



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Genole Santos de Moura

PROCESSO Nº.: 50053142920168130231

SECRETARIA: 2ª Cível

COMARCA: Ribeirão das Neves

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. C. F.

IDADE: 43 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Riociguat Adempas

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 I 27.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Hipertensão pulmonar associado ao tromboembolismo crônico

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 62.086, 66.658, 71.696 e 77.148

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001962

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

A parte autora necessita do medicamento requerido?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme documentos médicos datados de 23/06/2016, 22/09/2016, 31/08/2017, 16/05/2019, 12/11/2019 e 07/05/2020, trata-se de JCF, 43 anos, em tratamento no ambulatório do pneumologia do Hospital Júlia Kubstchek com **diagnóstico de hipertensão pulmonar associada a arterial tromboembolismo crônico das artérias pulmonares não acessível cirurgicamente para realização de procedimento tomboendarterectomia**. Apresenta **quadro de piora progressiva, com impacto na qualidade de vida do paciente. Em uso de sildenafil dose**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

máxima associada a anticoagulante, porém não apresentou melhora clínica ou ecocardiográfica, mantendo sintomas e internações recorrentes devido a hipertensão pulmonar. Solicitado RIOCIQUAT (ADEMPAS) na dosagem de 1mg de 8h/8h e, caso não ocorram efeitos colaterais, o aumento da dosagem a cada duas semanas, até a dosagem final de 2,5mg de 8h/8h. Paciente iniciou tratamento autorizado por vias judiciais em janeiro de 2020, com boa tolerância, melhora da classe funcional de III e para I de acordo com OMS. Conforme documentos do processo consta telegrama da disponibilização do medicamento pela Secretaria Estadual de Saúde em 05/03/2020. Necessita manter o tratamento com dose plena de 2,5 mg VO 1 comp de 8/8 horas.

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica, caracterizada por um aumento progressivo na resistência vascular pulmonar. Resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar, levando a sobrecarga do ventrículo direito, e conseqüentemente, à morte prematura. É definida hemodinamicamente por pressão média de artéria pulmonar maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício, com pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão de átrio esquerdo menor que 15 mmHg, medidas através de cateterismo cardíaco direito. Decorre de doenças pulmonares ou cardíacas que afetam exclusivamente a circulação pulmonar, como o tromboembolismo pulmonar TEP. A HP é classificada em cinco grupos, de acordo com os perfis etiopatogênicos a saber, grupo: 1- HAP, 2- HP por doença cardíaca esquerda; 3- HP por doença pulmonar na hipoxemia. 4- HP tromboembólica crônica **HPTEC** e 5- HP por mecanismos multifatorial desconhecido. **A HPTEC é secundária à obstrução tromboembólica arterial pulmonar por trombos que se organizam**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tornado persistente. Geralmente **acomete pacientes entre 40-50 anos com história conhecida de TEP.** Nestes pacientes ocorre aumento da PAPm que permanece alta por mais de 6 meses após o diagnóstico de TEP. Esta PAPm elevada decorrente da obstrução tromboembólica persistente macrovascular proximal das artérias pulmonares por material embólico que é incorporado na parede arterial pulmonar por fibrose. Em alguns pacientes associa-se a recanalização de ramos arteriais pulmonares com formação de bandas fibrosas e remodelação da parede dos vasos com vasoconstrição persistente pela arteriopatia dos pequenos vasos pré-capilares, resultante em HPTEC e insuficiência ventricular direita, com elevação da pressão sistólica da artéria pulmonar em níveis superiores ao do TEP agudo.

É uma doença incurável, com prognóstico ruim e 15% aproximadamente de mortalidade em 1 ano nos pacientes tratados com as terapias mais modernas, e representa maior causa de incapacidade e mortalidade em pacientes com esquistossomose forma hepatoesplênica no Brasil, Egito, sudeste da Ásia e África Subsaariana. A média da expectativa de vida sem tratamento é de 2,8 anos. A forma idiopática é rara e acomete jovens com prevalência para mulheres com 30 anos e homens com 40 anos.

Devido a diversidade de fatores etiopatogênicos, uma **adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico.** A suspeita de **HPTEC inclui histórico de dispnéia 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 são utilizados para confirmação diagnóstica. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

grau da HP como dispnéia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose e hemoptise, assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base **Os achados do exame clínico são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença e devem ser sistematicamente avaliados segundo o grau de incapacidade nas classes descritas por NYHA/OMS:**

CLASSE I - Pacientes com HP, sem limitação das atividades físicas e sem sintomas de dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope durante as atividades físicas habituais.

CLASSE II - Pacientes com HP com discreta limitação das atividades físicas, estando confortáveis ao repouso, mas que nas atividades físicas habituais apresentam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III - **Pacientes com HP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Estão confortáveis ao repouso, porém esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré- síncope.**

CLASSE IV - Pacientes com HP que gera incapacidade para realizar qualquer atividade física. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispnéia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

O tratamento da **HPTEC inclui medidas não medicamentosas, e tratamento específico com drogas e cirurgia. Por ser uma doença crônica, a doença exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos. Atualmente o único tratamento**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

curativo para a doença é a cirurgia que promove a desobstrução dos vasos pulmonares, a chamada endarterectomia pulmonar. Assim tão logo feito a confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado e encaminhamento do paciente para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar. 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 drogas disponíveis para o tratamento da HP além dos anticoagulantes orais são: sintomáticos como: diuréticos, digitálicos e oxigenoterapia suplementar, assim como bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana para melhoria da resistência vascular pulmonar previsto para o tratamento da HAP e atualmente em alguns países o Riociguat com restrições e na HPTEC. Estas drogas apresentam efeitos colaterais conhecidos, como priapismo com sildenafil e a anemia com o uso de ambrisentana e bosentana.**

O Sistema Único de Saúde (SUS), através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da HAP, limita-se a apenas ao tratamento do Grupo 1 - HAP, sendo que os demais grupos não são abordados nesse protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS. Entretanto a realização da endarterectomia pulmonar está prevista na tabela de procedimentos do SUS. No caso da HAP o PCDT da HAP preconiza tratamento específico (bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana) e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

medidas/cuidados não medicamentosos e tratamento adjuvante. A ambrisentana, bosentana e sildenafil são disponibilizadas pelo CEAf, conforme Portaria nº 53, de 7 de novembro de 2013, que incorporou ambrisentana e bosentana para o tratamento da HAP na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil, conforme preço negociado e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS.

O Riociguate, Adempas, produzido pela Bayer foi aprovado pela ANVISA para HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Representa uma alternativa não cirúrgica. Atua na estimulação e sensibilização da enzima cardiopulmonar guanilil-ciclase solúvel (GCs), que é ativada pelo óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga ao GCs, ocorre catalisação da síntese de GMP cíclico. O GMPc intracelular regula os processos que influenciam a proliferação, a fibrose e a inflamação e o tônus vascular promovendo vasodilatação, melhorando assim, a função do ventrículo direito. **Sua eficácia foi demonstrada e comparada a placebo, sendo estatisticamente superior ao mesmo para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D). Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com piora clínica.** Embora essa evidência seja de baixo risco de viés, importantes desfechos como sobrevida, hospitalização e piora clínica não foram estudados a fundo. Em relação ao TC6, que mede a capacidade para realização de exercício físico, há incerteza quanto à capacidade preditiva desse desfecho como substituto para resultados clínicos. **Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1, há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, o que evidencia a**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

necessidade de estudos que avaliem o Riociguate com outros medicamentos. Não foram encontrados estudos que evidenciassem a eficácia e a segurança do Riociguate em relação a outros medicamentos utilizados para o tratamento da HAP ou que venham a ser indicados para a HPTEC. A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do riociguate para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte.

A despeito destes achados em muitos países já é utilizado. No Canadá agência canadense **CADTH** (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) recomendou a incorporação do riociguate para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) Riociguate deve ser prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço. Também o conselho da agência escocesa **SMC** (Scottish Medicines Consortium) recomendou esta droga para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz. No Brasil a CONITEC em 2018 avaliou sua incorporação para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, e considerou que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação ao benefício do medicamento em longo prazo, além das fragilidades dos estudos econômicos apresentados e do alto custo da tecnologia. Sendo assim, diante do conjunto de evidências apresentado, houve recomendação inicial de **não incorporação no SUS do riociguate**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente por não apresentar um custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil.

Conclusão: trata-se de paciente de **43 anos**, em tratamento pneumológico com diagnóstico de **HPTEC das artérias pulmonares sem acesso tomoendarterectomia**. Em uso de **sildenafil** dose máxima e anticoagulante, não apresentou melhora clínica ou ecocardiográfica, mantendo sintomas e internações recorrentes devido a HP. Solicitado **RIOCIGUAT** na dosagem de 1mg de 8h/8h e, com aumento até a dosagem final de 2,5mg de 8h/8h. **Iniciou tratamento autorizado por via judicial em janeiro de 2020, com boa tolerância, melhora da classe funcional de III e para I de acordo com OMS. Conforme documentos consta telegrama da disponibilização do medicamento pela Secretaria Estadual de Saúde em 05/03/2020. Necessita manter o tratamento com dose plena de 2,5 mg de 8/8 horas.**

A HP é uma síndrome caracterizada por um aumento progressivo na resistência vascular pulmonar, resultante de circulação restrita na artéria pulmonar, levando à **sobrecarga e falência do ventrículo direito** e, conseqüentemente, à **morte prematura**.

Em sua abordagem é importante **adequada classificação funcional da doença, não mencionado neste caso**. No SUS, o PCDT da HAP, limita-se a apenas ao tratamento do Grupo 1 - HAP, sendo que os demais grupos não são abordados nesse protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS. Entretanto a **realização da endarterectomia pulmonar está prevista na tabela de procedimentos do SUS**. No caso da HAP o PCDT da HAP preconiza tratamento específico (bloqueadores do canal de cálcio, sildenafil, iloprostá, ambrisentana e bosentana) e medidas/cuidados



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

não medicamentosos e tratamento adjuvante. A ambrisentana e bosentana foram incorporados no SUS para o tratamento da HAP na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil. Essas drogas apresentam efeitos colaterais sendo citados priapismo com sildenafil e anemia com ambrisentana e bosentana.

O Riociguate, aprovado pela ANVISA para HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Representa alternativa não cirúrgica, entretanto os estudos existentes não evidenciam sua eficácia e segurança em relação a outros medicamentos do tratamento da HAP ou que venham a ser indicados para a HPTEC. A evidência atualmente disponível sobre sua eficácia e segurança para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os outros tratamentos de suporte. Ainda assim é recomendado pela Utilizado por muitas agências internacionais com recomendações específicas como CADTH no tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com HP classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) prescrição por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço e a SMC que recomendou esta droga para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz. No Brasil, a CONITEC em 2018 avaliou a incorporação do RIOCIGUATE na HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, e considerou que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação ao benefício do



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

medicamento em longo prazo, além das fragilidades dos estudos econômicos apresentados e do alto custo da tecnologia.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC Relatório de recomendação Fevereiro/2018. Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Brasília, Fevereiro de 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Riociguate_HPTEC_CP7_2018.pdf
2. CCATES Síntese de Evidências SE 11/2016 Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Faculdade de Farmácia UFMG. 2016. 18p. Disponível em: www.ccataes.or.br/content/pdf/PUB_14924_34670.pdf.
3. Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão arterial pulmonar. Brasília, 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 90. Ambrisentana e Bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Brasília, Novembro de 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Ambrisentana-HAP-final.pdf>.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2018. Brasília, 2018. 219p. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf.

6. Simonneau G , D'Armini AM , Ghofrani H-A , Grimminger F , Jansa P , Kim NH, Mayer E , Pulido T , Wang C , Colorado P , Fritsch A , Meier C , Nikkho S and Hoeper MM. 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):372–80. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/articles/PIIS2213-2600\(16\)30022-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/articles/PIIS2213-2600(16)30022-4/fulltext).

7. CADTH. Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/>.

8. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico Trat.** 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>.

V - DATA:

21/08/2020 NATJUS - TJMG