

Nota Técnica 57777

Data de conclusão: 10/12/2021 01:09:36

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 57777

CID: I27.2 - Outra hipertensão pulmonar secundária

Diagnóstico: Outra hipertensão pulmonar secundária

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RIOCIQUATE

Via de administração: VO

Posologia: riociguate uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RIOCIQUATE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O tratamento disponível no SUS para essa condição é o tratamento de suporte (oxigenioterapia, por exemplo).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIOCIQUATE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIOCIQUATE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RIOCIQUATE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: 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, 83 indivíduos do grupo placebo e 160 do grupo que usou o riociguate completaram o tratamento. 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 de um estudo de extensão, desta vez 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 deste 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).

Em relação aos eventos adversos, segundo relatório da Anvisa, durante a fase de acompanhamento de 4,5 anos, foram reportados com maior frequência os seguintes: 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: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RIOCIQUATE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas quanto ao uso do riociguate no tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ainda permanecem incipientes. Há apenas um ensaio clínico de boa qualidade metodológica que avaliou a eficácia do medicamento comparada ao placebo por um curto período, e que não considerou desfechos relevantes como mortalidade, sobrevida global ou número de hospitalizações. Ademais, quando avaliamos os desfechos centrados no paciente (qualidade de vida e piora clínica) o uso do riociguate não apresentou benefícios.

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 janeiro de 2021] Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults)

[pulmonary-embolism-in-adults](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults)

1. DynaMed. Record No. T115857, Pulmonary Embolism (PE) [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; atualizado em 30 de novembro de 2018 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857>
2. 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 janeiro de 2021] Disponível em: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T900567>.
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico. 2020 mar. Report No.:

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 (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. 2018 dez. Report No.: 383
5. 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.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo aprovado Adempas (riociguat) comprimido revestido. [citado em 13 de dezembro de 2020] https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/anexo/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiJxNzEzMDg5IiwibmJmljoxNjAzMDQ4MDQ2LCJleHAiOiJlE2MDMwNDgzNDZ9.TfXjgsgKiqshNz01-r4vuzABMqF40i70hE29wx47Xg6Rq3P-01UVIFwxzLv02YS3Ga5aYu43gXGJkt_tP0M7lg/?Authorization=Guest
7. 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.
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. United Kingdom. Riociguat (Adempas): not for use in patients with pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias. [Internet]; 8 ago 2016 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/riociguat-adempas-not-for-use-in-patients-with-pulmonary-hypertension-associated-with-idiopathic-interstitial-pneumonias>

13. 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 [ccitado em janeiro de 2021] Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Targeted-therapies-for-use-in-pulmonary-hypertension-in-adults.pdf>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico atestando ser portadora de hipertensão pulmonar devido à doença tromboembólica crônica, secundária à síndrome antifosfolípídica devido à colagenase. Mantêm-se em anticoagulação plena e efetiva com varfarina, mas sem reverter disfunção cardiorrespiratória. Apresenta assimetria pulmonar perfusional, com índice relativo de 30% à esquerda e 70% à direita com pulmões pouco expandidos e falha de enchimento na artéria lobar inferior esquerda, por embolia. Ainda, há relato de dispneia progressiva aos esforços e dor precordial ao movimentar-se desde 2019. A demandante também é portadora de outras comorbidades como hipertensão arterial e insuficiência tricúspide moderada a importante e histórico de crises epiléticas, não sendo recomendado o tratamento cirúrgico de tromboendarterectomia. Pleiteia acesso ao riociguate para tratamento associado à anticoagulação plena.

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) está associada à sequela 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 relato de sintomatologia sugestiva de grau avançado III ou IV, ou seja, uma condição na qual o paciente apresenta na maior parte do tempo dispneia com desconforto progressivo ao esforço (4).