

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo autos, o requerente apresenta Hipertensão arterial pulmonar secundária e tromboembolismo crônico – HPTEC. Não foram apresentados resultados de exames complementares, bem como laudo médico e prescrição médica atualizada. Solicita o medicamento Riociguate 1mg, 1,5mg, 2,0 e 2,5mg mg para o seu tratamento.

Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), definida como pressão arterial pulmonar média ≥ 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante o exercício, é uma doença rara que pode levar à insuficiência cardíaca e morte. Existem muitas doenças que causam a HAP. No III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza, em 2003, a HAP foi subdividida em cinco grupos e no IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, ocorrido em 2008, em Dana Point, Califórnia, foi decidido manter a classificação de Veneza e corrigir alguns tópicos específicos.

De acordo com a classificação clínica da hipertensão pulmonar de Dana Point 2008, os cinco grupos estão resumidos no quadro 1.

- GRUPO I – Hipertensão arterial pulmonar (HAP): idiopática; hereditária; induzida por drogas e toxinas; associada a doenças (do tecido conjuntivo, HIV, hipertensão portal, cardíacas congênitas esquistossomose, anemia hemolítica crônica); hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomas capilar pulmonar.
- GRUPO II – Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda (disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; doença valvular).
- GRUPO III - Hipertensão pulmonar devida à doença pulmonar ou hipoxemia: doença pulmonar obstrutiva crônica; doença intersticial pulmonar; doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo; doença respiratória do sono; hipoventilação alveolar; exposição crônica a alta altitude e anomalias do desenvolvimento.
- GRUPO IV - Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).
- GRUPO V - Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial ou desconhecido

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é caracterizada por pressão arterial média elevada da artéria pulmonar ((PAPm) ≥ 25 mmHg) devido à obstrução tromboembólica arterial pulmonar (persistência de trombos organizados). Geralmente acomete pacientes com história conhecida de embolia pulmonar (EP) e PAP elevado persistente por mais de 6 meses após o diagnóstico de EP. O nível elevado de PAP decorrente da obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares, seguida de remodelação distal, resulta em hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência ventricular direita.

A HPTEC é classificada em 4 tipos, de acordo com a localização do trombo e com o processo patológico das paredes dos vasos, sendo:

- Tipo 1 (25% dos casos) - trombo nas artérias pulmonares principais ou lobares;
- Tipo 2 (40% dos casos) - espessamento e fibrose íntima com ou sem trombo organizado proximal às artérias segmentares;
- Tipo 3 (30% dos casos) - fibrose, teia íntima e espessamento com ou sem trombo organizado ocorrendo apenas em artérias distal segmentares e subsegmentarias;
- Tipo 4 (<5% dos casos) - vasculopatia arteriolar distal microscópica sem doença tromboembólica visível.

A fisiopatologia da HPTEC de alterações vasculares pulmonares envolve: (a) Obstrução

macrovascular persistente com material embólico incorporado na parede arterial pulmonar por fibrose (na artéria pulmonar principal, lobar, segmental ou subsegmentais) e em alguns pacientes ocorre recanalização de ramos arteriais pulmonares com formação de bandas fibrosas; (b) Vasoconstrição persistente, devido à remodelagem da parede dos vasos e; (c) arteriopatia dos pequenos vasos, decorrente de obstrução macrovascular persistente, vasoconstrição e proliferação excessiva de células vasculares e inflamatórias em torno de pequenas arteríolas precapilares. A combinação dos três fatores citados acima resulta em hipertensão pulmonar e sobrecarga de pressão do ventrículo direito que excede o nível esperado de obstrução macrovascular isoladamente. O aumento persistente da resistência vascular pulmonar devido à remodelação vascular e à vasoconstrição na HPTEC resulta em pressão sistólica da artéria pulmonar tipicamente maior do que às observadas na embolia pulmonar aguda.

Os principais fatores de risco envolvidos na HPTEC são história prévia de embolia pulmonar (EP), sinais de tensão cardíaca direita no momento da EP, determinadas doenças de hipercoagulação herdadas (elevados níveis de fator VIII; mutação do Fator V Leiden; Lúpus anticoagulante/ anticorpos antifosfolipídicos), esplenectomia prévia, hipotireoidismo, condições médicas inflamatórias e shunts ventriculoatrial.

Intolerância ao exercício, fadiga e dispneia são os sintomas mais comumente relatados. Nos casos mais graves da doença, os pacientes podem relatar tonturas, síncope, dor torácica, hemoptise e edema de perna.

Os atrasos de diagnóstico são comuns, considerando que até 60% dos pacientes não reportam história de embolia pulmonar (EP). A piora progressiva dos sintomas auxilia na diferenciação do diagnóstico da HPTEC da embolia pulmonar recorrente, entretanto o tempo para o desenvolvimento e diagnóstico de HPTEC após quadro de EP é variável podendo chegar até dois anos após EP aguda.

O diagnóstico de pacientes com suspeita de HPTEC inclui histórico de dispneia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada. Exames como ecocardiografia transtorácica (ETT), cateterismo cardíaco, angiografia pulmonar e varredura pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q) são utilizados para confirmação diagnóstica.

A HPTEC acomete pessoas com idade entre 40-50 anos e com história de embolia pulmonar. Há evidências de que as mulheres japonesas podem ser afetadas 2 vezes mais vezes do que homens japoneses. A incidência de HPTEC é incerta, dados apontam incidência acumulada de 0,1% a 9,1% dos pacientes após um episódio embolia pulmonar aguda. As diferenças observadas podem refletir variação na seleção dos pacientes e metodologia dos estudos realizados. As taxas de incidência de HPTEC após embolia pulmonar aguda, ou a combinação de casos incidentes e prevalentes continua sendo especulativa. **(Relatório de Recomendação nº 519 – Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente Março/2020. CONITEC)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

No SUS, apesar de haver Protocolo Clínico que trata da hipertensão pulmonar, o mesmo se limita apenas ao tratamento do Grupo 1 - Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), sendo os demais grupos excluídos deste protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS.

Após confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado (p. ex: varfarina), independente de ter indicação ou não à endarterectomia pulmonar. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar, atualmente o único tratamento curativo. A realização deste procedimento está prevista na tabela de procedimentos do SUS.

A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião. Para os pacientes inelegíveis

à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão.

As recomendações de tratamento medicamentoso no cenário mundial são:

- Riociguate $\leq 2,5$ mg 3 três vezes ao dia.
- Evitar o uso de bloqueadores de canais de cálcio.
- O uso off-label de medicamentos aprovados para tratamento da hipertensão arterial pulmonar como os inibidores da fosfodiesterase (p. ex: sildenafil e tadalafila), antagonistas dos receptores de endotelina (p. ex: bosentana, ambrisentana) e prostanoides (p. ex: epoprostenol e treprostinil) é aconselhado por muitos autores e pesquisadores, entretanto não configura prática recomendada pela Conitec.

Em casos de persistência/recorrência a qualquer tratamento citado acima, o transplante pulmonar é considerado/avaliado como alternativa terapêutica. **(Relatório de Recomendação nº 383 – Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Março/2020. CONITEC)**

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

O **Adempas** (nome comercial) **Riociguate** (princípio ativo) é um estimulante da guanilato ciclase solúvel (GCs), uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora guanosina monofosfato cíclico (GMPc). A GMPc intracelular desempenha uma importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus vascular, proliferação, fibrose e inflamação. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, deficiência na síntese de óxido nítrico e estimulação insuficiente da via NO-GMPc-GCs. O riociguate tem dois mecanismos de ação. Este sensibiliza a GCs ao NO endógeno estabilizando a ligação NO-GCs. E também estimula diretamente a GCs através de um sítio de ligação diferente, independentemente do NO. O riociguate restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc. Indicações: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS): Riociguate é indicado para tratamento de pacientes adultos com: • HPTEC inoperável, • HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS). Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II - III. As reações adversas mais graves foram tosse com sangue (hemoptise) e sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar), sendo observados casos fatais. Reação adversa muito comum: dor de cabeça, tontura, indigestão (dispepsia), inchaço nos membros (edema periférico), náusea, diarreia, vômito. Reação adversa comum: inflamação no sistema digestivo (gastroenterite), redução do número de células vermelhas do sangue (anemia incluindo respectivos parâmetros laboratoriais), batimentos do coração rápidos ou irregulares (palpitações), pressão arterial baixa (hipotensão), tosse com sangue (hemoptise), sangramento do nariz (epistaxe), congestão nasal, inflamação do estômago (gastrite), azia (doença do refluxo gastroesofágico), dificuldade de engolir (disfagia), dor no estômago e intestinos (dor abdominal e gastrintestinal), constipação (intestino preso), inchaço abdominal (distensão abdominal). Reação adversa incomum: sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar). Foi relatada hemorragia pulmonar fatal nos estudos de extensão não-controlados de longa duração.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

O Riociguate (anti-hipertensivo) está registrado na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

O paciente está sendo atendido por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

O Riociguate não está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) ou outro ato normativo do SUS.

O Riociguate foi avaliado pela CONITEC no Relatório de Recomendação nº 519 – Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente:

Evidências científicas: A literatura é restrita, apenas um ensaio clínico randomizado (ECR), o CHEST-1. Estudo multicêntrico, duplo cego, incluiu 261 pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente persistente randomizados 1:2 para placebo e riociguate. O desfecho primário foi a mudança obtida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) ao final de 16 semanas. Houve um aumento no TC6M de 39 metros no grupo intervenção enquanto no grupo placebo houve uma redução de 6 metros (diferença média de 46 metros; intervalo de confiança (IC) 95%, 25 a 67 metros; $p < 0,001$). A resistência vascular pulmonar diminuiu em $226 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ no grupo intervenção e aumentou em $23 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ no grupo controle (diferença média – $246 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC95% –303 a –190; $p < 0,001$). O grupo do Riociguate também apresentou melhora significativa no nível do BNP ($p < 0,001$) e CF ($p = 0.003$). Os eventos adversos (EA) mais graves foram insuficiência ventricular direita (3% em cada grupo) e síncope (2% no grupo intervenção e 3% no grupo placebo). Além do ECR CHEST-1, foi incluído o estudo de extensão aberta (CHEST-2). Nesta, 237 pacientes provenientes do CHEST-1 foram acompanhados por uma mediana de 116 semanas, todos em uso de Riociguate. O medicamento foi considerado eficaz para os desfechos funcionais (CF e TC6M), escala de Borg e de qualidade de vida (Living with pulmonary hypertension 9 questionnaire e EQ-5D-3L). Os EA foram, em sua maioria, leves: 28% nasofaringite, 23% edema periférico, 22% tontura, 18% diarreia, 16% tosse, 10% síncope, 8% hipotensão e 5% hemoptise.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de Markov cuja Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) média foi estimada em R\$ 402.569,52/QALY. O novo modelo, apresentado pelo parecerista externo, apresentou uma RCEI maior: R\$ 816.089,17/QALY, mesmo considerando o desconto no preço do comprimido (R\$ 90,32).

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): O demandante estimou um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 438.398.520,36. O impacto orçamentário foi considerado subestimado, principalmente em relação ao número de casos de embolia pulmonar, estimativa inicial de 50 por 100 mil, revisada para 112 por 100 mil, gerando uma nova estimativa no valor de 889.546.200,08 em 5 anos.

Experiência internacional: O riociguate é recomendado pelo Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Canadá, Scottish Medicines Consortium – Escócia, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Austrália, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation em Santé - França e Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud – México e pelo NICE, National Institute for Health and Care Excellence – Reino Unido.

Monitoramento do horizonte tecnológico: detectaram-se dois medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, macintentana e selexipague, ambos sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Recomendação preliminar da Conitec: Em sua 83ª reunião ordinária, no dia 6 de novembro

de 2019, a Conitec recomendou a não incorporação no SUS do riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente. Considerou-se as incertezas nas evidências apresentadas em relação à eficácia, principalmente a longo prazo, e fragilidades nos estudos econômicos apresentados.

Deliberação final: Os membros da Conitec presentes na 86ª reunião ordinária, no dia 05 de março de 2020, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do Riociguat em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 510/2020

Decisão: Não incorporar Riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria nº 11, publicada no Diário Oficial da União nº 62, seção 1, página 77, em 31 de março de 2020.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

União e Estado são responsáveis pelo atendimento do paciente.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HAP, Portaria SAS/MS nº 35 de 16 de janeiro de 2014 oferece os medicamentos Nifedipino, Anlodipino, Sildenafil, Iloprost, Ambrisentana, Bosentana.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

O Riociguat não tem genérico. Preços conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor; PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- ADEMPAS (BAYER) 0,5 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS X 42. PF: R\$ 8.133,57, PMC: R\$ 10.841,44, PMVG: R\$ 6.499,54.
- ADEMPAS (BAYER) 1,5 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS X 42. PF: R\$ 8.133,57, PMC: R\$ 10.841,44, PMVG: R\$ 6.499,54
- ADEMPAS (BAYER) 2,0 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 42 63PF: R\$ 8.133,57, PMC: R\$ 10.841,44, PMVG: R\$ 6.499,54.
- ADEMPAS (BAYER) 2,5 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS X 84. PF: R\$ 8.133,57, PMC: R\$ 10.841,44, PMVC: R\$ 6.499,54.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que Riociguat não está padronizado na RENAME;

Considerando o PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar – HAP, Portaria SAS/MS nº 35 de 16 de janeiro de 2014, sendo que o paciente está cadastrado no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), sem informar o CID10, através de ACAO JUDICIAL e vêm recebendo riociguat -2mg/1mg/ 0,5 mg/1,5mg (vigência 01/10/2020 à 31/03/2021 – situação deferida);

Considerando o Relatório de Recomendação da CONITEC por não recomendar o Riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao pedido de Riociguat já

autorizado através de Ação Judicial.