miócitos (fibras musculares) e na matriz extracelular que levam à remodelação patológica do ventrículo com dilatação e comprometimento da contratilidade. Em pacientes não tratados, a piora progressiva dessas mudanças ocorre ao longo do tempo, causando dilatação do ventrículo esquerdo e diminuição da FEVE. Essa progressão pode ser atribuída a dois mecanismos: (1) morte dos miócitos devida à ocorrência de eventos adicionais (infarto recorrente, por exemplo); (2) início de respostas sistêmicas devido à diminuição da função sistólica, principalmente pela ativação de duas vias neuro-hormonais: o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Além da ativação destes dois sistemas, uma terceira via neuro-hormonal, o sistema de Peptídeos Natriuréticos (PN), também é acionada, na tentativa de neutralizar os efeitos da ativação do SNS e do SRAA (McMURRAY et al., 2012).

A estimulação do SNS resulta na liberação de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina), que leva ao aumento da frequência cardíaca, ao aumento da



contratilidade cardíaca e à vasoconstrição periférica, bem como à ativação do SRAA, que resulta num aumento dos níveis de renina, de angiotensina e de aldosterona no plasma sanguíneo. A Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), em seguida, converte a angiotensina I em angiotensina II, o que aumenta a vasoconstrição e promove a liberação de aldosterona. Em geral, a ativação deste sistema promove a reabsorção de sódio, estimula a liberação de vasopressina e aumenta a contratilidade, bem como a hipertrofia cardíaca e a fibrose da parede vascular (KEMP & CONTE, 2012; SCHRIER & ABRAHAM, 1999).

A ativação simultânea de neuro-hormônios chamados PN (Peptídeo Natriurético Atrial [ANP], Peptídeo Natriurético Cerebral [BNP], e Peptídeo Natriurético tipo-C [CNP]) ocorre para equilibrar o efeito vasoconstritor mencionado acima. Esses hormônios atuam diretamente sobre os vasos sanguíneos para causar vasodilatação, excreção de sal e água; inibição da secreção da renina, aldosterona e vasopressina (LEVIN et al., 1998; NATHISUWAN & TALBERT, 2002; KEMP & CONTE, 2012; SCHRIER & ABRAHAM, 1999).

Na fase inicial da IC, a ativação das vias do SNS e do SRAA é compensatória, mantendo a pressão sanguínea e o débito cardíaco. Entretanto, com sua ativação contínua, elas se tornam mal adaptativas e causam redução no desempenho ventricular e aumento da retenção de sódio e de água. Com isso, forma-se um ciclo que leva à hipertrofia cardíaca, à fibrose e ao remodelamento mal adaptativo, características da IC avançada (BRAUNWALD, 2013).

### **2.1.2 EPIDEMIOLOGIA**

Apesar dos avanços no tratamento, a IC ainda é considerada um grave problema de saúde pública. Estima-se que 37,7 milhões de indivíduos tenham esse diagnóstico em todo o mundo. A prevalência de IC é de 1 a 2% na população adulta em países desenvolvidos, aumentando para 10% entre pessoas com mais de 70 anos de idade (ZIAEIAN & FONAROW, 2016; PONIKOWSKI et al., 2016).

Acredita-se que depois de cinco anos de diagnóstico, a sobrevida corresponda a apenas 35%, enquanto a prevalência se eleva conforme a faixa etária, ou seja, cerca



de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos e 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos (ZIAEIAN & FONAROW, 2016; SBC, 2018).

Além disso, o aumento da morbidade e mortalidade e dos gastos em saúde está associado à alta prevalência de IC. Destaca-se como uma das principais causas de hospitalização entre adultos e idosos. Nos Estados Unidos da América (EUA), os custos médicos totais para pacientes com IC devem aumentar de U\$ 20,9 bilhões em 2012 para U\$ 53,1 bilhões até 2030 (ZIAEIAN & FONAROW, 2016).

Em 2011, nos EUA, uma em cada nove ocorrências de óbito (n=300.122) estavam relacionadas à IC. Um estudo multicêntrico europeu apontou que as taxas de mortalidade em 12 meses para pacientes hospitalizados por IC foram de 17%, enquanto as taxas de hospitalização desses pacientes no mesmo período atingem 44% (MAGGIONI et al., 2013; ZIAEIAN & FONAROW, 2016; PONIKOWSKI et al., 2016).

Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 2011 a 2014, demonstraram que 6,5 milhões de americanos com idade igual ou superior a 20 anos têm IC. Projeta-se, ainda, um aumento na prevalência de IC de 46% de 2012 a 2030 (BENJAMIN et al., 2018).

No Brasil, dados registrados no *Brazilian Registry of Acute Heart Failure* (BREATHE) demonstraram que grande parte das rehospitalizações se devem à falta de adesão ao tratamento para IC, o que provoca um aumento na taxa de mortalidade dentro do hospital. Ressalta-se ainda que há um controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes, assim como a existência de doenças negligenciadas e relacionadas às causas da IC, como a DC. A DC, apesar de ter tido uma redução na prevalência, ainda se faz presente, acarretando quadros graves. Cerca de 21% dos portadores de IC são atendidos em serviços ambulatoriais devido à DC (SBC, 2018).

Segundo informações sobre IC contidas no DATASUS, em 2017, 208.638 internações por IC foram registradas, das quais 86.228 ocorreram na região Sudeste. Quanto aos óbitos, foram notificados 22.649 devido à IC no mesmo ano, o que equivale a uma taxa de mortalidade de 10,86 (BRASIL, 2018).



## **2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO**

O tratamento da IC consiste em medidas farmacológicas e não farmacológicas que objetivam, principalmente, o alívio dos sinais e sintomas, a melhora da qualidade de vida, a diminuição da progressão ou reversão da disfunção cardíaca e periférica e a redução de admissões hospitalares e da mortalidade. As diferentes abordagens terapêuticas são adotadas de acordo com o estágio da doença e podem ser associadas de acordo com a evolução e manifestação da doença (YANCY et al., 2013; PONIKOWSKI et al., 2016; COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018).

### **TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS**

Existem diversas abordagens não farmacológicas para manejo da IC. Pacientes com IC se beneficiam da orientação multiprofissional em programas de manejo de IC, desenvolvidos com o objetivo de melhorar a adesão, o autocuidado e a qualidade de vida, além de reduzir hospitalizações, mortalidade e gastos hospitalares. Também é recomendada a reabilitação cardiovascular (com prática de exercício aeróbico regular), de forma a melhorar qualidade de vida, capacidade funcional e função diastólica. Restrição hídrica e de sódio podem ser recomendadas, bem como dieta, perda de peso e suplementação de ácidos graxos para reduzir morbimortalidade cardiovascular. O nível de evidência para a recomendação dos tratamentos não farmacológicos varia e não há consenso sobre quais medidas devem ser adotadas, dependendo, portanto, da avaliação médica para a definição das condutas terapêuticas (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018).

### **TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS**

O tratamento farmacológico para ICFe tem como objetivo a melhoria dos sintomas e do prognóstico da doença. O arsenal terapêutico atual para ICFe, com efeito na redução da mortalidade, inclui os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II (BRA) em associação a Betabloqueadores Cardiosseletivos (BB) e/ou Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides (ARM) (ou Antagonistas de Aldosterona - AA) (YANCY et al. 2013;



PONIKOWSKI et al., 2016). Recentemente, as diretrizes americana e europeia incluíram uma nova classe de medicamento na terapia padrão de ICFe: os inibidores da neprilisina associado a bloqueadores do receptor de angiotensina (INRA) (YANCY et al. 2017; PONIKOWSKI et al., 2016; COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018). Além desses medicamentos, a terapia medicamentosa para ICFe pode incluir também os diuréticos para o alívio nos sintomas devido à sobrecarga de volume e a digoxina para o controle da resposta ventricular em pacientes com IC e fibrilação atrial (YANCY et al. 2013; PONIKOWSKI et al., 2016; COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018).

Os IECA são recomendados por todas as principais diretrizes terapêuticas para IC como farmacoterapia de primeira linha de escolha para todos os pacientes com ICFe. Nos casos em que os pacientes forem intolerantes ao IECA, recomenda-se o BRA como alternativa terapêutica, uma vez que estudos demonstram não haver diferença estatisticamente significativa nas taxas de internação ou mortalidade entre os tratamentos com IECA e BRA (HERAN et al., 2012; BOCCHI et al., 2012; YANCY et al., 2013; PONIKOWSKI et al., 2016; COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018).

Ainda na primeira linha de tratamento, recomenda-se uma terapia tripla com a associação de IECA/BRA aos BB e ARM. Em caso de intolerância ou refratariedade ao tratamento com os IECA/BRA, recomenda-se iniciar a segunda linha de tratamento, na qual pode ser indicado o uso dos INRA. As principais recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) para tratamento da IC crônica (Quadro 3) e o algoritmo de tratamento da diretriz (Figura 1) estão representados abaixo (COORDENADOR DA DIRETRIZ DE IC, 2018).



### Quadro 3: Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia para tratamento da IC.

Recomendações	Classe
Programas de cuidado multidisciplinar	I
IECA na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
BRAs na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia, se intolerância ou alergia à IECA	I
BB (bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol) na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
Hidralazina e nitrato para autodeclarados afrodescendentes na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) em classes funcionais avançadas (III-IV da NYHA)	I
<b>Outros tratamentos que reduzem mortalidade total</b>	
Sacubitril/valsartana em lugar de IECA (ou BRA) para disfunção de VE sintomática já em uso terapêutica otimizada	I
Hidralazina e nitrato na disfunção de VE (FEVE < 40%), para pacientes com contraindicação para uso de IECA ou BRA, de qualquer raça	I
TRC para disfunção de VE grave (FEVE ≤ 35%) sintomática, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS ≥ 150 milissegundos, apesar de terapêutica otimizada	I
Cardiofibrilador implantável para prevenção secundária de morte súbita	I
Cardiofibrilador implantável para prevenção primária de morte súbita na IC de etiologia isquêmica (FEVE ≤ 35%, classe funcional II-III da NYHA, > 40 dias pós-IAM)	I
Revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica para disfunção de VE grave, quadro de angina de peito limitante (classe III-IV) ou lesão de TCE (> 50%), com anatomia coronariana favorável para o procedimento escolhido	I
Revascularização miocárdica cirúrgica na IC com disfunção de VE grave (FEVE ≤ 35%) e lesões coronarianas múltiplas passíveis de revascularização cirúrgica (sem angina limitante e sem lesão de TCE)	I
<b>Tratamentos que melhoram a morbidade e qualidade de vida</b>	
Reabilitação cardiovascular para ICEFEr e ICFEp	I
Vacinação anual para influenza e vacinação periódica para pneumococos	I
Diuréticos para controle de congestão para ICEFEr e ICFEp	I

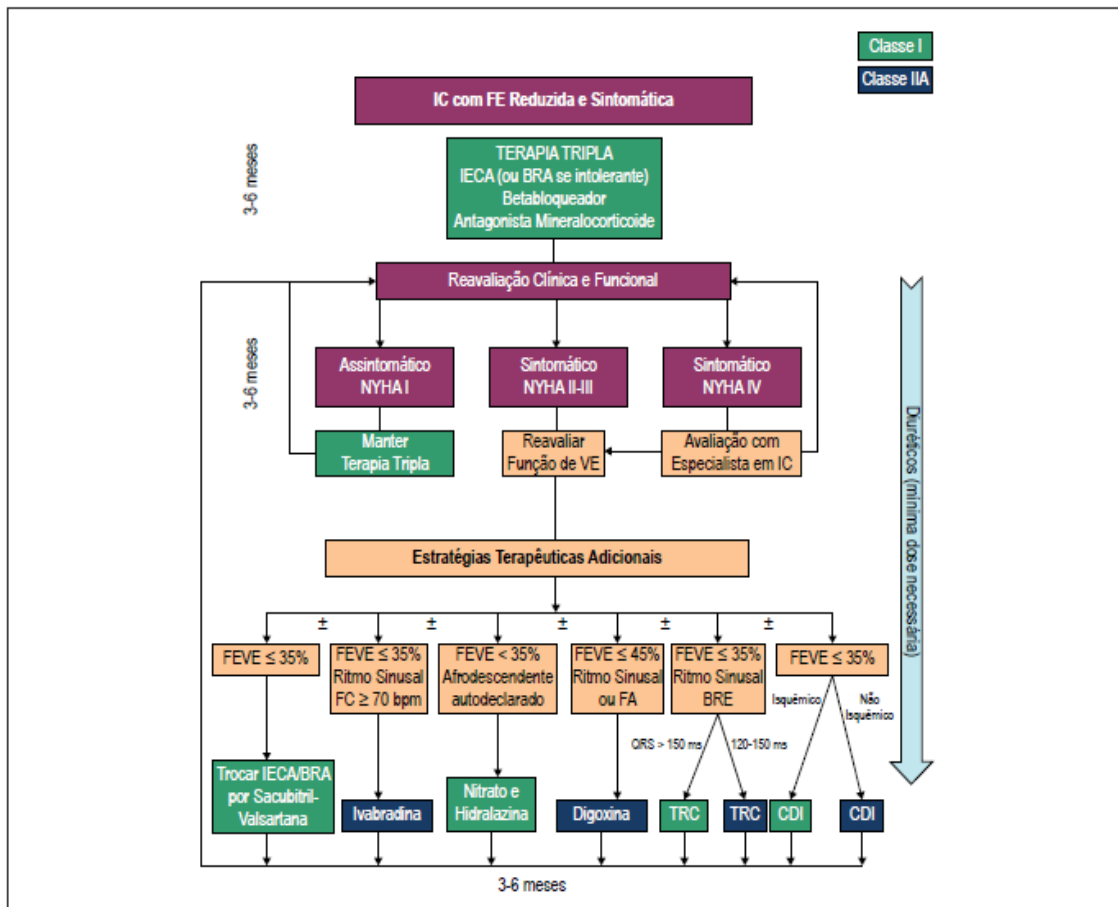
IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; TCE: tronco de coronária esquerda; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Fonte: Coordenador da Diretriz de IC, 2018.





**Figura 1:** Algoritmo de tratamento da ICFer, segundo Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.



Fonte: Coordenador da Diretriz de IC, 2018.



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Sacubitril/Valsartana sódica hidratada

**Nome comercial:** Entresto®

**Fabricante:** Novartis Biociências SA.

**Demandante:** Novartis Biociências SA.

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida (ENTRESTO, 2017).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose alvo do medicamento é 97 mg/103 mg duas vezes ao dia, por via oral. A dose inicial recomendada de é 49 mg/51 mg duas vezes ao dia. Uma dose de início de 24 mg/26 mg duas vezes ao dia é recomendada para pacientes que atualmente não estão tomando um IECA ou BRA, e deve ser considerada para pacientes que tenham tomado anteriormente baixas doses destes agentes. A dose inicial deve ser dobrada a cada 2-4 semanas até atingir a dose alvo de 97 mg/103 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado pelo paciente.

**Patente:** 16 de janeiro de 2003.

**Preço proposto para incorporação:** Dispostos no Quadro 4.

**Quadro 4:** Preços de sacubitril/valsartana propostos para incorporação

Concentração	Preço ofertado por embalagem*	
	Caixa com 28 comprimidos	Caixa com 60 comprimidos
sacubitril/valsartana 24 mg/26 mg	R\$ 80,50	Não aplicável
sacubitril/valsartana 49 mg/51 mg	R\$ 80,50	R\$ 172,50
sacubitril/valsartana 97 mg/103 mg	R\$ 80,50	R\$ 172,50

\*Preço incluindo impostos



**Contraindicações:** Hipersensibilidade ao princípio ativo, a sacubitril, a valsartana ou a qualquer um dos excipientes. Uso concomitante com IECA (não deve ser administrado em até 36 horas após a descontinuação da terapia com IECA). História conhecida de angioedema relacionado à terapia anterior com IECA ou BRA ou angioedema hereditário ou idiopático. Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase. Este medicamento possui risco categoria D na gravidez e, portanto, seu uso é contraindicado para mulheres grávidas (ENTRESTO, 2017).

**Precauções:** Foi observada hipotensão em pacientes tratados com sacubitril/valsartana, especialmente naqueles com idade igual ou superior a 65 anos. O uso do medicamento pode estar associado à diminuição da função renal, e os pacientes com função renal comprometida tem mais risco de hipotensão. O risco de insuficiência renal é maior em pacientes desidratados ou em uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais. O uso de sacubitril/valsartana pode estar associado a um risco elevado de hipercalemia e angioedema. O medicamento é contraindicado durante a gravidez e, apesar de não haver estudos sobre excreção no leite humano, também não há recomendação de uso durante a amamentação. Sacubitril/valsartana não deve ser administrado com IECA ou BRA, e deve ser usado com cautela na coadministração com inibidores diretos da renina. Não foram realizadas avaliações sobre o efeito de sacubitril/valsartana na fertilidade, na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas ou em pacientes com insuficiência renal grave (ENTRESTO, 2017).

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** Os EA mais relatados durante o tratamento foram: hipercalemia, hipotensão e insuficiência renal, considerados “muito comuns” (incidência  $\geq 1/10$ ); anemia, hipocalemia, hipoglicemia, tontura, cefaleia, síncope, vertigem, tosse, diarreia, náusea, gastrite, falência renal, fadiga e astenia, considerados “comuns” (incidência  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) (ENTRESTO, 2017).

**Mecanismo de ação:** Sacubitril/valsartana é um INRA, inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) através do sacubitrilato, o metabólito ativo do pró-fármaco sacubitril, e bloqueando o receptor da angiotensina II tipo-1 (AT1) através da valsartana. Os benefícios cardiovasculares complementares e efeitos renais de



sacubitril/valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca são atribuídos ao aumento dos peptídeos que são degradados pela neprilisina, como PN, pelo sacubitrilato e a inibição simultânea dos efeitos deletérios da angiotensina II pela valsartana. Os PN exercem seus efeitos ativando receptores de guanilil ciclase acoplados à membrana, resultando em concentrações elevadas do segundo mensageiro Monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), promovendo assim vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, inibição da liberação de renina e aldosterona, redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e antifibróticos. A ativação contínua do SRAA resulta em vasoconstrição, retenção de sódio renal e de fluidos, ativação de crescimento e proliferação celular e subsequente remodelagem cardiovascular de má adaptação. 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 (ENTRESTO, 2017).

#### **4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

**Demandante:** Novartis

**Data da solicitação:** Julho/2018

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Novartis para avaliar a eficácia e segurança do Sacubitril/Valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.

Para a avaliação de incorporação do sacubitril/valsartana ao SUS, o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 5.



**Quadro 5:** Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Sacubitril/valsartana
<b>C</b>	<b>Comparação</b>	Sem restrições
<b>O</b>	<b>Desfechos</b>	Não especificado, todos os desfechos disponíveis
<b>S</b>	<b>Desenho de Estudo</b>	Meta-análises, Revisões Sistemáticas (RS) e Ensaio Clínicos Controlados Randomizados (ECR) de fase III

NYHA: *New York Heart Association*

**Pergunta:** O uso de sacubitril/valsartana é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II a IV, quando comparado a outros ativos ou ao placebo?

#### **4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE**

O demandante realizou buscas eletrônicas até 28 de março de 2018 nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed*), EMBASE (Elsevier), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e CRD (*Centre for Reviews and Dissemination - The University of York - Reino Unido*). Também foram conduzidas buscas complementares até 3 de abril de 2018 em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Em todas as bases de dados, foram utilizados os termos “sacubitril or angiotensin receptor–neprilysin inhibitors and heart failure”, com ou sem a utilização de filtros. Os detalhes da busca em cada uma das bases de dados são descritos no Quadro 6. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.



**Quadro 6:** Estratégias de busca

Base de Dados	Detalhes da busca	Artigos recuperados
Pubmed/MEDLINE	((("LCZ 696"[Supplementary Concept] OR "LCZ 696"[All Fields] OR "sacubitril"[All Fields]) OR "angiotensin receptor-neprilysin inhibitors"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR "heart failure"[All Fields]))	359
EMBASE	(sacubitril OR 'angiotensin receptor neprilysin inhibitors') AND 'heart failure' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	150
The Cochrane Library	((sacubitril) OR ("angiotensin receptor–neprilysin inhibitors")) AND ("heart failure")	140
LILACS (via BVS)	(tw:((sacubitril OR "angiotensin receptor–neprilysin inhibitors") AND ("Heart failure" OR "Insuficiência Cardíaca" OR "Fallo Cardíaco")))	271
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	((sacubitril) OR ("angiotensin receptor–neprilysin inhibitors")) AND ("heart failure")	3

#### 4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

Além dos estudos apresentados pelo demandante, uma nova busca foi realizada, em 17/09/2018, com termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e EMBASE. Adicionalmente, realizou-se busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de busca no *clinicaltrials*, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram sacubitril/valsartana para ICFeR (Quadro 7).

**Quadro 7:** Nova busca de evidências.

Base de Dados	Detalhes da busca	Artigos recuperados
Pubmed/MEDLINE	((("Heart Failure"[Mesh]) OR ((Cardiac Failure OR Heart Decompensation OR Decompensation, Heart OR Heart Failure, Right-Sided OR Heart Failure, Right Sided OR Right-Sided Heart Failure OR Right Sided Heart Failure OR Myocardial Failure OR Congestive Heart Failure OR Heart Failure, Congestive OR Heart Failure, Left-Sided OR Heart Failure, Left Sided OR Left-Sided Heart Failure OR Left Sided Heart Failure)))) AND (("LCZ 696" [Supplementary Concept]) OR ((LCZ696 OR LCZ-696 OR sacubitril OR sacubitril-valsartan OR entresto OR 3-(1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-3'-methyl-2'-(pentanoyl(2'-(tetrazol-5-ylate)biphenyl-4'-	244

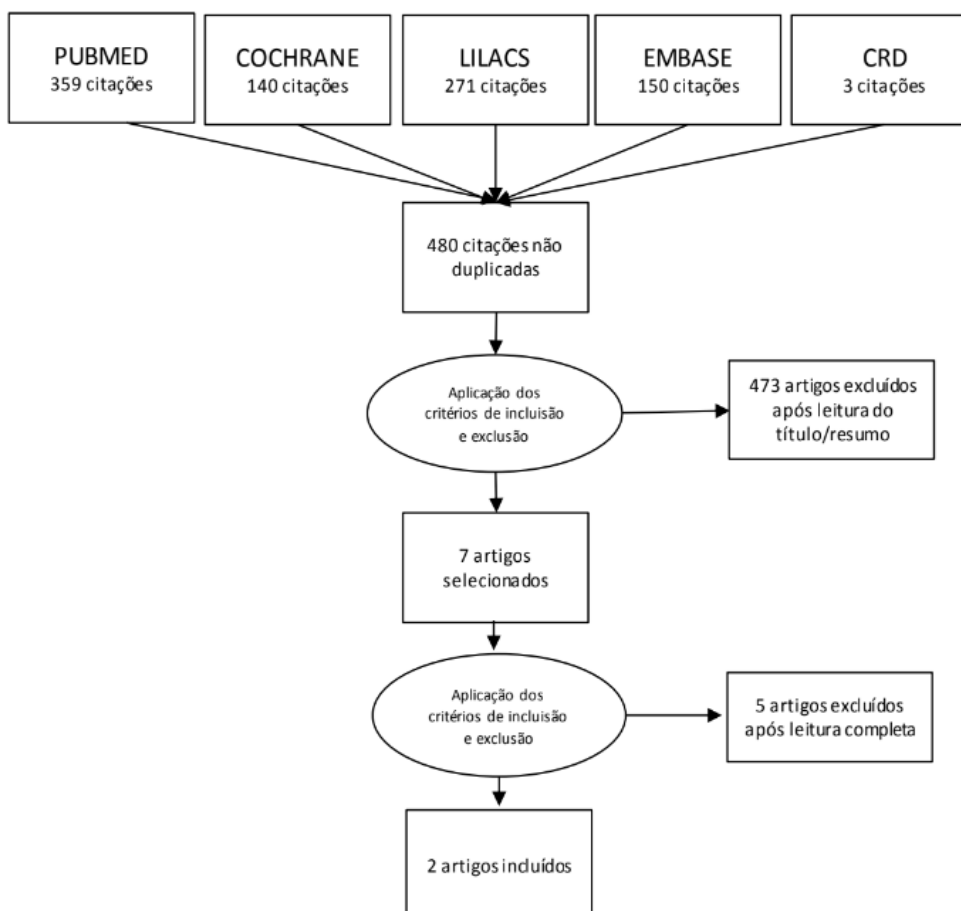


	ylmethyl)amino)butyrate OR trisodium (3-(1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbamoil)propionate-3'-methyl-2'-(pentanoyl(2'-(tetrazol-5-ylate)biphenyl-4'-ylmethyl)amino)butyrate) hemipentahydrate)))	
EMBASE	(sacubitril OR 'angiotensin receptor neprilysin inhibitors') AND 'heart failure'	964
The Cochrane Library	((sacubitril) OR ("angiotensin receptor–neprilysin inhibitors")) AND ("heart failure")	182
LILACS (via BVS)	((sacubitril OR "angiotensin receptor–neprilysin inhibitors") AND ("Heart failure" OR "Insuficiência Cardíaca"))	2

### 4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Na busca realizada pelo demandante foram incluídos dois estudos (Figura 2 e Quadro 8).

**Figura 2:** Processo de seleção dos estudos do demandante.





Das buscas complementares realizadas nos *websites* de agências de ATS, selecionou-se o relatório de avaliação de sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção reduzida publicado pelo NICE, que após leitura completa, evidenciou informações adicionais aos estudos selecionados.

**Quadro 8:** Estudos incluídos na seleção do demandante.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	McMurray et al.	ECR PARADIGM-HF	2014
2	Burnett et al.	RS e meta-análise em rede com IECA, BRA, ARM, BB e INRA no tratamento da ICFeR.	2017

#### 4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Ainda que a pergunta PICO realizada pelo demandante tenha sido bem estruturada, considerou-se plausível acrescentar estudos de vida real para avaliar a efetividade.

Assim, estruturou-se nova pergunta no formato PICO, conforme apresentado no Quadro 9.

**Quadro 9:** Nova pergunta no formato PICO.

<b>P</b>	<b>População</b>	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida
<b>I</b>	<b>Intervenção</b>	Sacubitril/valsartana.
<b>C</b>	<b>Comparação</b>	Sem restrições.
<b>O</b>	<b>Desfechos</b>	<b>Primários:</b> morte e hospitalizações - por todas as causas e por eventos cardiovasculares, qualidade de vida, eventos adversos.
<b>S</b>	<b>Desenho de Estudo</b>	Meta-análises, RS, ECR de fase III e Estudos Observacionais.

NYHA: *New York Heart Association*

**Pergunta:** O uso de sacubitril/valsartana é eficaz, efetivo, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática com

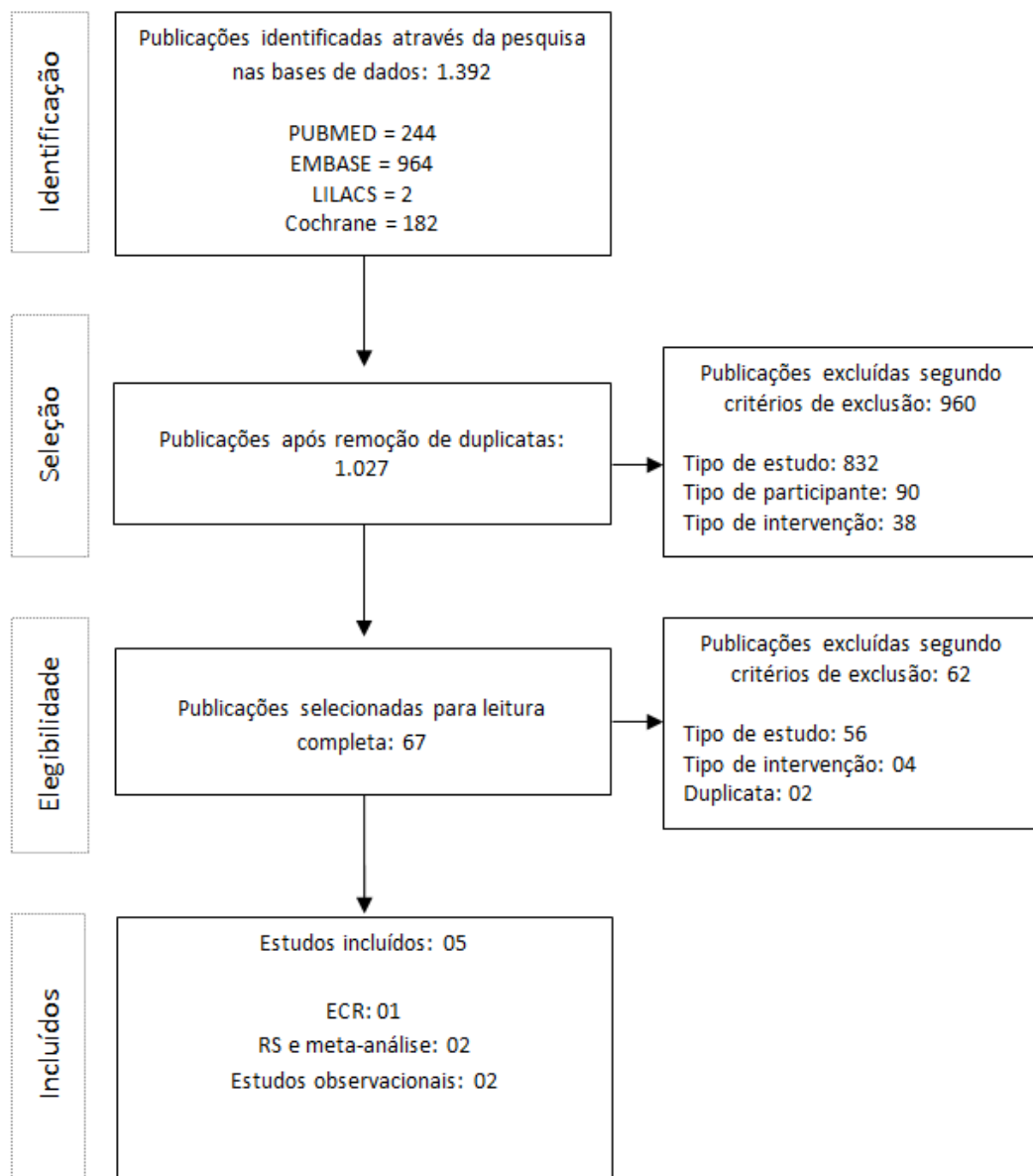




fração de ejeção reduzida e classe funcional NYHA II a IV, quando comparado a outros ativos ou ao placebo?

Dessa forma, após a realização da nova busca, 1.392 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 67 estudos lidos na íntegra, cinco foram selecionados e incluídos por essa nova seleção (Figura 3 e Quadro 10).

**Figura 3:** Fluxograma da nova seleção dos estudos.





**Quadro 10:** Estudos incluídos na nova seleção.

	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano</b>
<b>1</b>	McMurray et al.*	ECR PARADIGM-HF	<b>2014</b>
<b>2</b>	Li et al.	Meta-análise	2017
<b>3</b>	Vecchis & Ariano	Estudo observacional retrospectivo	2017
<b>4</b>	Komajda et al.	RS e meta-análise em rede	2018
<b>5</b>	De Vecchis et al.	Estudo observacional retrospectivo	2018

\* Estudo incluído pelo demandante e na nova seleção.

## **4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA**

### **4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELO DEMANDANTE**

#### **Burnett et al., 2017**

Burnett e colaboradores realizaram uma meta-análise em rede (do inglês, *Network Meta-Analysis* - NMA) com o objetivo de comparar os efeitos das classes terapêuticas recomendadas para o tratamento da ICFer, e suas associações, sobre a mortalidade por todas as causas. Uma busca nas bases de dados Medline, EMBASE e Cochrane CENTRAL foi realizada, incluindo estudos de fase II e III publicados no idioma inglês entre janeiro de 1987 e abril de 2015. A população considerada foi composta por pacientes adultos com ICFer e classe funcional NYHA II-IV e foram incluídas todas as classes terapêuticas recomendadas por diretrizes: IECA, BRA, ARM, BB e INRA tanto em monoterapia quanto em associação, sendo considerada associação quando mais de 50% dos pacientes do estudo selecionado estavam no baseline em uso da associação em questão (por exemplo, IECA + BB). O desfecho avaliado foi a mortalidade por todas as causas.

Foram incluídos 57 ECRs na NMA, sendo a maioria deles multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo e com duração entre 8 semanas e 4 anos. A maior parte dos ECR comparou IECA + BB *versus* IECA e apenas um estudo avaliou INRA.

Em comparação ao placebo, a NMA demonstrou uma maior redução para mortalidade por todas as causas para a associação INRA + BB + ARM (63%), seguida pela associação IECA + BB + ARM (56%). Contudo, ao se avaliar a probabilidade da associação INRA + BB



+ ARM ser melhor que seu comparador, no caso IECA + BB + ARM, a meta-análise demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre as opções terapêuticas ( $p=0,83$ ).

Foi conduzida, ainda, uma análise de sensibilidade para comparar a terapia INRA com IECA e BRA em monoterapia. Para tal, foram ignoradas as terapias usadas concomitantemente a essas nos ECR. Essa análise evidenciou que as três terapias são superiores ao placebo, sendo a INRA a que apresentou maior redução na mortalidade (29%), seguida por IECA (16%) e, finalmente, BRA (12%). Tais resultados, entretanto, devem ser avaliados com cautela, tendo em vista que os estudos não foram conduzidos efetivamente em monoterapia. Ademais, todos os resultados são inferiores às associações previamente avaliadas no que se refere à redução de mortalidade por todas as causas.

**Limitações:** A meta-análise apresentou grande heterogeneidade entre os estudos, incluindo diferenças relativas à época de realização dos estudos, ao tempo de duração desses, a variações nas doses de tratamento e, principalmente, as características dos pacientes incluídos, devendo ser considerada a possibilidade de existir viés ecológico nas análises realizadas. Outra limitação deve-se ao fato de não terem sido avaliados desfechos primários de eficácia e segurança como: morte por causas cardiovasculares, hospitalizações e qualidade de vida. Por fim, destaca-se que o estudo realizado em colaboração com a indústria fabricante do medicamento - Novartis.

#### **4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO**

##### **McMurray et al., 2014 - PARADIGM-HF**

McMurray e colaboradores realizaram um ECR, duplo cego, comparando sacubitril/valsartana com enalapril em 8.442 pacientes com ICFer (fração de ejeção de 40% ou menos). Os critérios de elegibilidade incluíam indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, classe funcional NYHA II, III ou IV e que receberam tratamento com IECA ou BRA durante pelo menos 4 semanas antes do rastreamento. Foram excluídos do estudo pacientes com histórico conhecido de angioedema, hipotensão sintomática, taxa de



filtração glomerular estimada inferior a 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>, histórico de transplante ou em lista de espera, histórico de doença pulmonar grave, dentre outras condições.

O estudo foi composto por três fases: triagem dos pacientes de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, *run-in* simples cego e tratamento duplo-cego dos dois grupos de estudo.

Durante o período de *run-in* simples-cego, os pacientes elegíveis na triagem inicial receberam tratamento com 10mg de enalapril, duas vezes ao dia, durante duas semanas. Os pacientes que toleraram a dose de enalapril, foram considerados elegíveis para entrar no período de *run-in* do sacubitril/valsartana. Durante o período de *run-in* simples-cego de sacubitril/valsartana, os pacientes receberam 100mg de sacubitril/valsartana, duas vezes ao dia, durante 1-2 semanas e, em seguida, 200 mg de sacubitril/valsartana, duas vezes ao dia, por outras 2-4 semanas. Durante este período inicial, para minimizar o risco de angioedema causado pela sobreposição da inibição da IECA e da neprilisina, o enalapril foi retirado um dia antes do início do tratamento com sacubitril/valsartana e o mesmo foi suspenso um dia antes da randomização. Os pacientes que toleraram a dose de sacubitril/valsartana, de acordo com os critérios estabelecidos, foram elegíveis para randomização na fase duplo-cega do estudo clínico.

Os pacientes que não apresentaram efeitos adversos inaceitáveis das doses alvo dos dois medicamentos do estudo foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para tratamento duplo-cego com enalapril (na dose de 10mg duas vezes ao dia) ou sacubitril/valsartana (na dose de 200mg duas vezes ao dia). Os pacientes foram avaliados a cada 2-8 semanas durante os primeiros quatro meses de terapia duplo-cego e a cada quatro meses depois disso. A dose do medicamento do estudo poderia ser reduzida em pacientes que apresentasse efeitos colaterais inaceitáveis em doses-alvo.

O desfecho primário foi composto de morte por causas cardiovasculares ou uma primeira hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários foram o tempo até a morte por qualquer causa, a mudança da linha de base até 8 meses na pontuação clínica do escore *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) (em uma escala de 0 a 100, com escores mais altos indicando menos sintomas e limitações físicas associadas à



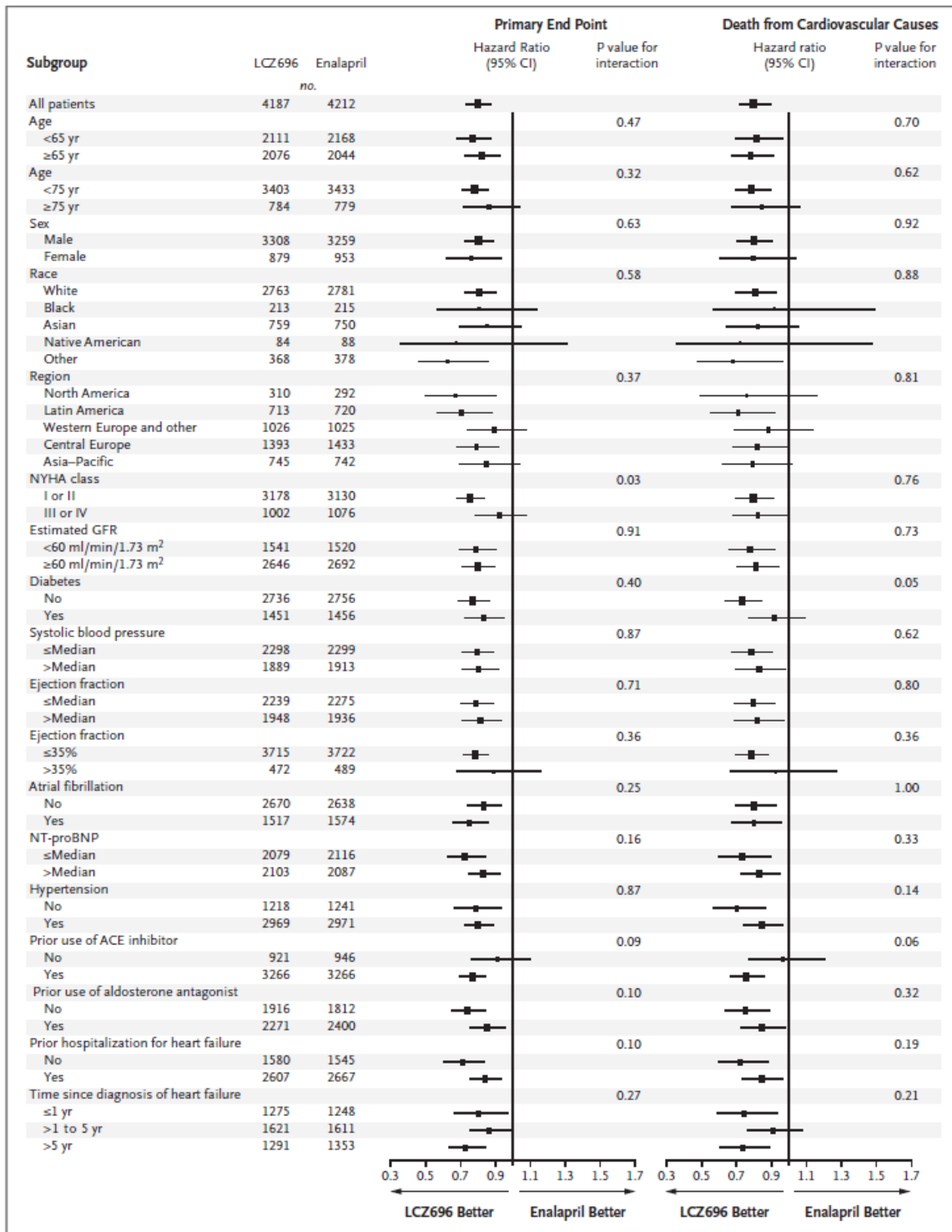
insuficiência cardíaca), o tempo para um novo início de fibrilação atrial e o tempo até a primeira ocorrência de um declínio na função renal.

Um total de 10.521 pacientes, em 1.043 centros de 47 países, foi recrutado. Desses, 2.079 não cumpriram os critérios para a randomização e 43 pacientes foram randomizados de forma errônea ou foram inscritos em locais que foram fechados devido a graves violações de Boas Práticas Clínicas; esses pacientes foram prospectivamente omitidos de todas as análises antes do final do estudo. Assim, 4.187 pacientes foram aleatoriamente designados para receber sacubitril/valsartana e 4.212 para receber enalapril para a análise de *intention-to-treat*. Exceto para descontinuações devido a morte, o medicamento foi descontinuado em 746 pacientes (17,8%) recebendo sacubitril/valsartana e 833 pacientes (19,8%) recebendo enalapril ( $p=0,02$ ). Onze pacientes no grupo sacubitril/valsartana e nove pacientes no grupo do enalapril foram perdidos durante o acompanhamento, e seus dados foram censurados no último contato. A mediana do tempo de seguimento foi de 27 meses, sem diferenças significativas entre os grupos.

Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca ocorreu em 914 pacientes (21,8%) no grupo sacubitril/valsartana e 1117 pacientes (26,5%) no grupo enalapril (HR= 0,80; IC 95%: 0,73 - 0,87;  $p<0,001$ ). Um total de 558 mortes (13,3%) no grupo sacubitril/valsartana e 693 (16,5%) no grupo enalapril foram devidas a causas cardiovasculares (HR= 0,80; IC 95%: 0,71 - 0,89;  $p<0,001$ ). Dos pacientes que receberam sacubitril/valsartana, 537 (12,8%) foram hospitalizados por insuficiência cardíaca, em comparação com 658 pacientes (15,6%) que receberam enalapril (HR= 0,79; IC 95%: 0,71 - 0,89;  $p<0,001$ ). 711 pacientes (17,0%) no grupo sacubitril/valsartana e 835 pacientes (19,8%) no grupo enalapril morreram por qualquer causa (HR = 0,84; IC 95%: 0,76 - 0,93;  $p<0,001$ ). Na análise de subgrupos, no entanto, observa-se que não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos tanto para o desfecho primário (morte por causas cardiovasculares ou primeira hospitalização por IC) quanto para o desfecho morte por causas cardiovasculares (avaliado isoladamente) em pacientes maiores de 75 anos, com classe funcional NYHA II ou III, FEVE >35% e virgens de tratamento com IECA (Figura 4).



**Figura 4.** Resultados da análise de subgrupos do ECR PARADIGM-HF



Fonte: McMurray et al., 2014

No mês oito, o escore clínico KCCQ teve uma redução de 2,99 pontos no grupo sacubitril/valsartana e uma redução de 4,64 pontos no grupo enalapril. A indução da fibrilação atrial foi desenvolvida em 84 pacientes do grupo sacubitril/valsartana e 83



pacientes no grupo de enalapril ( $p=0,84$ ). Um total de 94 pacientes no grupo sacubitril/valsartana e 108 pacientes no grupo enalapril tiveram um declínio definido pelo protocolo na função renal ( $p=0,28$ ); oito pacientes no grupo sacubitril/valsartana e 16 no grupo enalapril tiveram progressão para doença renal terminal ( $p=0,11$ ).

Quanto à segurança, durante o período de *run-in* 12,0% dos pacientes se retiraram devido a um evento adverso (mais frequentemente tosse, hipercalcemia, disfunção renal ou hipotensão). Após a randomização, os pacientes do grupo sacubitril/valsartana eram mais propensos do que os do grupo enalapril a apresentar hipotensão sintomática. Menos pacientes no grupo sacubitril/valsartana do que no grupo do enalapril interromperam a medicação do estudo devido a um evento adverso (10,7% vs. 12,3%,  $p=0,03$ ) ou devido ao comprometimento renal (0,7% versus 1,4%,  $p=0,002$ ). Quase metade (48,38%) dos participantes tiveram pelo menos um evento adverso grave (46,09% no grupo sacubitril/valsartana *versus* 50,65% do grupo enalapril). Os eventos adversos graves mais frequentes foram insuficiência cardíaca, pneumonia, insuficiência cardíaca crônica, congestiva e fibrilação atrial (Figura 5).



**Figura 5:** Principais eventos adversos graves observados

Preferred term	LCZ696 N=4203 n (%)	Enalapril N=4229 n (%)	Total N=8432 n (%)
Number of patients with at least one SAE	1937 ( 46.09)	2142 ( 50.65)	4079 ( 48.38)
Cardiac failure	588 ( 13.99)	649 ( 15.35)	1237 ( 14.67)
Pneumonia	155 ( 3.69)	181 ( 4.28)	336 ( 3.98)
Cardiac failure chronic	112 ( 2.66)	135 ( 3.19)	247 ( 2.93)
Cardiac failure congestive	112 ( 2.66)	140 ( 3.31)	252 ( 2.99)
Atrial fibrillation	108 ( 2.57)	113 ( 2.67)	221 ( 2.62)
Cardiac death	85 ( 2.02)	114 ( 2.70)	199 ( 2.36)
Renal failure acute	74 ( 1.76)	79 ( 1.87)	153 ( 1.81)
Cerebrovascular accident	71 ( 1.69)	72 ( 1.70)	143 ( 1.70)
Acute myocardial infarction	69 ( 1.64)	68 ( 1.61)	137 ( 1.62)
Cardiac failure acute	67 ( 1.59)	93 ( 2.20)	160 ( 1.90)
Sudden cardiac death	67 ( 1.59)	69 ( 1.63)	136 ( 1.61)
Sudden death	66 ( 1.57)	78 ( 1.84)	144 ( 1.71)
Ventricular tachycardia	66 ( 1.57)	85 ( 2.01)	151 ( 1.79)
Myocardial infarction	65 ( 1.55)	72 ( 1.70)	137 ( 1.62)
Hypotension	59 ( 1.40)	68 ( 1.61)	127 ( 1.51)
Death	56 ( 1.33)	78 ( 1.84)	134 ( 1.59)
Angina pectoris	55 ( 1.31)	62 ( 1.47)	117 ( 1.39)
Angina unstable	53 ( 1.26)	51 ( 1.21)	104 ( 1.23)
Dyspnoea	51 ( 1.21)	57 ( 1.35)	108 ( 1.28)
Renal impairment	46 ( 1.09)	57 ( 1.35)	103 ( 1.22)
Renal failure	43 ( 1.02)	54 ( 1.28)	97 ( 1.15)
Syncope	43 ( 1.02)	68 ( 1.61)	111 ( 1.32)
Chronic obstructive pulmonary disease	40 ( 0.95)	46 ( 1.09)	86 ( 1.02)
Anaemia	31 ( 0.74)	47 ( 1.11)	78 ( 0.93)
Cardiac arrest	30 ( 0.71)	56 ( 1.32)	86 ( 1.02)

Fonte: McMurray et al., 2014

Mais de 80% dos participantes do estudo apresentaram um evento adverso. Os mais comuns foram hipotensão (17,61% no grupo sacubitril/valsartana *versus* 11,97% no grupo enalapril), insuficiência cardíaca (17,37% *versus* 11,97%), hipercalemia (11,61% *versus* 14%), comprometimento renal (10,14% *versus* 11,52%), dentre outros.

Em comparação com o valor na randomização, a pressão arterial sistólica média aos 8 meses foi  $3,2 \pm 0,4$  mmHg menor no grupo sacubitril/valsartana do que no grupo do enalapril ( $p < 0,001$ ). No entanto, quando a diferença entre os grupos na pressão arterial foi modelada como uma covariável tempo-dependente, não foi um determinante do benefício incremental do sacubitril/valsartana. Angioedema foi confirmado por avaliação





cega em 19 pacientes no grupo sacubitril/valsartana e em 10 pacientes no grupo enalapril ( $p=0,13$ ).

**Limitações:** Os critérios de elegibilidade do estudo foram bastante seletivos no sentido de excluir pacientes com comorbidades importantes e/ou aqueles potencialmente capazes de apresentar eventos adversos relacionados ao medicamento. Do mesmo modo, ao término do período de *run-in*, pacientes que apresentaram eventos adversos relevantes como hipotensão e insuficiência renal, foram retirados do ECR antes da fase duplo-cego. Nesse sentido, pode haver um viés de seleção no estudo, de modo que o mesmo não reflita a população com IC acompanhada na prática clínica. Além disso, não foi possível acessar os dados estatísticos referentes às análises de subgrupos, sendo permitido apenas identificar se o resultado foi significativo ou não. Estudo realizado em colaboração com a indústria fabricante do medicamento - Novartis.

#### 4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

##### Li et al. (2017)

Li e colaboradores realizaram uma meta-análise com objetivo de avaliar as evidências de segurança reportados em ECRs usando o sacubitril/valsartana *versus* IECA ou BRA ou placebo para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e hipertensão. Uma busca nas bases de dados EMBASE, Pubmed e The Cochrane Library of Trials foi realizada de abril de 2010 a maio de 2017. Seis ECR foram considerados elegíveis, com 11.821 pacientes incluídos. O risco de viés foi considerado baixo em todos os estudos. Todas as análises foram realizadas usando o *software* RevMan versão 5.3. As características da linha de base dos estudos estão na Figura 6.

**Figura 6:** Características da linha de base dos estudos incluídos na meta-análise

Study	Country	Population	LCZ696 (mg/d)	Dose	Control group and Dose (mg/d)	Age	LCZ696 group (n)	Control group (n)	Follow up	End-point
Ruilope 2010	18 countries	Hypertension	100–400 mg qd		Valsartan 80–320mg qd/ AHU377 200mg qd/ placebo	18–75 y	497	493/165/172	8 w	Sitting diastolic blood pressure
Paramount 2012	13 countries	Heart Failure	200 mg bid		Valsartan 160 mg bid	≥ 40 y	149	152	36 w	Death
Kavio 2014	5 Asian countries	Hypertension	100–400 mg qd		placebo	≥ 18 y	297	92	8 w	Diastolic BP
Paradigm 2014	47 countries	Heart Failure	200 mg bid		Enalapril 10 mg bid	18–96 y	4187	4212	27 m	Death
Ratio 2017	9 countries	Hypertension	400 mg qd		Valsartan 320 mg qd	≥ 18 y	142	143	8 w	Sitting systolic blood pressure
Parameter 2017	12 countries	Hypertension	400 mg qd		Olmesartan 40mg qd	≥ 60 y	229	225	52w	central aortic systolic pressure

Fonte: Li et al., 2017.



Foram realizadas duas meta-análises comparando o sacubitril/valsartana *versus* placebo. Na meta-análise para qualquer evento adverso, os resultados demonstraram não haver diferença entre o grupo em uso de sacubitril/valsartana e o grupo em uso do placebo (RR = 0,97; IC 95% (0,80; 1,17), Z = 0,32; p=0,75]. Quanto à descontinuação do tratamento devido a qualquer evento adverso, o grupo em uso do sacubitril/valsartana apresentou um risco significativamente menor quando comparado ao grupo placebo (RR = 0,33; IC 95% (0,13; 0,87), Z = 2,24; p=0,03).

Comparando sacubitril/valsartana *versus* IECA/BRA, algumas meta-análises foram realizadas. Para qualquer evento adverso, os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (RR = 0,98; IC 95% (0,96; 1,00); Z = 1,71; p=0,09). O grupo em uso de sacubitril/valsartana demonstrou uma redução significativa em eventos adversos sérios comparado ao grupo IECA/BRA (RR = 0,91; IC 95% (0,87; 0,95); Z = 4,23; p<0,0001). Quanto à descontinuação do tratamento devido a qualquer evento adverso, observou-se um menor risco no grupo sacubitril/valsartana em relação ao grupo IECA/BRA (RR = 0,71; IC 95% (0,56; 0,90); Z = 2,88; p=0,004). A meta-análise avaliando a morte demonstrou um risco menor no grupo sacubitril/valsartana em relação ao IECA/BRA (RR = 0,85; IC 95% (0,78; 0,94); Z = 3,40; p=0,0007). O grupo sacubitril/valsartana apresentou um risco maior de angioedema quando comparado ao grupo IECA/BRA (RR = 1,93; 95% CI (1,02; 3,68); Z = 2,01; p=0,04). Quanto à hipotensão, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (RR = 1,23; IC 95% (0,80; 1,89); Z = 0,96; p=0,34), apesar da heterogeneidade dos grupos ser I<sup>2</sup>=57%. A meta-análise do risco de hipercalemia demonstrou não haver diferenças entre os dois grupos (RR = 0,95; IC 95% (0,86; 1,04); Z = 1,17; p=0,24) e o risco de disfunção renal foi significativamente menor no grupo sacubitril/valsartana em relação ao IECA/BRA (RR = 0,73; IC 95% (0,59; 0,91); Z = 2,87; p=0,004). Outros eventos adversos foram meta-analisados, como tosse, inflamação do trato respiratório superior, diarreia, bronquite, tontura, dor na coluna, nasofaringite, dor de cabeça e influenza. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os eventos tosse, inflamação do trato respiratório superior, diarreia, dor na coluna, nasofaringite, dor de cabeça e influenza. O evento bronquite apresentou um risco menor



no grupo sacubitril/valsartana em relação ao IECA/BRA (RR = 0,82; IC 95% (0,68; 0,98); Z = 2,14; p=0,03) e tontura um risco maior no grupo sacubitril/valsartana comparado ao IECA/BRA (RR = 1,28; IC 95% (1,08; 1,52); Z = 2,88; p=0,004).

**Limitações:** A maioria dos participantes incluídos na meta-análise eram provenientes do estudo PARADIGM-HF. Com exceção dos estudos PARADIGM-HF e PARAMETER, os outros estudos eram curtos, sendo os resultados dos eventos adversos de curto prazo de uso do sacubitril/valsartana.

### **Vecchis & Ariano (2017)**

Vecchis & Ariano realizaram um estudo retrospectivo em uma pequena população em um ambulatório com insuficiência cardíaca e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A população tratada com sacubitril/valsartana (44 pacientes) tinha que ter histórico de uso prévio de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, por pelo menos três meses, independentemente dos resultados clínicos; ausência de episódios prévios de angioedema, ausência de hipotensão; ausência de falência renal crônica ou insuficiência hepática severa; neoplasia maligna ou anemia. Os outros com o tratamento convencional com IECA ou BRA foram inscritos como controles (88 pacientes). Nos dois grupos, o esquema terapêutico foi estabelecido de acordo com as preferências do médico. Os desfechos primários de interesse foram morte por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos de segurança foram hipotensão sintomática, angioedema, hipercalemia e piora da função renal.

No grupo tratado com sacubitril/valsartana observou-se uma redução na mortalidade por todas as causas (6,8% *versus* 34%; OR=0,14; IC 95%: 0,04 - 0,49) e nas hospitalizações por insuficiência cardíaca (4,5% *versus* 59%; OR=0,03; IC 95%: 0,01 - 0,14) quando comparado ao grupo controle. Os desfechos de segurança mostraram perfis comparáveis nos dois grupos, com evidência de boa tolerabilidade do sacubitril/valsartana, exceto pela hipotensão, relatado em 15,9% no grupo sacubitril/valsartana *versus* 5,7% no controle. A análise multivariada de regressão de riscos de COX, o sacubitril/valsartana demonstrou um fator de proteção contra a morte aos seis meses (*hazard ratio* (HR) = 0,132; IC95%:



0,0396 - 0,4454;  $p=0,0011$ ) e redução do risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca (HR = 0,0677; IC 95%: 0,0161 - 0,2845,  $p=0,003$ ).

**Limitações:** O período de tratamento com sacubitril/valsartana foi não maior de seis meses, uma vez que a comercialização do medicamento por reembolso pelo serviço nacional de saúde iniciou apenas em março de 2017. A amostra era pequena e os dados foram coletados retrospectivamente, podendo resultar em vieses.

### **Komajda et al. (2018)**

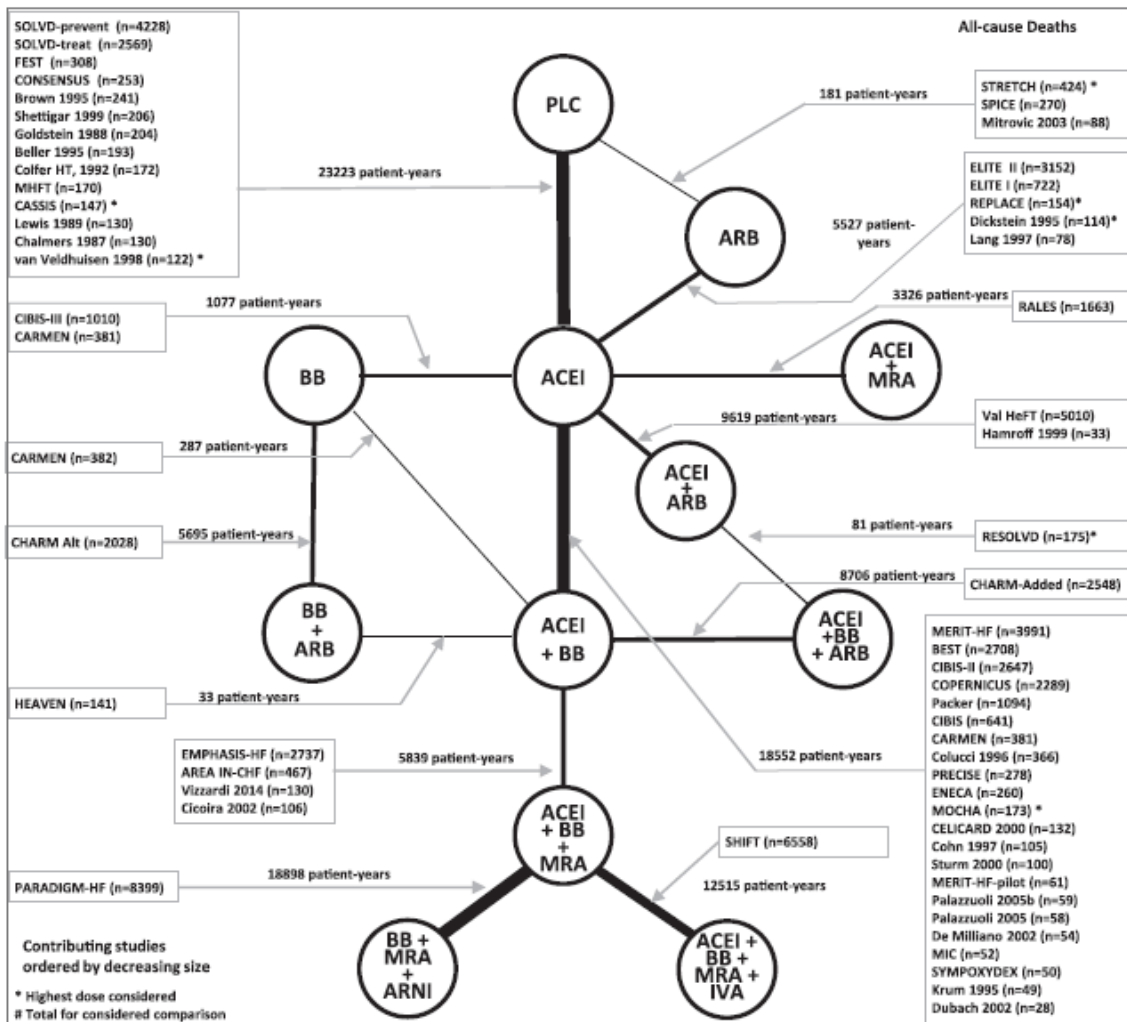
Komajda e colaboradores realizaram uma atualização da RS e meta-análise em rede publicada por Burnett et al., 2017, com o objetivo de avaliar o tratamento farmacológico da ICFeR, incluindo todos os grupos de medicamentos recomendados pelas diretrizes sobre os desfechos de mortalidade (cardiovascular e por todas as causas) e hospitalização (por IC e por todas as causas). As bases de dados PubMed, EMBASE e Cochrane foram pesquisadas para os principais grupos farmacológicos para o tratamento da IC (IECA, BB, BRA, ARM) e os novos grupos, incluindo os bloqueadores de canal  $I_f$  (nomeadamente, IVA) e INRA (nomeadamente, sacubitril/valsartana). Foram incluídos ECR com pacientes ambulatoriais adultos (18 a 70 anos), com IC crônica com fração de ejeção reduzida (FEVE < 45%) de etiologia isquêmica ou idiopática. Estudos que compararam a eficácia de medicamentos de um mesmo grupo farmacológico foram excluídos, bem como aqueles em que a população incluía indivíduos com comorbidades que pudessem ter um efeito importante na avaliação final dos desfechos (por exemplo, IC aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, insuficiência renal, doença coronariana). As informações obtidas nos estudos incluídos foram inseridas em um banco de dados e para cada desfecho foi extraído o número total de eventos em cada braço comparador. O tempo de exposição foi a média/mediana de acompanhamento do estudo, se informado, ou a duração planejada do estudo. Para considerar o uso de terapias medicamentosas concomitantes, os tratamentos foram categorizados de acordo com o tipo de associação de grupos farmacológicos. Para a condução da meta-análise em rede foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios dentro de uma estrutura *bayesiana* usando os *softwares* R e o Winbugs. As saídas do modelo foram apresentadas como razões de risco (RRs) para cada tratamento *versus* placebo, considerando a probabilidade de o tratamento ser



melhor do que o placebo. Os resultados também foram calculados para todas as comparações de tratamento pareadas.

Foram incluídos no estudo 58 ECRs, sendo a maioria deles multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo, com considerável variação em termos de tamanho da amostra e duração de acompanhamento dos ensaios. A gravidade da IC nos pacientes incluídos variou de leve a grave (NYHA classe I a IV). A rede da meta-análise foi dominada por alguns estudos de grande escala, mais recentes, refletindo a necessidade de ter estudos maiores para demonstrar o benefício incremental de tratamentos adicionais (Figura 7).

**Figura 7:** Diagrama em rede dos tratamentos incluídos na meta-análise



ACEI = IECA; ARB = BRA; BB = BB; MRSA = ARM; ARIN = INRA; IVA = Ivabradina; PLC = Placebo.

Todos os grupos farmacológicos ou associações de tratamento foram associados a alguma redução no risco de morte ou hospitalização. Na avaliação do desfecho de mortalidade



por todas as causas, a meta-análise estimou que o tratamento da IC com associação de medicamentos e a monoterapia com BB reduzem o risco de morte com significância estatística; e a estimativa pontual mostra superioridade da combinação em relação ao placebo. As melhores associações são INRA + BB + ARM e IECA + BB + ARM + IVA, com uma redução do RR de 62% e 59%, respectivamente. Das terapias triplas, a combinação IECA + BB + ARM resulta em um resultado um pouco melhor do que o IECA + BRA + BB (RR=0,41 e 0,52, respectivamente). Para o desfecho de mortalidade cardiovascular, as estimativas são bastante semelhantes às aquelas já descritas para mortalidade por todas as causas, com exceção da monoterapia com BB, que não pareceu ter um desempenho tão bom neste parâmetro. Com relação aos dados para hospitalização por todas as causas, as combinações de melhor desempenho aparecem mais uma vez como INRA + BB + ARM e IECA + BB + ARM + IVA (redução do risco relativo de 42% para ambos), embora outras combinações, como o IECA + BB + ARM (redução de 35%), também demonstram uma redução significativa. Na avaliação do desfecho de hospitalizações por agravamento da IC, todos os grupos farmacológicos e combinações de tratamento foram associados a alguma redução no risco. As combinações de melhor desempenho foram IECA + BB + ARM + IVA (RR=0,25), IECA + BRA (RR=0,26) e INRA + BB + ARM (RR=0,27). Os resultados das meta-análises comparando IECA + BB + ARM e INRA + BB + ARM estão demonstradas no quadro 11. Para todos os desfechos, o *hazard ratio* indicou superioridade da associação INRA + BB + ARM em relação à IECA + BB + ARM. No entanto, cabe ressaltar que há baixa precisão na estimativa dessas meta-análises, evidenciada pelos amplos intervalos de confiança, que inclusive passam pela linha de não efeito.

**Quadro 11:** Resultados das meta-análises entre IECA + BB + ARM e INRA + BB + ARM

<b>Desfechos</b>	<b><i>Hazard Ratio</i></b>	<b>Probabilidade (melhor tratamento)</b>
Morte por todas as causas	0,84 (0,57; 1,25)	84%
Morte por causas cardiovasculares	0,80 (0,49; 1:30)	88%
Hospitalização por todas as causas	0,89 (0,66; 1,20)	84%
Hospitalização por IC	0,81 (0,31; 2,08)	72%



**Limitações:** Assim como a NMA realizada por Burnett (2017), essa atualização apresenta uma série de limitações relacionadas ao método aplicado citadas a seguir. A data de início da pesquisa bibliográfica (janeiro de 1987) que foi arbitrária e escolhida para capturar um período de 30 anos, dessa forma, é possível que o perfil e o ambiente dos pacientes envolvidos nesses estudos tenham mudado significativamente ao longo do tempo. Um grande número de pequenos estudos de curta duração foi incluído na revisão, que pode ter introduzido informações incertas, já que as taxas médias de mortalidade eram relativamente mais altas do que nos estudos de longo prazo. A meta-análise incluiu tratamentos que não têm indicação na IC, uma vez que o foco foi nos grupos farmacológicos e não nos medicamentos individualmente. Por fim, é importante destacar que os pacientes inscritos nos ECR podem não representar a situação da prática clínica, visto serem relativamente mais jovens e terem menos comorbidades. Assim, a análise estatística dos dados indica uma grande incerteza e heterogeneidade nas comparações, refletindo as limitações já mencionadas.

#### **De Vecchis et al (2018)**

De Vecchis e colaboradores conduziram um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o impacto do uso de sacubitril/valsartana na função cognitiva dos indivíduos com IC crônica. Os dados foram coletados em dois centros ambulatoriais para IC, por meio da administração sistemática do questionário *Mini-Mental State Examination* (MMSE) em pacientes diagnosticados com ICFe. O MMSE é um teste para avaliação da capacidade cognitiva, composto por 30 itens, que se referem a sete diferentes áreas cognitivas: orientação no tempo, orientação no espaço, memorização de palavras, atenção e cálculo, evocação, linguagem e habilidade construtiva. O escore total varia entre 0 e 30 pontos. Escores iguais ou menores que 18 indicam comprometimento grave das habilidades cognitivas; escores entre 18 e 24 indicam um comprometimento cognitivo moderado a leve; a pontuação de 25 é considerada como um valor limítrofe e de 26 a 30 indica função cognitiva normal. O MMSE foi administrado a todos os pacientes ambulatoriais com ICC, independentemente de estarem sendo tratados com terapias convencionais ou com sacubitril/valsartana, além de um BB e ARM. Além disso, todos os pacientes tomaram um



diurético de alça em doses consideradas adequadas para controlar os sintomas de retenção hídrica. O grupo controle foi selecionado de pacientes ambulatoriais tratados com terapia farmacológica convencional. As características antropométricas, clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais dos controles tiveram que ser tão semelhantes quanto possível às dos pacientes tratados com sacubitril/valsartana. Para todos os pacientes alocados no braço sacubitril/valsartana, foi utilizada a posologia do ensaio PARADIGM-HF (MURRAY et al., 2014). O MMSE foi administrado apenas uma vez a cada paciente e nos pacientes que receberam sacubitril/valsartana, estabeleceu-se que o teste deveria ser administrado não antes da conclusão de 3 meses ininterruptos de tratamento. Adicionalmente, foram realizadas análises de subgrupo por idade, escolaridade, história de hipertensão arterial e presença de fibrilação atrial persistente ou crônica.

Foram incluídos no estudo um total de 102 pacientes: 51 tratados com sacubitril/valsartana e 51 controles (tratados com outras terapias farmacológicas). A comparação da capacidade cognitiva, medida pelo MMSE, não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com ICC tratados com sacubitril/valsartana e controles. A pontuação do MMSE (média  $\pm$  DP) foi de  $22,72 \pm 2,68$  no grupo sacubitril/valsartan *versus*  $21,96 \pm 2,73$  ( $p=0,1572$ ). A prevalência de disfunção cognitiva, considerada como um escore de MMSE  $< 25$ , foi de 78%. Em particular, a prevalência de disfunção cognitiva foi de 74,5% no grupo sacubitril/valsartana e 82,3% no grupo controle. A análise de subgrupos (idade acima de 85 anos, baixa escolaridade, história de hipertensão arterial, fibrilação atrial crônica persistente) não revelou diferenças significativas no escore médio do MMSE entre pacientes tratados com sacubitril/valsartana e controles. Houve uma falta de homogeneidade nas doses de sacubitril/valsartana utilizadas na população do estudo, com 39,2% não atingindo a dose recomendada. Além disso, três pacientes (5,8%) inicialmente atingiram a dose recomendada de sacubitril/valsartana, mas posteriormente precisaram de redução da dose. No entanto, deve-se mencionar que a falta de homogeneidade de dosagem também foi encontrada no grupo controle em relação ao IECA ou à dose de BRA. Em 35,3% dos controles, a dose de IECA ou BRA foi inferior à habitualmente recomendada para doentes com ICC sem doença renal crônica.





**Limitações:** As principais limitações do estudo são o pequeno tamanho da amostra e o desenho do estudo de coorte retrospectivo, que não permite controlar as características basais dos pacientes em cada grupo, o que pode resultar em vieses. Além disso, não foi avaliada a diferença de cognição antes e após o uso do medicamento, não sendo possível afirmar que o escore verificado não sofreu alterações ao longo do tempo e, conseqüentemente, que não há uma relação de causa-efeito. Adicionalmente, cabe ressaltar que o tratamento com sacubitril/valsartana sempre foi associada a doses variáveis de BB, ARM e diuréticos de alça; enquanto os controles foram tratados com IECA ou BRA, mais BB, ARM e diurético de alça.

## **4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS**

### **4.6.1 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELO DEMANDANTE**

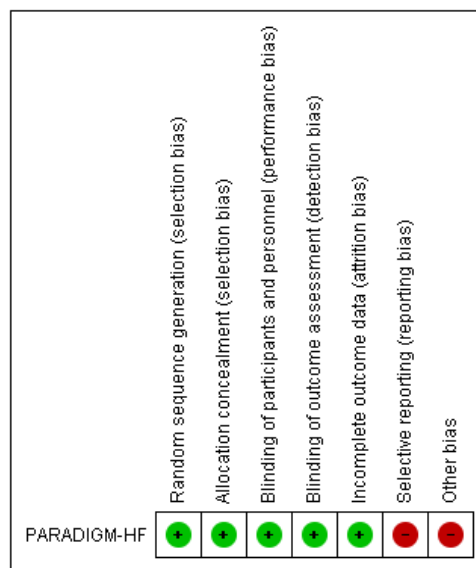
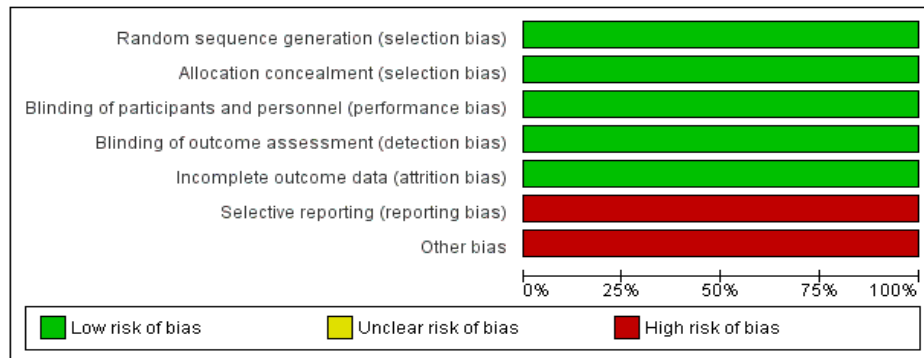
A RS conduzida por Burnett e colaboradores (2017) foi incluída apenas pelo demandante, tendo em vista que a nova seleção identificou e incluiu uma atualização recente desse estudo. A mesma foi avaliada pela ferramenta Amstar 2 e apresentou qualidade metodológica moderada, uma vez que não apresentou nenhuma falha crítica, mas mais de uma falha não crítica (SHEA et al., 2017).

### **4.6.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO**

O ECR PARADIGM-HF, incluído tanto na nova seleção, quanto na do demandante, foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, sendo classificado com qualidade metodológica alta (HIGGINS; GREEN, 2011) (Figura 8).



**Figura 8:** Qualidade metodológica do ECR pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane.



#### 4.6.3 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA NOVA SELEÇÃO

Os estudos de coorte conduzidos por Vecchis & Ariano (2017) e Vecchis e colaboradores (2018) foram avaliados pela ferramenta Newcastle-Ottawa e apresentaram boa qualidade metodológica, embora seja importante destacar que, em Vecchis e colaboradores (2018), não foi demonstrado que o desfecho avaliado não estava presente no início do estudo (WELLS et al., 2017) (Quadro 12).



**Quadro 12:** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo escala de Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*		Vecchis & Ariano (2017)	Vecchis <i>et al.</i> , (2018)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	-
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	*
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	-	-
	Adequação do acompanhamento	*	*

\*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).

Além dos estudos de coorte a nova seleção também incluiu duas revisões sistemáticas: Li e colaboradores (2017) e Komajda e colaboradores (2018) que foram avaliadas pela ferramenta Amstar 2 e apresentaram qualidade metodológica moderada e criticamente baixa, respectivamente (SHEA *et al.*, 2017). O estudo de Li e colaboradores não apresentou falha crítica, no entanto, mais de uma falha não crítica. Komajda e colaboradores, por sua vez, apresentou mais de uma falha crítica para critérios



importantes, como a avaliação e discussão do risco viés dos estudos. Cabe destacar que o risco de viés foi avaliado na revisão atualizada por Komajda et al (2018), que incluiu apenas um estudo diferente da revisão de Burnett et al. (2017), contudo tal fato não isenta os autores de realizarem também a avaliação na revisão atualizada. Dessa forma, deve-se considerar que essa revisão pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis na literatura.

#### **4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA**

Após ampla busca na literatura, foram incluídos pela nova seleção um ECR fase III, uma RS com meta-análise em rede, uma meta-análise e dois estudos de coorte que avaliaram os resultados de sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes com ICFeR. Quanto à qualidade metodológica, o ECR apresentou qualidade alta, enquanto a RS com meta-análise em rede apresentou qualidade moderada e os estudos de coorte boa qualidade. A meta-análise conduzida por Li et al (2017) apresentou qualidade moderada. O ensaio clínico e a RS (Komajda et al., 2018) foram financiados por indústrias farmacêuticas.

McMurray e colaboradores (2014) avaliaram a eficácia e segurança do sacubitril/valsartana versus enalapril em 8.442 pacientes com ICFeR. Os critérios de inclusão e exclusão definidos no estudo sugerem uma seleção de indivíduos menos propensos a ocorrência de EA e com menor gravidade (classe funcional II). O estudo demonstrou resultados positivos com significância estatística para o desfecho primário morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC, e também para os desfechos secundários morte por qualquer causa e mudança no escore KCCQ. Contudo, na análise de subgrupos esse resultado não se mantém para os pacientes com idade maior que 75 anos, classe funcional NYHA III-IV, FEVE > 35% ou aqueles virgens de tratamento com IECA. Em relação à segurança, demonstrou não haver diferenças significantes quando comparado ao enalapril, embora 12% dos pacientes tenham sido retirados do estudo por apresentarem EA durante a fase de *run-in*, antes da randomização, o que pode ter subestimado os EA relatados no estudo.

A RS e meta-análise em rede de Komajda e colaboradores (2018) atualizou o estudo realizado por Burnett e colaboradores (2017) incluído no relatório do demandante, com



o objetivo de avaliar o tratamento da ICFEr com todos os grupos de medicamentos recomendados pelas diretrizes. Nessa atualização foi ampliada a avaliação dos desfechos para primários e secundários. A meta-análise em rede, realizada com um total de 58 estudos, demonstrou redução do risco de morte com significância estatística e superioridade das associações em relação ao placebo. Para todos os desfechos avaliados, as associações INRA + BB + ARM e IECA + BB + ARM estavam entre os tratamentos de melhor desempenho, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois esquemas terapêuticos.

O estudo de coorte retrospectivo de Vecchis & Ariano (2017) avaliou 44 pacientes tratados com sacubitril/valsartana e 88 pacientes controles com tratamento convencional com IECA ou BRA, para desfechos de segurança (hipotensão sintomática, angioedema, hipercalemia e piora da função renal) e eficácia (morte por todas as causas, hospitalização por IC). Para os desfechos de efetividade, os resultados foram melhores no grupo sacubitril/valsartana quando comparado ao grupo controle, enquanto os desfechos de segurança mostraram perfis comparáveis nos dois grupos, exceto para hipotensão, que foi maior no grupo sacubitril/valsartana.

No que se refere à segurança, além do ECR e do estudo de Vecchis & Ariano (2017), a meta-análise de Li e colaboradores (2017) e o estudo de coorte de Vecchis e colaboradores (2018) também avaliaram tal desfecho. A meta-análise de Li e colaboradores (2017) avaliou a segurança de ensaios clínicos com sacubitril/valsartana *versus* IECA ou BRA ou placebo para o tratamento de pacientes com IC e hipertensão e, para todos os EA avaliados, os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Já a coorte de Vecchis e colaboradores (2018) avaliou o impacto do uso de sacubitril/valsartana na função cognitiva, medida pelo MMSE, de 102 pacientes com IC (51 tratados com sacubitril/valsartana e 51 tratados com outras terapias farmacológicas), e demonstrou não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, mesmo na análise de subgrupos.

Assim, de acordo com as evidências encontradas, em sua maioria de boa qualidade, o tratamento de ICFEr com sacubitril/valsartana pode beneficiar um subgrupo específico



de pacientes, a saber, aqueles com idade menor que 75 anos, NYHA classe II, FEVE < 35% e refratários ao tratamento com IECA ou BRA, sem diferenças significativas no perfil de segurança.

## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou um estudo econômico com o objetivo de determinar a relação de custo-efetividade de sacubitril/valsartana *versus* enalapril (representando a classe dos IECA), assim como a relação de custo-efetividade de sacubitril/valsartana *versus* losartana (representando a classe dos BRA) (análise exploratória) (BRASIL, 2017a). Ambas as análises foram realizadas sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

**Quadro 13:** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Sacubitril/valsartana	Adequado
3. Comparador	<b>1. Cenário base:</b> IECA (enalapril) <b>2. Análise exploratória:</b> BRA (losartana)	Parcialmente adequado, visto que em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana, o mesmo não seria indicado na linha de tratamento do IECA/BRA. Adicionalmente, a comparação com losartana não deveria ser apenas exploratória, mas também compor o cenário base.
4. População-alvo	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática NYHA classe II-IV com FEVE $\leq$ 35%.	Adequado
5. Desfecho	– Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) – Anos de vida ganhos (AVG)	Adequado
6. Horizonte temporal	30 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	Mensal	Adequado



<b>8. Taxa de desconto</b>	5%	Adequado
<b>9. Perspectiva</b>	SUS	Adequado
<b>10. Modelo</b>	Markov	Adequado
<b>11. Tipos de custos</b>	– Custo de medicamentos; – Custo de hospitalizações; – Custo de manejo de eventos adversos; – Custo de acompanhamento em longo prazo.	Adequado
<b>12. Custo anual dos medicamentos de acordo com a dose</b>	– Sacubitril/valsartana: custo anual de R\$ 2.070,00, posologia de dois comprimidos/dia; – Enalapril: custo anual de R\$ 21,60, posologia de dois comprimidos/dia; – Losartana: custo anual de R\$ 10,80, posologia de um comprimido/dia.	Adequado
<b>13. Busca por evidências</b>	Descrito no item Busca de evidências.	Adequado
<b>14. Origem dos dados econômicos</b>	Preço do medicamento com 25% de desconto sobre o preço de fábrica e 18% de ICMS. SIGTAP e TABNET para tratamentos, hospitalizações e manejo de eventos adversos.	Adequado
<b>15. Origem dos dados de efetividade</b>	Dados de eficácia de sacubitril/valsartana foram extraídos do ECR PARADIGM-HF, subpopulação da América Latina.	Existe evidência de mundo real sobre os resultados de sacubitril/valsartana, as quais não foram consideradas pelo demandante.
<b>16. Razão de custo-efetividade incremental</b>	<b>1. Caso Base:</b> R\$ 25.833/AVAQ e R\$ 22.770/AVG. <b>2. Análise exploratória:</b> R\$24.649/AVAQ e R\$21.223/AVG.	Adequado
<b>17. Análise de sensibilidade</b>	Determinística e probabilística	Adequado



**18. Resultados das análises de sensibilidade**

O demandante considera o tratamento com sacubitril/valsartana sob a perspectiva do SUS quando se leva em consideração o limiar de custo-efetividade estabelecido pela Organização Mundial de Saúde de até 3 PIB *per capita*.

Inadequado, uma vez que o Brasil não adota um limiar de custo-efetividade, e que o valor de 3 PIB *per capita* pode ser superestimado para a realidade brasileira.

Considerando que a ICFER é uma doença crônica e progressiva, o modelo econômico foi desenvolvido para prever os seguintes aspectos da síndrome ao longo do tempo (GHEORGHIADÉ et al., 2005; YANCY et al., 2013; PONIKOWSKI et al., 2016):

- Mortalidade (CV e não-cardiovascular)
- Hospitalização (e eventos adversos)
- Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Trata-se de um modelo de Markov de dois estados (com os estados de saúde definidos como vida ou morte), que utiliza modelos de regressão para prever a ocorrência de eventos no estado de saúde “vida”. Os dados utilizados na estrutura do modelo estão especificados no Quadro 14 e a Figura 9 retrata a estrutura que foi usada pelo demandante na construção do modelo.





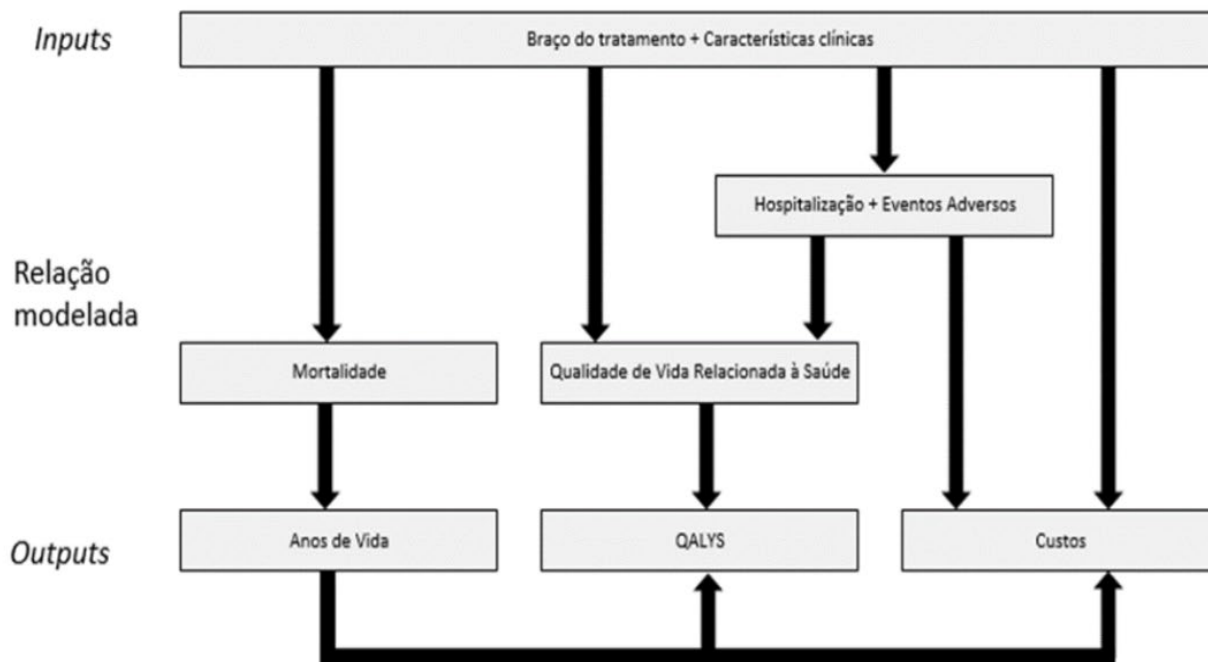
**Quadro 14:** Dados da estrutura do modelo.

<p>1. Custos de hospitalização e QVRS (valores de EQ-5D) são estimados a partir dos dados do estudo PARADIGM-HF usando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Braços de tratamento do estudo</li><li>• Características basais dos pacientes latino-americanos</li><li>• Taxas de hospitalização</li><li>• Taxas de EAs</li></ul>
<p>2. Mortalidade cardiovascular estimada a partir dos dados do estudo PARADIGM-HF usando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Braços de tratamento do estudo</li><li>• Características basais dos pacientes latino-americanos</li><li>• Os efeitos da taxa de hospitalização e da taxa de eventos adversos sobre a mortalidade cardiovascular estão implícitos nos dados do estudo; para a modelagem considerou-se que uma relação causal entre taxas de hospitalização/EAs e a mortalidade cardiovascular aumentaria o risco de dupla contagem destes eventos.</li></ul>
<p>3. Mortalidade não-cardiovascular é estimada usando tábuas de mortalidade nacionais, conforme o gênero e a idade.</p>
<p>4. Taxas de EAs são estimados a partir de dados do PARADIGM-HF, assumindo uma taxa constante.</p>

EAs: Eventos Adversos; EQ-5D: *EuroQol Dimension index score*; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde.



**Figura 9:** Estrutura do modelo



O ciclo mensal foi selecionado pelo demandante, tendo sido considerado o mais prático para o presente modelo, devido a frequência da coleta de dados do estudo clínico e o horizonte de tempo por toda a vida utilizado. A Correção de Meio Ciclo foi implementada usando o método da tabela de vida (BARENDREGT, 2009).

No caso base, o modelo foi executado uma única vez utilizando as características basais “médias” do subgrupo de pacientes latino-americanos incluídos no PARADIGM-HF (N = 1.433). O modelo também traz a opção de ser operado utilizando dados individuais ao nível de paciente do estudo PARADIGM-HF. Selecionada esta opção, o modelo é executado usando cada paciente do subgrupo de pacientes da América Latina do PARADIGM-HF (1.433), individualmente, sendo o modelo executado o mesmo número de vezes que o número de pacientes incluídos em todo o estudo PARADIGM-HF (8.339). Os desfechos do modelo são, então, obtidos pela média dos diferentes resultados dos 1.433 pacientes latino-americanos. Essa abordagem difere da simulação ao nível de paciente uma vez que o modelo é avaliado de forma determinista e não estocástica, sendo testada na análise de sensibilidade.



O horizonte temporal adotado foi de 30 anos (*lifetime*), com ciclos de um mês, suficientemente longo para capturar os custos e consequências associados ao tratamento dessa doença crônica.

Adotou-se uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5% ao ano no caso base, de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

### **Parâmetros utilizados no modelo**

O demandante adaptou o modelo com dados da subpopulação da América Latina do estudo PARADIGM-HF, tentando refletir de maneira mais acurada as características da população brasileira.

No caso base, a mortalidade cardiovascular foi modelada usando curvas de sobrevivência paramétricas derivadas dos dados do estudo PARADIGM-HF. Neste estudo foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os braços sacubitril/valsartana e enalapril para o desfecho primário mortalidade cardiovascular (CV) (HR=0,80; IC 95%: 0,71-0,89;  $p < 0,001$ ) (McMURRAY et al., 2014a). Além disso, a mortalidade CV foi o principal direcionador da mortalidade no estudo PARADIGM-HF: 81% das mortes neste estudo foram devidas a causas cardiovasculares (McMURRAY et al., 2014; DESAI et al., 2015). Uma distribuição paramétrica mais conservadora – distribuição de Gompertz – foi selecionada para extrapolação do efeito do tratamento ao longo do horizonte temporal estabelecido pelo demandante.

Na análise exploratória para BRA, a mortalidade cardiovascular é modelada a partir de dados de uma meta-análise em rede apresentados pelo demandante. Assim, o modelo assumiu um hazard ratio para BRA vs IECA de 1,033 (IC 95%: 0,674 - 1,423;  $p(\text{better}) = 40\%$ ), gerando um coeficiente para BRA (como proporção do coeficiente sacubitril/valsartana) de -0,15.

Uma vez que as diferenças nas taxas de mortalidade não-CV entre os braços do estudo clínico não foram estatisticamente significativas ( $p=0,53$ ) (DESAI et al., 2015), a mortalidade não-cardiovascular foi assumida como sendo a mesma entre os braços do



modelo, sendo estimada a partir dos dados de mortalidade geral e de mortalidade cardiovascular da população brasileira. A mortalidade não-CV não foi modelada usando dados do PARADIGM-HF, porque se espera que a mortalidade por outras causas, além da CV, varie de acordo com as características da população de cada país. Além disso, é provável que a tábua de mortalidade nacional reflita melhor a forma como a mortalidade aumenta à medida que os pacientes envelhecem.

Quanto às hospitalizações, no estudo PARADIGM-HF, além da redução do tempo até a primeira ocorrência de hospitalização por IC (HR=0,79; IC 95%: 0,71-0,89;  $p<0,001$ ) (McMURRAY et al., 2014a), o uso do sacubitril/valsartana também foi associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de hospitalização por causas cardiovasculares (HR=0,84; IC 95%: 0,76–0,92;  $p<0,001$ ) e também a uma redução do risco de hospitalização por todas as causas (HR=0,84; IC 95%:0,78–0,91;  $p<0,001$ ) (PACKER et al., 2015). O modelo, portanto, estima a probabilidade de o paciente sofrer hospitalizações por todas as causas, por meio de um modelo de regressão binomial negativo derivado dos dados do PARADIGM-HF. Na análise exploratória para BRA, foram utilizados os dados da meta-análise em rede apresentados anteriormente no capítulo 4. Assim, o modelo assumiu um hazard ratio para BRA vs IECA de 0,901 (IC 95%: 0,681 - 1,181;  $p = 82\%$ ) para hospitalização por todas as causas, gerando um coeficiente para BRA (como proporção do coeficiente sacubitril/valsartana) de 0,60.

As taxas de eventos adversos foram calculadas usando o número total de cada evento pré-especificado (hipotensão, creatinina sérica elevada, potássio sérico elevado, tosse e angioedema) (McMURRAY et al., 2014a) e o tempo de exposição total para cada um dos braços sacubitril/valsartana e enalapril do ensaio clínico. Na análise exploratória para BRA, as taxas de eventos adversos foram assumidas como equivalentes entre sacubitril/valsartana e losartana, uma vez que o medicamento sacubitril/valsartana é um co-cristal que compreende um componente inibidor da neprilisina (sacubitril) e um componente BRA (valsartana) (FENG et al., 2012).

Os dados de utilidade foram usados no modelo para calcular os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Para essa análise de custo-utilidade, a qualidade de vida



relacionada à saúde (QVRS) foi modelada utilizando um modelo de regressão linear misto, derivado dos dados de EQ-5D ao nível de paciente (retirados do PARADIGM-HF). A análise dos dados de EQ-5D sugere uma diminuição anual média do escore EQ-5D de 0,008 (IC 95%: 0,006; 0,009) durante o PARADIGM-HF, após o controle das características basais, do tratamento, dos efeitos de hospitalização aguda e de médio prazo e eventos adversos. Na análise exploratória para BRA, na ausência de dados, a QVRS (com exceção dos pacientes que sofreram hospitalização e eventos adversos) foi considerada equivalente entre os medicamentos enalapril e losartana.

### **Custos**

Os custos incluídos no modelo pelo demandante foram os custos dos medicamentos, de hospitalização, do gerenciamento da IC e dos eventos adversos. Os custos foram estimados através da quantificação de recursos utilizados e a valoração dos respectivos recursos na perspectiva do SUS.

Foram incluídos na análise os custos das terapias de fundo mais utilizadas pelos pacientes durante o estudo clínico PARADIGM-HF (McMurray et al., 2014b). Os medicamentos representando estas terapias foram selecionados considerando os medicamentos incluídos na III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica (Bocchi et al., 2009) e o uso destes medicamentos na prática clínica brasileira de acordo com a opinião de especialistas médicos. São eles: Betabloqueadores (Carvedilol) 93%, Antagonistas da aldosterona (Espironolactona) 56%, Digoxina 30%, Estatinas (Sinvastatina) 56%, Diuréticos (Furosemida) 80%, Aspirina 52%, Anticoagulantes (Varfarina) 32%, Antagonistas do receptor ADP (Clopidogrel) 15%.

Como não há disponível um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Insuficiência Cardíaca, a posologia do medicamento losartana (na análise exploratória) e dos medicamentos que compõe as terapias de fundo utilizadas no modelo foram assumidas como as posologias descritas na III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica, validadas e atualizadas por especialistas médicos de acordo com a prática clínica brasileira.



**Tabela 2:** Medicamentos para o tratamento da IC no Brasil

Medicamentos	Custo Unitário (comprimido)	Dose (comprimido)	Posologia	Custo de tratamento mensal	Fonte
<b>Terapia primária</b>					
Sacubitril/valsartana	R\$ 2,88	200 mg	2x/dia	R\$ 172,50	Preço ofertado
Enalapril	R\$ 0,03	10 mg	2x/dia	R\$ 1,80	BPS*
Losartana	R\$ 0,03	50 mg	1x/dia	R\$ 0,90	BPS*
<b>Terapia de fundo</b>					
Carvedilol	R\$ 0,12	25 mg	2x/dia	R\$ 7,20	BPS*
Espironolactona	R\$ 0,21	50 mg	1x/dia	R\$ 6,30	BPS*
Digoxina	R\$ 0,04	0,25 mg	1x/dia	R\$ 1,20	BPS*
Sinvastatina	R\$ 0,12	40 mg	1x/dia	R\$ 3,60	BPS*
Furosemida	R\$ 0,02	40 mg	1x/dia	R\$ 0,60	BPS*
Aspirina	R\$ 0,02	100 mg	1x/dia	R\$ 0,60	BPS*
Varfarina	R\$ 0,10	5 mg	1x/dia	R\$ 3,00	BPS*
Clopidogrel	R\$ 0,35	75 mg	1x/dia	R\$ 10,50	BPS*

\*Os custos unitários foram baseados na média de preços de aquisição realizada pelo setor público, extraídas do Banco de Preços em Saúde (BPS), durante o ano de 2017.

Fonte: Relatório de submissão do demandante

Os custos de uma hospitalização foram estimados por meio de um algoritmo, que estimava que 2,63% das hospitalizações necessitavam de procedimentos cirúrgicos; 6,57% de procedimentos intervencionistas e 90,81% de gerenciamento médico da IC. O algoritmo foi desenvolvido com base nos eventos e procedimentos observados durante as hospitalizações ocorridas no estudo PARADIGM-HF. Para a quantificação dos procedimentos cirúrgicos e dos procedimentos utilizou-se as informações do I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – BREATHE (Albuquerque et al, 2015).

Os custos de hospitalização foram estimados utilizando os custos disponíveis no banco de dados do DATASUS (TABNET) para o ano de 2017.

Os custos do gerenciamento da IC, que inclui visitas médicas ao cardiologista, médicos de outras especialidades e visitas a serviços de emergência foram estimados com base nos códigos de referência: 03.01.01.007-2 (CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO



ESPECIALIZADA) e 03.01.06.008-8 - DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP) e da base de banco de dados do DATASUS (TABNET), respectivamente, para o ano de 2017 e competência 02/2018.

Os custos dos eventos adversos foram estimados considerando a quantidade de recursos empregados no tratamento destes eventos, segundo a opinião de especialistas. Os valores também foram obtidos do SIGTAP.

### **Análise de sensibilidade**

As incertezas sobre os resultados foram testadas através das análises de sensibilidade univariada, análises de cenários e análise probabilística. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros do modelo foram sistematicamente e independentemente variados em um intervalo plausível determinado por a) o intervalo de confiança de 95% em torno da estimativa pontual ou b) +/- 25%, onde não há estimativas de precisão disponíveis. As análises de cenários foram realizadas por meio da variação dos principais pressupostos utilizados no modelo. Na análise de sensibilidade probabilística (PSA), 10.000 simulações de Monte Carlo foram realizadas e gravadas com todos os parâmetros (com suas respectivas distribuições atribuídas) sendo variados concomitantemente.

### **Resultados**

No caso base deste modelo, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$25.832,89 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) e de R\$22.769,82 por ano de vida ganho (AVG) (tabela 3). Para a análise exploratória (sacubitril/valsartana versus losartana), a RCEI foi de R\$24.649,49 por AVAQ e de R\$21.222,76 por AVG (tabela 4).



**Tabela 3:** Resultados do caso base - IECA

<b>Custo-efetividade*</b>	<b>Enalapril</b>	<b>Sacubitril/valsartana</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$ 13.033	R\$ 25.940	R\$ 12.907
Total QALYs	4,49	4,99	0,50
<b>RCEI - Custo/QALY</b>	-	-	<b>R\$ 25.833</b>
Total anos de vida	5,67	6,24	0,57
<b>RCEI - Custo /ano de vida ganho</b>	-	-	<b>R\$ 22.770</b>

\*Custos e desfechos descontados a 5% ao ano.

QALY: *Quality-Adjusted Life-Years* (anos de vida ajustados à qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental, calculada como a diferença entre os custos totais dividida pela diferença entre os desfechos.

**Tabela 4:** Resultados da análise exploratória - BRA

<b>Custo-efetividade*</b>	<b>Losartana</b>	<b>Sacubitril/valsartana</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$12.106	R\$25.940	R\$13.834
Total QALYs	4,43	4,99	0,56
<b>RCEI - Custo/QALY</b>	-	-	<b>R\$24.649</b>
Total anos de vida	5,59	6,24	0,65
<b>RCEI - Custo /ano de vida ganho</b>	-	-	<b>R\$21.223</b>

\*Custos e desfechos descontados a 5% ao ano.

QALY: *Quality-Adjusted Life-Years* (anos de vida ajustados à qualidade); RCEI: razão de custo-efetividade incremental, calculada como a diferença entre os custos totais dividida pela diferença entre os desfechos.

Apesar de o demandante concluir que o tratamento é custo-efetivo baseado no limiar de custo-efetividade da OMS de RCEI até três PIB *per capita*, este conceito não é aplicado à metodologia deste relatório, visto que o Brasil não recomenda o uso do mesmo para tomada de decisão.

Os resultados obtidos na análise de sensibilidade univariada (Custo por QALY), para o caso base, em geral, não foram sensíveis às mudanças nos parâmetros do modelo. Os resultados mais sensíveis foram os parâmetros utilizados para estimar a mortalidade CV e a duração do efeito do tratamento de sacubitril/valsartana. Tal análise demonstra a robustez do modelo empregado.





## 5.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Para cálculo do custo anual do tratamento com sacubitril/valsartana, considerou-se o preço ofertado de R\$ 172,50, referente ao Preço de Fábrica (PF) com ICMS de 18% (Lista CMED atualizada em 15/06/2018; Anexo 3) acrescido de um desconto de 25% (caixa com 60 comprimidos na concentração de 97 mg/ 103 mg), conforme apresentado pelo demandante. O custo anual do tratamento é apresentado no Quadro 15.

**Quadro 15:** Custo anual do tratamento por paciente

Apresentação	Caixa com 60 comprimidos	Custo unitário do comprimido	Posologia	Custo anual do tratamento
sacubitril/valsartana 97 mg/103 mg	R\$ 172,50	R\$ 2,88	Dois comprimidos/dia	<b>R\$2.070,00</b>

## 6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (IO) para estimar os recursos que seriam empregados em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana para tratamento de pacientes com ICFeR no SUS. Para isso, calculou-se a população a ser tratada a partir da prevalência e incidência da doença sobre a população  $\geq 18$  anos do Brasil, em um horizonte temporal de cinco anos e comparando dois cenários: o atual, sem sacubitril/valsartana, *versus* pós-incorporação do medicamento no SUS.

Para estimar o número de pacientes elegíveis para o tratamento com sacubitril/valsartana (Quadro 16), o demandante considerou uma prevalência média de 1,15% de indivíduos com IC no Brasil (Lessa, 2001), com aumento anual na prevalência estimado em 2,12%, considerando o envelhecimento da população (BENJAMIN et al., 2018). Ressalta-se, entretanto, que como não existem dados epidemiológicos robustos sobre prevalência e incidência da IC, especialmente no Brasil, as estimativas adotadas podem não corresponder à realidade. O modelo adota, ainda, uma taxa de 60% de diagnóstico dos pacientes, com base na opinião de especialistas. Com relação à classificação funcional da doença, foi considerado que 43,10% dos pacientes com IC



apresentam fração de ejeção reduzida (VILLACORTA et al., 2010) e que, destes, 66,40% apresentam NYHA classe II-IV (TARDIN et al. 2013). Os efeitos das premissas assumidas no modelo foram exploradas pelo demandante por meio de análise de sensibilidade.

**Quadro 16:** Estimativa de pacientes elegíveis para o tratamento com sacubitril/valsartana.

Ano	2018 (Base)	2019	2020	2021	2022	2023
População total acima de 18 anos	153.424.622	155.633.541	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796
Prevalência da IC (%)	1,15%	1,17%	1,20%	1,22%	1,25%	1,28%
Pacientes com IC	1.764.383	1.827.729	1.892.183	1.957.717	2.024.297	2.091.902
Pacientes diagnosticados (60%)	1.058.630	1.096.638	1.135.310	1.174.630	1.214.578	1.255.141
Pacientes ICFeR	456.269	472.651	489.319	506.266	523.483	540.966
Pacientes NYHA II-IV	302.963	313.840	324.908	336.160	347.593	359.201
<b>Total de pacientes elegíveis</b>	<b>302.963</b>	<b>313.840</b>	<b>324.908</b>	<b>336.160</b>	<b>347.593</b>	<b>359.201</b>

IC: Insuficiência Cardíaca.

A estimativa da distribuição dos pacientes entre os tratamentos disponíveis foi realizada por meio da estimação do *market share* atual de IECA e BRA, considerando-se uma taxa de difusão de 63% e 37%, respectivamente. As taxas foram extraídas pelo demandante por meio de análise de pesquisa de mercado sobre a distribuição de prescrição destas classes para IC (filtrado por meio do código CID10: I50 – Insuficiência Cardíaca) no ano de 2016 e 2017. Para a projeção da taxa de difusão do sacubitril/valsartana nos próximos 5 anos foi levada em consideração a experiência de outros países com o medicamento no tratamento da IC, obtendo-se uma taxa de difusão entre 1,4% a 6,6% para o primeiro ano e de 2,7% a 10,5% para o segundo ano. Considerando que a experiência mundial já existente com o medicamento pode acelerar a difusão do sacubitril/valsartana, o modelo considera um cenário otimista para o Brasil, adotando uma taxa de 10% no primeiro ano da incorporação da tecnologia, alcançando uma taxa de 30% ao longo de 5 anos. Com a incorporação do sacubitril/valsartana, assumiu-se uma diminuição na prescrição de IECA e BRA proporcional ao *market share* atual, ou seja, para cada 10% de penetração de mercado para sacubitril/valsartana, reduzirá o uso de IECA em 6,3% e 3,7% no uso de



BRA. Na análise de sensibilidade foram testados cenários alternativos de baixa e alta difusão (Quadro 17 e 18).

**Quadro 17:** Taxa de distribuição dos pacientes, de acordo com *market share*, nos cenários sem e com sacubitril/valsartana

Medicamento	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Cenário sem sacubitril/valsartana</b>						
Sacubitril/valsartana	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
IECA	63,0%	63,0%	63,0%	63,0%	63,0%	63,0%
BRA	37,0%	37,0%	37,0%	37,0%	37,0%	37,0%
<b>Cenário com sacubitril/valsartana</b>						
Sacubitril/valsartana	0,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
IECA	63,0%	56,7%	53,6%	50,4%	47,3%	44,1%
BRA	37,0%	33,3%	31,5%	29,6%	27,8%	25,9%

BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina II; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina.

**Quadro 18:** Estimativa de pacientes por tratamento, de acordo com o *market share* nos cenários sem e com sacubitril/valsartana

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Cenário sem sacubitril/valsartana</b>					
Pacientes Sacubitril/valsartana	0	0	0	0	0
Pacientes IECA	197.719	204.692	211.781	218.984	226.297
Pacientes BRA	116.121	120.216	124.379	128.609	132.905
<b>Total de Pacientes</b>	<b>313.840</b>	<b>324.908</b>	<b>336.160</b>	<b>347.593</b>	<b>359.201</b>
<b>Cenário com sacubitril/valsartana</b>					
Pacientes Sacubitril/valsartana	31.384	48.736	67.232	86.898	107.760
Pacientes IECA	177.947	173.988	169.425	164.238	158.408
Pacientes BRA	104.509	102.183	99.503	96.457	93.033
<b>Total de Pacientes</b>	<b>313.840</b>	<b>324.908</b>	<b>336.160</b>	<b>347.593</b>	<b>359.201</b>

BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina II; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina.

Para cálculo do custo anual de medicamentos, foram considerados apenas os custos dos medicamentos IECA e BRA disponíveis no SUS (enalapril e losartana) (BRASIL, 2017). Os custos unitários destes medicamentos foram estimados com base nas médias dos custos



unitários de aquisição obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS) para o ano de 2017 (BRASIL, 2018a) e, posteriormente, convertidos para custo anual de tratamento. Para o sacubitril/valsartana, considerou-se o preço ofertado de R\$ 172,50, referente ao Preço de Fábrica (PF) com ICMS de 18% (Lista CMED atualizada em 15/06/2018; Anexo 3) acrescido de um desconto de 25% (caixa com 60 comprimidos na concentração de 97 mg/103 mg). O custo anual para cada tratamento é apresentado na Tabela 5.

**Tabela 5:** Custo anual de tratamento

Tratamento	Custo Unitário (comprimido)	Dose	Posologia	Custo de tratamento anual	Fonte
Sacubitril/valsartana	R\$ 2,88	200 mg	2x/dia	R\$ 2.070,00	Preço Ofertado
<b>IECA</b>					
Enalapril	R\$ 0,03	10 mg	2x/dia	R\$ 21,60	BPS*
<b>BRA</b>					
Losartana	R\$ 0,03	50 mg	1x/dia	R\$ 10,80	BPS*

\*Os custos unitários foram baseados na média de preços de aquisição realizada pelo setor público, extraídas do Banco de Preços em Saúde (BPS), durante o ano de 2017. Abreviação: BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina II; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina.

O demandante realiza, ainda, uma quantificação dos gastos com hospitalizações por ICFEr, sendo considerada uma estimativa de R\$ 3.792,21 por hospitalização. Em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana, projeta-se um custo total acumulado em 5 anos de R\$ 1,73 bilhões com hospitalizações por IC no Brasil, que representa uma economia de R\$ 49,8 milhões (2,8% dos custos) em função do uso do medicamento.

De acordo com as premissas adotadas no modelo do demandante, estima-se que a incorporação do sacubitril/valsartana representaria um custo adicional com medicamentos de aproximadamente R\$ 64 milhões para o ano de 2019 e um impacto de aproximadamente R\$ 701 milhões em 5 anos. Comparativamente, o custo do tratamento com IECA/BRA representaria 4% do custo total com medicamentos em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana.

Na análise de sensibilidade apresentada, os maiores determinantes do IO foram as porcentagens de pacientes diagnosticados e as taxas de difusão da tecnologia. Para os



cenários de 40% e 100% dos pacientes diagnosticados, o impacto variou de R\$ 467.961.138,46 a R\$ 1.169.902.846,16 ao longo de 5 anos. Já nos cenários de baixa e alta difusão (variando o *market share* de 5 a 45%) o IO variou entre R\$ 347 milhões e R\$ 1,05 bilhões ao longo de 5 anos. Ressalta-se, entretanto, que ainda podem ter outras variações importantes se considerar variações na taxa e no aumento anual da prevalência, com potencial aumento no IO.

### **6.1 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

O IO apresentado pelo demandante apresenta algumas limitações, como é esperado nesse tipo de estudo. A ausência de dados epidemiológicos robustos a respeito da prevalência e incidência da ICFEr no Brasil aumentam a incerteza sobre a estimativa da população a ser tratada, o que pode subestimar o IO. De acordo com as referências utilizadas pela Novartis, sugere-se a adoção de uma postura mais conservadora, assumindo prevalência média de 2,50% de IC em adultos com idade  $\geq 20$  anos e aumento anual médio na prevalência de 2,56% (BENJAMIN et al., 2018; HEIDENREICH et al., 2013). Além disso, as taxas de difusão do medicamento no mercado também são incertas, especialmente considerando que existe mais de uma linha de tratamento para a ICFEr e ainda não há protocolo clínico e diretriz terapêutica para a doença.

## **7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS**

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda sacubitril/valsartana como opção para o tratamento de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes sintomáticos conforme classificação New York Heart Association (NYHA) II a IV, fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior ou igual a 35% ou que estejam em uso de IECA ou BRA. O tratamento com sacubitril/valsartana deve ser iniciado por um especialista, em parceria com uma equipe multidisciplinar, em insuficiência cardíaca. A titulação e o monitoramento da dose necessitam ser realizados por um membro da equipe capacitado, conforme as diretrizes do NICE sobre insuficiência cardíaca crônica em adultos (NICE, 2016).



A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda que o sacubitril/valsartana para o tratamento da IC com fração de ejeção reduzida em pacientes com New York Heart Association (NYHA) classe II ou III. Os pacientes precisam atender alguns critérios, como FEVE <40%, tratamento por pelo menos quatro semanas com dose estável de IECA ou BRA em combinação com beta-bloqueador e outros medicamentos, incluindo um antagonista da aldosterona e peptídeo natriurético do tipo B (BNP)  $\geq$  150 pg/mL ou Peptídeo Natriurético pró-B N-Terminal (NT-proBNP)  $\geq$  600 pg/mL; ou BNP plasmático  $\geq$  100 pg/mL ou NT-proBNP  $\geq$  400 pg/mL, caso paciente tenha sido internado por IC nos últimos 12 meses (CADTH, 2016).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o Sacubitril/valsartana para tratamento sintomático de IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos (SMC, 2016).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) recomendou o sacubitril/valsartana para pacientes com IC sintomáticos com NYHA classe II-IV, FEVE  $\leq$  40%, em tratamento padrão para IC com o uso prévio ou atual do IECA ou BRA ou do receptor da angiotensina II em doses recomendadas, a menos que seja contraindicado ou não tolerado (PBAC, 2016).

O *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), da Alemanha, avaliou o benefício adicional de sacubitril/valsartana em comparação ao enalapril (cada um em combinação com um BB) como terapia comparativa apropriada em pacientes adultos para tratamento sintomático de ICFeR, a pedido da indústria. A conclusão da agência é apenas de que há indicação de um benefício adicional (IQWiG, 2016).

O *National Authority for Health* (HAS), da França, recomendou a inclusão Sacubitril/valsartana na lista de produtos reembolsáveis para dispensação farmacêutica e para o uso hospitalar. O benefício clínico real de ENTRESTO foi considerado substancial (importante) para pacientes com insuficiência cardíaca nas classes funcionais II ou III, de acordo com a classificação NYHA, com FEVE  $\leq$  35% e que permaneçam sintomáticos apesar do tratamento com IECA ou BRA, necessitando uma alteração no tratamento (HAS, 2016).



A *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), da Espanha, considerou o Sacubitril/valsartana como uma opção de tratamento apenas em pacientes com ICFEr sintomáticos, FEVE  $\leq 35\%$  e níveis plasmáticos elevados de BNP ou NT-proBNP, que apresentem um mau controle, apesar do tratamento com doses estáveis de IECA ou BRA em combinação com BB e ARM, levando em conta que a introdução desse tratamento supõe um impacto orçamentário muito alto.

## **8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO**

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Utilizaram-se os termos “*cardiac failure*”, “*heart failure*”, “*cardiac insufficiency*” e “*CCF*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o sacubitril+valsartana, tecnologia objeto de análise deste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. (Quadro 17).



**Quadro 17:** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.
Vericiguat	Estimulador de guanilato ciclase	Oral	• Fase 3	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Omecamtiv mecarbíl	Estimulador de miosina	Oral	• Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Empagliflozina	Inibidor seletivo de SGLT-2 <sup>b</sup>	Oral	• Fase 3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Dapagliflozina	Inibidor seletivo de SGLT-2 <sup>b</sup>	Oral	• Fases 3 e 4 <sup>a</sup>	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

<sup>a</sup> Recrutando; <sup>b</sup> SGLT-2: Co-transportador sódio-glicose tipo2.

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

**Atualizado em: 1/11/2018.**

Apesar dos medicamentos empagliflozina e dapagliflozina estarem registrados na Anvisa, EMA e FDA para o Diabetes Mellitus tipo 2, eles não possuem aprovação da indicação clínica analisada neste relatório.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências sobre a eficácia, segurança e efetividade do sacubitril/valsartana estão baseadas no ECR PARADIGM-HF, em uma RS com meta-análise em rede, uma meta-análise e dois estudos de coorte. As evidências provenientes desses estudos demonstram que, em comparação ao enalapril, o sacubitril/valsartana reduziu em cerca de 20% as mortes por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca, e em cerca de 16% as mortes por qualquer causa. Entretanto, esses resultados não foram mantidos para pacientes maiores de 75 anos, com classe funcional NYHA III ou IV, FEVE > 35% e virgens de tratamento com IECA, visto que para esses subgrupos de pacientes não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos no ECR. Esse resultado demonstra que o sacubitril/valsartana não oferece benefício adicional em relação ao enalapril para esses indivíduos e, portanto, pode não ser indicado nestes casos. No que se refere à segurança, sacubitril/valsartana parece apresentar tolerabilidade comparável ao tratamento com IECA/BRA. Adicionalmente, parece importante realizar





estudos comparando sacubitril/valsartana *versus* BRA, a fim de quantificar o benefício incremental da adição do sacubitril à valsartana.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante, no cenário de comparação entre o tratamento com sacubitril/valsartana *versus* enalapril, resulta em uma RCEI de R\$ 25.832,89 por AVAQ e de R\$ 22.769,82 por AVG. Para a análise exploratória (sacubitril/valsartana *versus* losartana), a RCEI foi de R\$ 24.649,49 por AVAQ e de R\$ 21.222,76 por AVG. Apesar de o demandante concluir que o tratamento é custo-efetivo baseado no limiar de custo-efetividade da OMS de RCEI até três PIB per capita, este conceito não é aplicado a este relatório, visto que o Brasil não define nenhum limiar de custo-efetividade e que este limiar pode ser superestimado para a realidade brasileira.

O custo anual de tratamento com sacubitril/valsartana foi estimado em R\$ 2.070,00 por paciente. A análise de IO estimou que o custo adicional com medicamentos para tratamento da IC, em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana, seria de aproximadamente R\$ 64 milhões para o ano de 2019 e R\$ 701 milhões em 5 anos. Comparativamente, o custo anual do tratamento da IC com enalapril corresponde a 1,05% do custo do tratamento anual com sacubitril/valsartana, e representaria 4% do custo total com medicamentos em 5 anos, em um cenário de incorporação do sacubitril/valsartana. Na projeção apresentada pelo demandante, estima-se um custo total acumulado em 5 anos de R\$ 1,78 bilhões com hospitalizações por IC no Brasil. Após incorporação do sacubitril/valsartana, prevê-se uma possível economia com hospitalizações na ordem de R\$ 49,8 milhões, o que representa apenas 2,8% dos recursos destinados a essa finalidade sem o uso de sacubitril/valsartana.

As principais agências de ATS do mundo, dentre elas NICE, CADTH e PBAC, recomendaram sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes com ICFeR, com diferentes restrições. O NICE recomenda para pacientes com classe NYHA II-IV, FEVE inferior ou igual a 35% ou que estejam em uso de IECA ou BRA, já o CADTH e o PBAC recomendam para pacientes sintomáticos com NYHA classe II-IV, FEVE  $\leq$  40%, em tratamento padrão para IC com o uso prévio ou atual do IECA ou BRA.



Dessa forma, considerando-se as evidências elencadas no presente relatório, que convergem às recomendações apresentadas em diversas diretrizes, incluindo a brasileira, entende-se que a indicação restrita de sacubitril/valsartana para pacientes com IC classe NYHA II sintomáticos, com fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35%, refratários ao tratamento com IECA e/ou BRA e com idade igual ou inferior a 75 anos, em esquema triplo de tratamento, é eficaz e potencialmente segura. Considerando ainda o alto custo desta tecnologia e o elevado impacto orçamentário decorrente de sua possível incorporação, seria primordial o estabelecimento de critérios de elegibilidade para a recomendação de uso do medicamento.

## **10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 72ª reunião ordinária, no dia 07 de novembro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de sacubitril/valsartana para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática NYHA II-IV com fração de ejeção reduzida. As evidências encontradas e a análise de custo-efetividade demonstram que o medicamento não apresenta benefícios clínicos condizentes com o preço proposto para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos de até R\$ 701 milhões, evidencia que a incorporação de sacubitril/valsartana pode comprometer a sustentabilidade do SUS.

A matéria será disponibilizada em consulta pública.



## 11. REFERÊNCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. (2016). Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida. Disponível em: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf). Acessado em: 22/10/2018.

ALBUQUERQUE, D.C., ROCHA, R.M., ALBUQUERQUE, F.N., et al. (2015). BREATHE study group. Registro brasileiro de insuficiência cardíaca – BREATHE: análise das hospitalizações e mortalidade global e regiões. Pôster 45819. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 107(3, Suppl 1), 1-42.

BARENDREGT, J.J. (2009). The half-cycle correction: banish rather than explain it. Medical Decision Making, 29(4):500-502.

BENJAMIN, E. J., VIRANI, S. S., CALLAWAY, C. W., et al. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 137 (12), e67–e492.

BOCCHI, E.A. et al. (2009). Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 93(1 supl.1):1-71.

BOCCHI, E.A. et al. (2012). Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 98(1 supl. 1):1-33.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2. Ed., Brasília: DF, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017, 1. Ed., Brasília: DF, 2017.

BRASIL. DATASUS – Departamento de informática do SUS. Morbidade hospitalar do SUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>> Acesso em 07 de outubro de 2018.

BRAUNWALD, E. (2013). Heart failure. JACC Heart Failure, 1(1), 1-20.

BURNETT, H., Earley, A., Voors, A. A., Senni, M., McMurray, J. J., Deschaseaux, C., & Cope, S. (2017). Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart



failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circulation: Heart Failure*, 10(1), e003529.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, Common Drug Review - CDR. (2016). CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) Final Recommendation. Sacubitril/valsartan, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Indication: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. 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)>. Acesso em 18 de outubro de 2018.

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):436-539.

De VECCHIS, R., & ARIANO, C. (2017). Sacubitril-Valsartan for Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Study.

De VECCHIS, R., Ariano, C., Di Biase, G., & Noutsias, M. (2018). Cognitive performance of patients with chronic heart failure on sacubitril/valsartan. *Herz*, 1-7.

ENTRESTO: sacubitril valsartana sódica hidratada. Flavia Regina Pegorer. São Paulo, 2017. Bula de remédio.

FENG, L et al. (2012). LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex. *Tetrahedron Letters*, 53(3):275-276.

GHEORGHIADÉ, M., DE LUCA, L., FONAROW, G.C., et al. (2005). Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *American Journal of Cardiology*, 96(6), 11-17.

HEIDENREICH et al. (2013). Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013 May; 6(3): 606–619. Published online 2013 Apr 24. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a.

HERAN, B.S. et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. 2012. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003040.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care – IQWiG. (2016). IQWiG Reports – Commission No. A15-60, Sacubitril/valsartan - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2. Disponível em: [https://www.iqwig.de/download/A15-60\\_Sacubitril-valsartan\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-60_Sacubitril-valsartan_Extract-of-dossier-assessment.pdf). Acessado em: 22/10/2018.



KEMP, C.D. & CONTE, J.V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365-371.

KOMAJDA, M., Böhm, M., Borer, J. S., Ford, I., Tavazzi, L., Pannaux, M., & Swedberg, K. (2018). Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *European journal of heart failure*.

LESSA, I. (2001). Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 8(4): 383-392.

LEVIN, E.R., GARDNER, D.G. & SAMSON, W.K. (1998). Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine*, 339(5), 321-328.

LI, B., et al. (2017). Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. *Oncontarget*. Vol. 8 (No. 47).

MAGGIONI, AP et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–817.

McMURRAY, J.J.V., ADAMOPOULOS, S., ANKER, S.D., et al. (2012). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, 14(8), 803-869.

McMURRAY, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., ... & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.

National Institute for Health and Care Excellence – NICE. (2016). Technology Appraisal Guidance, (2016, April). Sacubitril valsartan for treating symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta388>>. Acesso em 18 de outubro de 2018.

NATHISUWAN, S. & TALBERT, R.L. (2002). A review of vasopeptidase inhibitors: a new modality in the treatment of hypertension and chronic heart failure. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 22(1), 27-42.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC. (2016). Public Summary Document, July 2016 PBAC Meeting, Sacubitril with Valsartan, sacubitril 24 mg/ valsartan 26 mg, sacubitril 49 mg/ valsartan 51 mg, sacubitril 97 mg/ valsartan 103 mg, Entresto®, Novartis Pharmaceuticals Australia. Disponível em:



<<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/files/sacubitril-valsartan-psd-july-2016.pdf>>. Acesso em 18 de outubro de 2018.

PONIKOWSKI. P., VOORS, A.A., ANKER, S.D., et al. (2016). 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200.

SCHRIER, R.W. & ABRAHAM, W.T. (1999). Hormones and hemodynamics in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 341(8), 577-585.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicines advice: sacubitril/valsartan 24mg/26mg, 49mg/51mg and 97mg/103mg film-coated tablets (Entresto®). Fevereiro, 2016. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacubitrilvalsartan-entresto-fullsubmission-113216/>>. Acesso em 18 de outubro de 2018.

SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, THUKU M, HAMEL C, MORAN J, MOHER D, TUGWELL P, WELCH V, KRISTJANSSON E, HENRY DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 111(3), 436-539. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11103/pdf/11103021.pdf>> Acesso em 07 de outubro de 2018.

TARDIN, O.M.; PEREIRA, S.B.; VELLOSO, M.W. (2013). Genetic polymorphism G894T and the prognosis of heart failure outpatients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 101(4):352-8.

VILLACORTA, H., Saenz-Tello, B.F., Santos, E.B., et al. (2010). Renal dysfunction and anemia in patients with heart failure with reduced versus normal ejection fraction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(3):357-63, 378-84.

WELLS et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical/clinical\\_epidemiology/Oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical/clinical_epidemiology/Oxford.asp). Acesso em: 24 de agosto de 2017.

YANCY, C.W., JESSUP, M., BOZKURT, B., et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology



Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), e240-327.

ZIAEIAN, B. & FONAROW, G.C. (2016). Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 13(6), 368-378.