

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – sacubitril + valsartan

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem                                  | Titular de AIM              | PVP      |
|-------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------|
| 5670112     | Entresto       | 28 comprimidos revestidos por película,<br>doseados a 24,3 mg + 25,7 mg  | Novartis<br>Europharm, Ltd. | 75,52 €  |
| 5670120     |                | 28 comprimidos revestidos por película,<br>doseados a 48,6 mg + 51,4 mg  |                             | 75,52 €  |
| 5670138     |                | 56 comprimidos revestidos por película,<br>doseados a 48,6 mg + 51,4 mg  |                             | 151,04 € |
| 5670146     |                | 28 comprimidos revestidos por película,<br>doseados a 97,2 mg + 102,8 mg |                             | 75,52 €  |
| 5670153     |                | 56 comprimidos revestidos por película,<br>doseados a 97,2 mg + 102,8 mg |                             | 151,04 € |

Escalão de comparticipação: Regime Geral – B (69%);

Data da autorização da comparticipação: 11/10/2017

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Entresto está indicado em doentes adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida

Indicações Terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: A indicação constante no RCM (ver secção anterior)

Indicações para as quais a avaliação é válida: Entresto está indicado em doentes adultos para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida (1. Doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 35%; 3. Doentes com sintomas de insuficiência cardíaca grau II ou III (NYHA) apesar de tratamento, há pelo menos 4 semanas, com IECA ou ARA em combinação com beta-bloqueante, associados a outros tratamentos recomendados como diuréticos e/ou antagonistas da aldosterona se tolerados;

Classificação Farmacoterapêutica: 3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina / 3.4.6 Outros

Código ATC: C09DX Angiotensin II antagonists, other combinations

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica de sacubitril + valsartan concluiu pela existência de indicação de valor terapêutico acrescentado considerável em relação ao enalapril isoladamente, mas a magnitude do efeito pode estar sobrestimada pelo facto de o estudo que suporta a utilização desta associação (PARADIGM-HF) ter sido interrompido precocemente por benefício. Esta conclusão está condicionada ao cumprimento cumulativo dos seguintes critérios: Doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 35%; Doentes com

sintomas de insuficiência cardíaca grau II ou III (NYHA) apesar de tratamento, há pelo menos 4 semanas, com IECA ou ARA em combinação com beta-bloqueante, associados a outros tratamentos recomendados como diuréticos e/ou antagonistas da aldosterona se tolerados; O tratamento com sacubitril + valsartan deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de insuficiência cardíaca grave.

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução das indicações em avaliação no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propriedades farmacológicas</b>             | <p>Sacubitril é um fármaco com um novo mecanismo de ação: inibe as endopeptidases, a neprilisina, diminuindo a degradação de peptídeos natriuréticos (PN). Esta ação é complementada pelo antagonismo do recetor AT1 pelo valsartan. Os PN exercem os seus efeitos por ativação dos recetores de membrana guanilil ciclase, resultando num aumento das concentrações do segundo mensageiro de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que podem resultar em vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, inibição da libertação de renina e redução da atividade simpática, e efeitos anti-hipertroóficos e anti-fibróticos. O valsartan inibe os efeitos cardiovasculares e renais prejudiciais da angiotensina II por bloqueio seletivo do recetor AT1, e inibe adicionalmente a libertação de aldosterona dependente da angiotensina II. Isto impede a ativação sustentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona que resultaria em vasoconstrição, retenção de sódio renal e fluidos, ativação do crescimento e proliferação celulares, e subsequente remodelação cardiovascular.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p> |
| <b>Adequação das apresentações à posologia</b> | <p>Sim, as embalagens dão cumprimento à posologia prevista no RCM do medicamento. A dosagem mais baixa serve para titulação: 2 comprimidos por dia significa que uma embalagem é suficiente para 14 dias de tratamento, o que está adequado ao RCM (titulação a ser feita em 2 a 4 semanas). As dosagens mais elevadas têm embalagens de 28 e 56 unidades, servindo para titulação, acerto de dose e manutenção. A Portaria n.º 1474/2004, de 21 de dezembro, prevê situações excecionais como esta, já que existem duas embalagens de “manutenção” (embalagens de 28 e de 56 unidades), visto tratar-se de um medicamento aprovado por procedimento centralizado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enquadramento legal</b>            | Alínea a) do n.º 2 do artigo 14.º Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual: Medicamento inovador que venha preencher uma lacuna terapêutica definida por uma maior eficácia, efetividade e ou segurança que tratamentos alternativos já existentes;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Comparador selecionado</b>         | <p>Enalapril.</p> <p>Não existe nenhum inibidor da neprilisina com AIM e participado; o sacubitril é o primeiro fármaco desta nova classe farmacoterapêutica. No ensaio clínico PARADIGM-HF o comparador foi o enalapril, 10 mg bid. Poder-se-ia escolher placebo e valsartan, mas teriam de ser comparações indiretas, com populações distintas, sendo ainda o valsartan aparentemente menos eficaz que um IECA como o enalapril.</p> <p>No estudo PARADIGM-HF, Entresto foi administrado conjuntamente com outras terapêuticas para a insuficiência cardíaca, em substituição de um inibidor da ECA ou de um antagonista dos recetores AT1 da angiotensina II (ARA). Assim, poder-se-á considerar que é uma terapêutica adicional à terapêutica já instituída para tratamento da insuficiência cardíaca e foi alternativa ao IECA (enalapril).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Valor terapêutico acrescentado</b> | <p>A evidência que suporta a utilização da combinação sacubitril + valsartan, em doentes com insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção reduzida, vem do estudo PARADIGM-HF. Este estudo incluiu doentes com insuficiência cardíaca graus I a IV (NYHA) com fração de ejeção reduzida (inicialmente igual ou inferior a 40% e, posteriormente, por alteração do protocolo, igual ou inferior a 35%), que se encontravam medicados com uma combinação de fármacos que incluía IECA (78%) ou ARA (22%), diuréticos (80%), beta-bloqueantes (93%), e um antagonista dos mineralocorticóides (cerca de 55%). Os doentes elegíveis mudaram do IECA ou ARA que estavam a tomar para enalapril 10 mg duas vezes por dia ou para a combinação sacubitril + valsartan (200 mg de sacubitril duas vezes por dia + 80 mg de valsartan duas vezes por dia), depois de um período <i>single blinded</i> para testar tolerância à medicação do estudo.</p> <p>A variável primária de eficácia foi um evento composto de morte de causa cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, mas o estudo foi desenhado para detetar uma diferença entre grupos na taxa de morte cardiovascular.</p> <p>Foram aleatorizados, numa relação de 1:1, 8.442 doentes. Os doentes incluídos, para além da medicação do estudo (sacubitril + valsartan ou enalapril), estavam</p> |

medicados maioritariamente com diuréticos e beta-bloqueantes, e se tolerado, um antagonista dos mineralocorticóides.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*, por o estudo ter terminado precocemente por benefício.

No baseline, os doentes incluídos no grupo da combinação sacubitril + valsartan e no grupo do enalapril, apresentavam uma insuficiência cardíaca de grau I (NYHA) em, respetivamente, 4,3% e 5,0%, de grau II em 71,6% e 69,3%, de grau III em 23,1% e 24,9%, e de grau IV em 0,8% e 0,6%.

O estudo foi interrompido precocemente por benefício após um *follow up* mediano de 27 meses, quando todos os doentes previstos já tinham sido incluídos no estudo, e quando tinham ocorrido 1251 mortes cardiovasculares, das 1229 mortes estimadas como necessário.

O endpoint primário foi observado em 914 doentes (21,8%) no grupo da combinação sacubitril valsartan, e em 1117 doentes (26,5%) no grupo do enalapril (*hazard ratio* 0,80; IC95% 0,73 a 0,87;  $p < 0,001$ ).

Uma análise de sub-grupos revelou que, no que diz respeito ao *endpoint* primário, nos doentes com insuficiência cardíaca de grau I ou II a combinação sacubitril + valsartan foi melhor que o enalapril, mas que nos doentes com insuficiência cardíaca grau III ou IV a combinação sacubitril + valsartan não foi melhor que o enalapril (*forest plots*). Em relação ao *outcome* morte cardiovascular, a combinação sacubitril + valsartan foi melhor que o enalapril em ambos os subgrupos. Esta análise de sub-grupos não estava prevista por protocolo e levanta incerteza sobre a forma apropriada de interpretar os resultados.

Assim, considera-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado considerável, mas a magnitude do efeito pode estar sobrestimada por o estudo ter sido interrompido precocemente por benefício. Esta conclusão está condicionada a serem cumpridos cumulativamente os seguintes critérios:

- Doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo igual ou inferior a 35%;
- Doentes com sintomas de insuficiência cardíaca grau II ou III (NYHA) apesar de tratamento, há pelo menos 4 semanas, com IECA ou ARA em combinação com beta-bloqueante, associados a outros tratamentos recomendados neste contexto como diuréticos e /ou antagonistas da aldosterona se tolerados;
- O tratamento com sacubitril + valsartan ser iniciado por um especialista em insuficiência cardíaca.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termos de comparação</b> | <p><u>Medicamento em avaliação:</u> A dose inicial recomendada é um comprimido de 49 mg/51 mg duas vezes por dia. A dose deve ser duplicada a cada 2-4 semanas até à dose que se pretende atingir de um comprimido de 97 mg/103 mg duas vezes por dia, de acordo com o tolerado pelo doente (do RCM). Assim, considerar a dose de manutenção de 97 mg/103 mg (200 mg) de Entresto.</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p> <p><u>Medicamento comparador:</u> Enalapril, comprimidos, 10 mg bid.</p> <p>Duração da terapêutica: crónica</p> |
| <b>Tipo de análise</b>      | Análise de custo-efetividade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Vantagem económica</b>   | De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação deste medicamento.                                                                                                                                                           |

### 4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação do medicamento foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMurray J, Packer MP, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004
2. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):531-9.
3. Direção Geral da Saúde. Portugal – Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números – 2014. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares (www.dgs.pt).
4. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347 (18):1397-402.