



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 530/2019

Vitória, 04 de abril de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED] em favor de
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação da Vara Única de Itaguaçu – MM. Juiz de Direito Dr.Marcelo Soares Gomes – sobre o medicamento: **Sacubitril + valsartana 97+103 mg (Entresto®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Inicial e laudo médico anexado aos autos, emitido em 18/09/18, trata-se de paciente com miocardiopatia dilatada sendo indicado o uso do medicamento Sacubitril + valsartana 97+103 mg (Entresto). Paciente em uso de betabloqueador e diurético.
2. Às fls. 23 consta outro laudo médico, emitido em 11/02/19, com as seguintes informações: paciente portador de miocardiopatia dilatada com fração de ejeção reduzida, CF II-III, alto risco cardiovascular com implante de terapia de ressincronização em 28/03/2017 em acompanhamento cardiológico e ritmológico periódico, em uso de medicações otimizadas, porém sem melhora da fração de ejeção e da clínica. Foi proposto troca da medicação para Entresto (sacubitril/valsartana) com melhora da fração de ejeção e clínica do paciente. Paciente necessita do uso da medicação para manter a melhora do quadro clínico e estrutural cardíaco.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

3. Às fls. 13 consta indeferimento da SESA/GEAF/CEFT.
4. Consta prescrição do medicamento pretendido.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS);
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Esta Portaria teve seus Art. 3º, 15º, 16º e 63º e anexos I, II, III e IV alterados e atualizados pela **Portaria GM/MS nº 3.439, de 11 de novembro de 2010** que regulamenta o elenco atual do CEAF.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A **Cardiomiopatia dilatada (CMD)** é uma doença miocárdica primária progressiva, de causa desconhecida e que se caracteriza por diminuição da contratilidade do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

2. O principal achado morfológico na CMD é a dilatação de ambos os ventrículos, e na maioria das vezes, dos átrios também. Frequentemente encontram-se trombos murais na parede do ventrículo esquerdo ou no átrio esquerdo e, os anéis das válvulas AV são costumeiramente dilatados, com insuficiência valvular severa. Na avaliação destes pacientes predominam os sintomas de insuficiência cardíaca esquerda com dispnéia progressiva e eventualmente ortopnéia e dispnéia paroxística noturna. Na evolução da sua doença, em determinado momento, 95% deles apresentam sinais e sintomas de franca insuficiência cardíaca global com ascite, hidrotórax, turgência jugular o que torna o prognóstico bem mais sombrio.
3. Na avaliação desta patologia, são importantes determinantes de morbi-mortalidade, a presença de arritmias variáveis desde as extrassístoles ventriculares unifocais isoladas às taquicardias ventriculares não sustentadas, história de tromboembolismo periférico, pulmonar ou cerebral e hiponatremia. No entanto, são as evidências clínicas e as medidas da disfunção ventricular que determinam a gravidade da CMD.
4. Miocardiopatias dilatadas (primárias ou secundárias) – Presença de um ou mais fatores abaixo: história de fenômenos tromboembólicos sistêmicos; cardiomegalia importante; ritmo de galope; insuficiência cardíaca classe funcional III e IV; fração de ejeção $<0,40$; fibrilação atrial; arritmias ventriculares complexas; distúrbios da condução intraventricular, com complexos QRS $> 120\text{mms}$ ou presença de assincronia ventricular demonstrada por ecocardiograma, com Doppler tissular.

TRATAMENTO

1. Com relação ao tratamento, estes pacientes se submetem à reeducação de hábitos alimentares, sociais e de atividades. A dieta deve ser pobre em sódio quando predominam os sintomas congestivos e também a água deve ser restrita quando o sódio plasmático é inferior à 130 mEq/l . É desaconselhado o uso de fumo e álcool. A atividade física moderada e orientada deve ser indicada e suspensa nos períodos de descompensação.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

2. Os diuréticos, que fazem parte importante do tratamento, podem ser evitados quando a cardiomegalia é assintomática. Os vasodilatadores são as drogas de escolha para o tratamento inicial quando a disfunção ventricular passa a ser sintomática, já existindo evidências bem documentadas dos efeitos benéficos de alguns deles, como o inibidor da enzima de conversão da angiotensina, enalapril (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study-CONSENSUS e Studies of Left Ventricular Dysfunction-SOLVD). O uso de digoxina, isoladamente ou em associação com outras drogas (como os vasodilatadores e os inodilatadores) se apoia em trabalhos que apontam efeitos benéficos em relação à fração de ejeção, à tolerância aos exercícios e à diminuição dos sintomas congestivos. No entanto, o trabalho produzido pelo Grupo de Investigação da digoxina na insuficiência cardíaca – prospectivo, randomizado e duplo cego – não mostrou queda na mortalidade mas apenas uma pequena diminuição (queda de 28%) nas internações para tratamento de descompensações cardíacas
3. Outra classe de drogas que vem sendo utilizada na tentativa de diminuir a velocidade de evolução da CMD é a dos betabloqueadores, por diminuir o impacto da estimulação excessiva exercida pelo sistema nervoso simpático sobre o coração deprimido pela doença, e pela observação clínica de pacientes com infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca (redução significativa da mortalidade). O metoprolol tem sido o mais bem estudado mas outros dois, o carvedilol e o bucindolol, também tem sido tentado. Os efeitos destas drogas se expressam em melhoria dos sintomas, aumento na capacidade ao exercício e melhora na fração de ejeção, além de tendência favorável para aumento da sobrevida. Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio, os de primeira geração (verapamil, nifedipina e diltiazem) causam deterioração clínica e hemodinâmica, sendo portanto contra-indicados. A amlodipina no entanto, tem se mostrado capaz de melhorar a tolerância ao exercício e reduzir em 45% a mortalidade em pacientes com ICC classe IV. Estes efeitos devem, no entanto, ser melhor estudados.
4. Como a fração de ejeção baixa e a insuficiência cardíaca são os mais importantes



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

fatores de risco para morte súbita por arritmias além do uso das drogas já citadas, vários anti-arrítmicos tem sido associados. Deles o que tem se mostrado mais promissor é a amiodarona em baixas doses diárias (200 mg), embora também não altere a sobrevida, como mostrado por vários estudos bem controlados. A terapia com anti-arrítmicos só deve ser iniciada naqueles pacientes com arritmias sintomáticas e nos que são susceptíveis à indução de TV por estudo eletrofisiológico, uma vez que estas drogas por si só podem ser pró-arrítmicas. Por isso, atualmente já com critérios bem definidos de indicação, os desfibriladores implantados, conjugados ou não aos marcapassos intra-cavitários são utilizados de maneira crescente na profilaxia da morte súbita.

DO PLEITO

1. **Entresto® (sacubitril/valsartana):** Trata-se de uma associação dos princípios ativos sacubitril (**substância nova**) + valsartana, sendo um inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina apresenta um mecanismo de ação inibindo simultaneamente a neprilisina (endopeptidase neutra; NEP) via LBQ657, o metabolito ativo do pró-farmaco sacubitril, e bloqueando o recetor da angiotensina II tipo-1 (AT1) via valsartan. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida.

1.1 Na bula do medicamento, disponível no site do fabricante, consta a seguinte informação: *“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária*



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

Estadual ou Municipal.”

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento pleiteado não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Cumpre informar primeiramente que **Entresto® (sacubitril + valsartana)** se trata de medicamento novo no mercado, registrado na ANVISA em 08/05/17. No entanto, quanto ao fármaco **Valsartana (um dos princípios ativos)** a RENAME traz como possível substituto o medicamento **Losartana**, que é da mesma classe terapêutica (ambos atuam como antagonistas do receptor de Angiotensina II), ou seja, com mesmos efeitos terapêuticos, desde que em dose equivalentes. Consultando as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, não há recomendação formal para que o prescritor dê preferência a algum dos medicamentos dessa classe terapêutica, uma vez que não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre os medicamentos da mesma classe.
 - A evidência científica que deu sustentação à aprovação do novo fármaco pelo FDA foi obtida fundamentalmente a partir dos resultados do ensaio clínico randomizado PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure),¹ o qual demonstrou ser o LCZ696 mais eficaz do que o enalapril, em amostra de mais de 8.000 pacientes com insuficiência cardíaca sistólica.
 - Quanto ao tamanho do benefício, 21 pacientes precisam utilizar LCZ696 ao invés de enalapril, durante 27 meses, para prevenir um evento (óbito de causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca). Esse efeito é



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

qualitativo e quantitativamente relevante. **Apesar do trabalho indicar uma possível redução na mortalidade e hospitalização por IC, ainda não há diretriz de uso definida.**

3. A base do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é uma série de farmacoterapias que demonstram reduzir a morbidade e a mortalidade em grandes estudos clínicos multinacionais randomizados. Estes incluem inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, beta-bloqueadores, antagonistas dos receptores dos mineralocorticóides e, mais recentemente, um inibidor combinado da neprilisina, bloqueador do receptor da angiotensina, sacubitril/valsartan. Em casos selecionados, digoxina, ivabradina e hidralazina com dinitrato de isossorbida têm um papel a desempenhar no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Nesta base, outros tratamentos mais avançados, como desfibriladores cardioversores implantáveis e terapia de ressincronização cardíaca, são recomendados em diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ou seja, uma fração de ejeção de 40%) e para um grupo seletivo resta a opção de suporte circulatório mecânico e transplante cardíaco.
4. A eficácia da farmacoterapia não varia por idade e cada uma dessas terapias deve ser considerada em todos os pacientes, independentemente da idade. Outros fatores, como comorbidades como disfunção renal, podem limitar o uso de algumas dessas drogas em idosos. A tomada de decisão em relação à terapia do dispositivo é mais complexa; a probabilidade de causas não-cardiovasculares competitivas de morte e expectativa de vida precisa ser considerada. Apesar das múltiplas opções de tratamento para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, as opções para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada são limitadas. Na ausência de dados de desfechos robustos de um grande estudo randomizado, um antagonista dos receptores de mineralocorticóides é uma terapia razoável para reduzir o risco de hospitalização



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

5. **No presente caso, na documentação encaminhada a este Núcleo apesar de constar “paciente em uso de medicações otimizadas, porém sem melhora da fração de ejeção e da clínica”, cumpre informar que não constam informações detalhadas sobre utilização prévia de todas as alternativas terapêuticas padronizadas na rede pública de saúde (com a informação do período de uso e associações utilizadas), bem como falha terapêutica com uso das mesmas, devidamente embasada na literatura científica, informações estas que poderiam embasar justificativa para a aquisição de medicamento novo e não padronizado na rede pública de saúde.**
6. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de **falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta** a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerado ser um medicamento “novo” no mercado, com evidências limitadas (não foram encontrados ensaios clínicos randomizados, não controlados com placebo, de longa duração, com amostra significativa e não patrocinado pela indústria) e estudos escassos que comparem sua eficácia e segurança frente aos medicamentos amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento da condição que aflige o Requerente, **entende-se que o mesmo não deva ser fornecido pelo SUS, bem como o seu uso deve ser restrito e cauteloso,**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

sendo a responsabilidade pela indicação de uso de inteira responsabilidade do médico prescritor.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R.J. **Medicina Ambulatorial**: consultas de atenção primária baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 1094,1095.

Entresto® 49mg+51mg (sacubitril/valsartana). Bula do medicamento. Disponível no site: <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3771.pdf>>. Acesso em: 04 abril 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

Luis Cláudio Lemos Correia e Anis Rassi Jr.3. PARADIGM-HF: Uma Mudança de Paradigma no Tratamento da Insuficiência Cardíaca? Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v106n1/pt_0066-782X-abc-106-01-0077.pdf>. Acesso em: 04 abril 2019.

OSMANKA, J. JHUND. P., S. Contemporary Management of Heart Failure in the Elderly. Drugs Aging. 2019 Feb;36(2):137-146. doi: 10.1007/s40266-018-0625-4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30535931>>. Acesso em: 04 abril 2019.

Remodelação Cardíaca: Conceitos, Impacto Clínico, Mecanismos Fisiopatológicos e Tratamento Farmacológico. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2015nahead/pt_0066-782x-abc-20160005.pdf>. Acesso em: 04 abril 2019.