

Nota Técnica 27168

Data de criação: 18/02/2021 08:55:27

Data de conclusão: 18/02/2021 09:00:40

Paciente

Idade:

71 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Farroupilha/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Diagnóstico

Diagnóstico:

I26.9 Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo e I27.0 Hipertensão pulmonar primária.

CID:

I27.0 - Hipertensão pulmonar primária

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Exames de imagem, exames laboratoriais e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Riociguate

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Riociguate 1mg, tomar um comprimido, via oral, de 8/8horas por 30 dias. Após, riociguate 2mg,

tomar um comprimido, via oral, de 8/8 horas, uso contínuo.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Não

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

Riociguate

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

O tratamento disponível no SUS para essa condição é o tratamento de suporte (oxigenioterapia, por exemplo).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Riociguate

Laboratório:

BAYER S.A.

Marca Comercial:

Adempas®

Apresentação:

Riociguate 1,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 42 / 2,0 MG COM REV CT BL AL

PLAS TRANS X 84

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

19.772,91

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Riociguate

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

Riociguate

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O comprometimento da síntese de óxido nítrico e da sinalização com a guanilato ciclase solúvel está envolvida na patogênese da hipertensão pulmonar. O riociguate pertence a uma classe de vasodilatadores, os estimuladores da guanilato ciclase solúvel, uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico (NO). São dois os mecanismos de ação do riociguate: sensibiliza a enzima ao NO endógeno, estabilizando sua ligação, e estimula diretamente a sua atividade através de um sítio de ligação diferente, independentemente do óxido nítrico (6, 7). Dessa forma, este medicamento acaba aumentando a ação do NO, o que corrige, ao menos em parte, o mecanismo da doença.

A avaliação da eficácia do riociguate foi avaliada em ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, comparado com placebo com 261 pessoas com HPTEC inoperável ou com hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após serem submetidos à endarterectomia. A dose inicial do riociguate foi de 1 mg, 3 vezes ao dia, com ajustes na posologia considerando a pressão arterial sistólica e sinais ou sintomas de hipotensão, com variabilidade individual da dose que variou de 0,5 a 2,5 mg três vezes ao dia. Apesar de ser considerada uma doença crônica, o estudo avaliou a eficácia e segurança por apenas 16 semanas. O principal desfecho medido para avaliar a eficácia foi o teste de caminhada de 6 minutos. Desfechos secundários

como avaliação da classe funcional e qualidade de vida também foram medidos. Após 16 semanas, o tratamento foi completado para 83 indivíduos do grupo placebo e 160 do grupo que usou o riociguate. Em comparação com a avaliação inicial do teste de caminhada, no grupo placebo, houve diminuição, em média de 6 metros (redução de 2%) enquanto que no grupo do riociguate, houve aumento de 39 metros (aumento de 11% da distância percorrida). Em relação à classe funcional, no grupo placebo 15% dos pacientes melhoraram, 78% permaneceram na mesma classe e 7% pioraram; enquanto que no grupo que utilizou riociguate, os valores encontrados foram de 33%, 62% e 5%, respectivamente. Ao avaliar a qualidade de vida por meio de instrumento específico voltado à pessoas com hipertensão pulmonar, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo placebo e o riociguate. Também não houve diferença estatisticamente significativa na piora clínica entre os grupos, caracterizada no estudo pela necessidade de hospitalização, início de novo tratamento, diminuição no teste de caminhada ou piora persistente da classe funcional (6).

Posteriormente, 237 pacientes que não pioraram no estudo anterior foram convidados a participar da extensão de um estudo aberto. Para o grupo de pacientes que utilizou anteriormente o riociguate, houve um aumento da dose para 2,5 mg três vezes ao dia enquanto o grupo que recebeu previamente o placebo recebeu o riociguate com ajuste posológico conforme avaliação individual, até dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia. O objetivo principal desse estudo foi avaliar a tolerabilidade, segurança e resultados sustentados ao longo do tempo. Após um ano, os pacientes apresentaram aumento da distância percorrida em ambos os grupos. Ao analisar a classe funcional no início do estudo, 1% apresentavam classe I, 31% classe II, 65% classe III e 3% classe IV enquanto que após um ano, a proporção foi: 14% classe I; 54% classe II; 31% classe III e 1% classe IV (8). Demais estudos foram publicados posteriormente a partir de análises de subgrupo dos estudos anteriormente citados (9-11).

Segundo relatório da Anvisa, durante a fase de acompanhamento de 4,5 anos, foram reportados com maior frequência os eventos adversos: nasofaringite, edema periférico, hipertensão pulmonar, tosse e infecção do trato respiratório. Os eventos adversos sérios foram relatados por 69,1% dos sujeitos, e incluíram síncope, insuficiência ventricular direita, hipertensão arterial pulmonar, insuficiência cardíaca, flutter atrial e pneumonia (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

As evidências científicas ainda permanecem incipientes para embasar o uso do medicamento de uma forma que garanta efetivo benefício clínico. Há apenas um ensaio clínico de boa qualidade metodológica, mas que avaliou a eficácia do medicamento comparada ao placebo por um curto período e não considerou desfechos relevantes como mortalidade, sobrevida global ou número de hospitalizações. Ademais, quando avaliamos os desfechos mais centrados no paciente deste estudo (qualidade de vida e piora clínica) o uso do riociguate não apresentou benefícios. A presença de poucos estudos que avaliaram o uso desse

medicamento para a HPTEC inoperável em questão aumenta deliberadamente o grau de incerteza de benefícios e segurança a longo prazo.

Direcionada a países de baixa renda, a Commission on Macroeconomics and Health considera valores entre uma e três vezes o PIB per capita (R\$ 34.533,00, no Brasil, em 2019) por ano de vida ajustado por incapacidade (DALY) custo-efetivos. Ou seja, o valor de até três vezes o PIB per capita representaria um valor máximo que a sociedade estaria disposta a arcar por DALY economizado (ou seja, R\$ 103.266,00). Sendo assim, a razão de custo-efetividade incremental do riociguat para HPTEC inoperável encontra-se cerca de nove vezes acima desse limite, caracterizando-se com uma intervenção não custo efetiva.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 21 Ago 2018 [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults>
2. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; atualizado em 30 de novembro de 2018 [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>
3. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. T900567, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH); atualizado em 30 de novembro de 2018. [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T900567>.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico. 2020 mar. Report No.: 519
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. 2018 dez. Report No.: 383
6. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013 Jul 25;369(4):319-29.

7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo aprovado Adempas (riociguate) comprimido revestido. [citado em 13 de dezembro de 2020] https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/anexo/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxNzEzMDg5liwibmJmljoxNjAzMDQ4MDQ2LCJleHAiOiE2MDMwNDgzNDZ9.TfXjgsgKiqshNz01-r4vuzABMqF40i70hE29wx47Xg6Rq3P-01UVIFwxzLv02YS3Ga5aYu43gXGJkt_tP0M7lg/?Authorization=Guest
8. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J. 1o de maio de 2015;45(5):1293.
9. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4(5):372–8
10. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grünig E, Hoeper MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2018;37(7):836–43
11. D'Armini AM, Ghofrani H-A, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. março de 2015;34(3):348–55
12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Riociguat. Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. [Internet]; 17 jul 2014 [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf
13. United Kingdom. Riociguat (Adempas): not for use in patients with pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias. [Internet]; 8 ago 2016 [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-updates/riociguat-adempas-not-for-use-in-patients-with-pulmonary-hypertension-associated-with-idiopathic-interstitial-pneumonias>
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NHS England A11/P/c. Commissioning Policy: Targeted Therapies for use in Pulmonary Hypertension in Adults. [Internet]; jul 2015 [citado em 13 de dezembro de 2020] Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Targeted-therapies-for-use-in-pulmonary-hypertension-in-adults.pdf>

NATS/NAT-Jus Responsável:
NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico atestando ser portador de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Está em uso de Tadalafila, com resposta parcial, apresentando edema dos membros inferiores e dispneia na maioria do tempo, ao repouso com necessidade de oxigenoterapia suplementar (domiciliar). Apresenta classe funcional III-IV da classificação da hipertensão pulmonar segundo New York Heart Association e Organização Mundial da Saúde (NYHA/OMS). A demandante também é portadora de outras comorbidades como hipotireoidismo, gastrite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), beta-talassemia e carcinoma epidermóide, sugestivo de urotélio, em tratamento oncológico. Conforme avaliação médica, foi contraindicado tromboendarterectomia pulmonar considerando risco pelas comorbidades e predomínio da vasculatura periférica. Faz uso contínuo também dos medicamentos: zolpidem, prednisona, levotiroxina, simeticona, domperidona, pantoprazol, rivaroxabana, furosemida, desvenlafaxina, ácido fólico, succinato de metoprolol e alopurinol.

A embolia pulmonar, ou tromboembolismo pulmonar (TEP), é caracterizada pela oclusão de uma ou mais artérias pulmonares por trombos (coágulos) que se originam em outro local, comumente de veias de grosso calibre das pernas ou da pelve. Os fatores de risco para embolia pulmonar incluem história prévia de doença venosa tromboembólica, idade avançada, fumo, obesidade, câncer e distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, além de procedimentos cirúrgicos e imobilização prolongada (1,2).

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) está associada à seqüela da embolia pulmonar, no qual um coágulo obstrui parcialmente a circulação, levando a um aumento da resistência vascular e consequente hipertensão pulmonar que persiste por mais de seis meses após a obstrução. Estima-se uma incidência de HPTEC de 0,1-8,8% após a ocorrência da embolia pulmonar, sendo algumas situações clínicas de maior risco para HPTEC, como uso prolongado de cateteres intravasculares internos, marcapasso, esplenectomia e doença inflamatória crônica. Cerca de 40% dos pacientes são considerados inoperáveis, seja por obstrução vascular inacessível cirurgicamente, pressão arterial pulmonar desproporcional às lesões morfológicas ou comorbidades que tornam o risco cirúrgico proibitivo (3,4).

A hipertensão pulmonar pode ser classificada segundo NYHA/OMS a partir do grau de incapacidade dos sintomas do indivíduo, com classe funcional que varia de I a IV, e quanto mais alta a classificação, maior a dificuldade do indivíduo na realização das atividades de vida diária. No caso da parte autora, há o relato que ele apresenta o grau III-IV, ou seja, uma condição intermediária entre os dois níveis, na qual o paciente apresenta na maior parte do tempo dispneia ou fadiga ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito (4).