Nota Técnica 297898

Data de conclusão: 07/01/2025 10:02:44

Paciente

Idade: 33 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Palmeira das Missões/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 297898

CID: I26.0 - Embolia pulmonar com menção de cor pulmonale agudo

Diagnóstico: Embolia pulmonar com menção de cor pulmonar aguda

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: RIOCIGUATE

Via de administração: VO

Posologia: riociguate, tomar 0,5 mg 8/8h por 2 semanas. Após, 1 mg 8/8h por 2 semanas. Após, 1,5 mg 8/8h por 2 semanas. Após, 2 mg 8/8h por 2 semanas. Após 2,5 mg 8/8h e manter. A cada 2 semanas será avaliada a possibilidade de aumento, manutenção ou redução da dose conforme medição da pressão arterial e sinais/sintomas de hipotensão. Para fase de titulação (3 meses) necessita liberação de: 0,5 mg - 42 comp; 1,0 mg - 42 comp; 1,5mg - 42 comp; 2,0 mg - 42 comp e 2,5 mg - 42 comp.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: RIOCIGUATE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: ambrisentana, anlodipino, bosentana, sildenafil, iloprosta, nifedidino, selexipague[7]

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RIOCIGUATE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RIOCIGUATE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RIOCIGUATE

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 em sítio de ligação diferente, independentemente do óxido nítrico [8,9]. Dessa forma, este medicamento acaba aumentando a ação do NO, o que corrige, ao menos em parte, o mecanismo da doença.
A eficácia do riociguate foi inicialmente 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 [10]. 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 (TC6M). Desfechos secundários do estudo foram avaliação da classe funcional e qualidade de vida. 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). Cabe considerar que estima-se que a diferença mínima clinicamente importante para pacientes nessa condição seja de aproximadamente 33 metros[11].
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 [9]. Posteriormente, pacientes que não pioraram no estudo original foram convidados a participar de um estudo de extensão, desta vez aberto, e diversos artigos com análises secundárias foram publicados posteriormente a partir dessa coorte de pacientes [12–14].
Estão também publicados outros ensaios clínicos (ECRs), e duas metanálises recentes buscaram sumarizar as evidências disponíveis sobre riociguate em HPTEC. Zhao e colaboradores, em publicação de 2019, identificaram sete ECRs, todos comparando o uso de riociguate à placebo e majoritariamente aferindo desfechos substitutos (nem todos os estudos apresentaram dados analisáveis, e a maior parte das metanálises foi realizada com 2 ou 3 estudos)[15]. Ying e colaboradores, em publicação de 2021, identificaram quatro ECRs com

dados analisáveis [16]. De forma geral, os resultados sumarizados apontam para melhora significativa mas de pequena magnitude no TC6M, em parâmetros hemodinâmicos e em escores de qualidade de vida.
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 eventos: 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[8].

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
RIOCIGUATE	0,5 MG COM REV1 CT BL AL PLAS PP TRANS X 42		R$ 7.981,28	R$ 7.981,28
RIOCIGUATE	1,0 MG COM REV1 CT BL AL PLAS PP TRANS X 42		R$ 7.981,28	R$ 7.981,28
RIOCIGUATE	1,5 MG COM REV1 CT BL AL PLAS PP TRANS X 42		R$ 7.981,28	R$ 7.981,28
RIOCIGUATE	2,0 MG COM REV1 CT BL AL PLAS PP TRANS X 42		R$ 7.981,28	R$ 7.981,28
RIOCIGUATE	2,5 MG COM REV23 CT BL AL PLAS PP TRANS X 42		R$ 7.981,28	R$ 183.569,44
TOTAL				R$ 215.494,56

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O riociguate é comercializado no Brasil pela empresa Bayer S.A., sob o nome comercial Adempas®. A partir dos dados da tabela CMED, consultada em fevereiro de 2024, e dos dados da prescrição, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do primeiro ano de tratamento.
A agência Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) recomenda o uso do riociguate para HPTEC inoperável e persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico em

pacientes com mais de 18 anos com classe funcional II ou III se os seguintes critérios sejam cumpridos: a) deve ser prescrito por médico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e; b) ocorra uma redução substancial no preço do medicamento [17].
O National Institute for Clinical Excellence and Health do Reino Unido incluiu o riociguate para HPTEC inoperável e persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico com classe funcional II ou III como uma alternativa de tratamento disponível, o qual será disponibilizado após equivalência de custos com outros medicamentos, ocorrido mediante um acordo comercial confidencial [18,19].
A CONITEC emitiu, em 2018, recomendação desfavorável para incorporação do riociguate para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pois considerou que ainda havia incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação à eficácia em longo prazo e fragilidades dos estudos econômicos apresentados. Dessa forma, o conjunto de evidências não demonstrou que o riociguate seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil [6].
Em 2020 e 2022, a CONITEC realizou novas análises do riociguate para a mesma indicação e também com resultado desfavorável à incorporação [4,5]. Considerou-se que ainda havia apenas um ensaio clínico randomizado com risco de viés alto, curto seguimento (fato que limita a utilização a longo prazo) e uso de desfecho substituto para avaliação da eficácia (teste de caminhada ao invés de desfechos mais duros) atrelado ao fato do elevado impacto orçamentário, não justificando a incorporação frente às incertezas [5]. A avaliação econômica realizada pela CONITEC demonstrou uma razão de custo-efetividade incremental de R$ 365.127,00 por ano de vida ajustada pela qualidade. A incorporação no SUS pode resultar em impacto orçamentário de R$ 518.074.469,00 em cinco anos (IC 95%: R$ - 226.749.713,00; R$ 1.499.847.511,00) [5].

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora em teste de caminhada, parâmetros hemodinâmicos e em escores de qualidade de vida específicos, porém com impacto clínico de magnitude incerta.

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

Conclusão

Tecnologia: RIOCIGUATE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências científicas quanto ao uso do riociguate no tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ainda são limitadas, e não há evidência de impacto em desfechos relevantes como mortalidade, sobrevida global ou número de hospitalizações. Mesmo considerando mudança estatisticamente significativa em desfechos de qualidade de vida, a sua magnitude é de difícil estimativa.
Não menos importante, cabem considerações sobre custo-efetividade e impacto orçamentário. Agências regulatórias de outros países com maior orçamento que o Brasil apenas incorporaram riociguate aos seus sistemas públicos após acordos de redução de preço. No momento, a razão de custo-efetividade estimada para o fármaco no cenário nacional é elevada, assim como a estimativa de impacto orçamentário. Mesmo em decisão isolada, o dispêndio de recursos pelo alto custo da medicação pode acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Thompson B, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute- pulmonary-embolism-in-adults
2. DynaMed. Record No. T115857. Pulmonary Embolism (PE) [Internet] [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995; [atualizado em 30 de novembro de 2018].; Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115857.
3. DynaMed. Record No. T900567, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) [Internet]. 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). Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico. Relatório de Recomendação n° 519. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_riociguate_hptec_519_2020.pdf
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Relatório de Recomendação n° 708. [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguate_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf
6. 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 (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Relatório de Recomendação n°383. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_riociguate_hptec.pdf
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Portaria Conjunta n°10, de 18 de julho de 2023. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Pulmonar. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-10-pcdt-hipertensao-pulmonar.pdf
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo aprovado Adempas (riociguate) comprimido revestido [Internet]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/anexo/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiIxNzEzMDg5IiwibmJmIjoxNjAzMDQ4MDQ2LCJleHAiOjE2MDMwNDgzNDZ9.TfXjgsgKiqshNz01-r4vuzABMqF40i70hE29wx47Xg6Rq3P-01UVIFwxzLv02YS3Ga5aYu43gXGJkt_tP0M7lg/?Authorization=Guest
9. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 25 de julho de 2013;369(4):319–29.
10. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, 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. maio de 2015;45(5):1293–302.
11. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1o de

setembro de 2012;186(5):428–33.
12. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, 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. maio de 2016;4(5):372–80.
13. 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. julho de 2018;37(7):836–43.
14. D'Armini AM, Ghofrani HA, 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.
15. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension : A meta-analysis of randomized controlled trials. Herz. novembro de 2019;44(7):637–43.
16. Ying M, Song J, Gu S, Zhao R, Li M. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 4 de junho de 2021;100(22):e26211.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf
18. United Kingdom. Riociguat (Adempas): not for use in patients with pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias. [Internet]. Disponível em: https://www.gov.uk/drug-safety-update/riociguat-adempas-not-for-use-in-patients-with-pulmonary-hypertension-associated-with-idiopathic-interstitial-pneumonias
19. National Institute for Health and Care Excellence. Commissioning Policy: Targeted Therapies for use in Pulmonary Hypertension in Adults. [Internet]. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, OUT6, Páginas 1 e 2), a parte autora, com 31 anos de idade, possui diagnóstico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Em maio de 2023, recebeu o diagnóstico de embolia pulmonar, sem resposta satisfatória após tratamento com anticoagulação plena durante o período de cinco meses. Permaneceu com dispnéia e limitação funcional importantes (OMS classe II-III), sendo realizado ecocardiograma que demonstrou sinais de hipertensão pulmonar e sobrecarga das câmaras direitas do coração. Foi submetida à avaliação complementar para HPTEC, com eletrocardiograma, angiotomografia de tórax, e cateterismo cardíaco direito, com teste de vasorreatividade. Pleiteia provimento jurisdicional de riociguate.
A 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% a 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[1–3].
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[3].