

RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

RIOCIGUATE

para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

RIOCIGUATE

para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

O que é a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)?

A Hipertensão Pulmonar (HP) ocorre quando a pressão nos vasos sanguíneos que irrigam os pulmões é maior ou igual a 25 milímetros de mercúrio, com a pessoa em repouso. A HP é classificada em cinco grupos, cada um com características e tratamentos específicos. O grupo 1 engloba diferentes tipos de HAP, que podem ocorrer por causa hereditária, por conta do uso de drogas ou toxinas, associada a outras doenças de base ou sem causa definida, quando é chamada de idiopática.

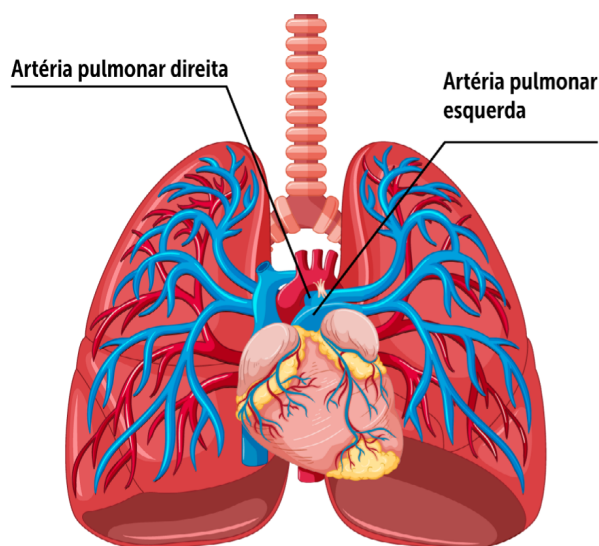
As artérias pulmonares são responsáveis pelo transporte do sangue entre o coração e os pulmões, auxiliando as trocas gasosas, ou seja, a substituição do gás carbônico pelo oxigênio, processo que ocorre de forma cíclica. A HAP surge quando ocorrem alterações nessas artérias, dificultando a circulação e, com isso, elevando a pressão arterial dos pulmões.

Apesar de ser uma doença rara e grave, os sintomas iniciais da HAP costumam ser comuns aos de várias outras condições de saúde, envolvendo cansaço e falta de ar, por exemplo. Com isso, costuma ser detectada quando já está avançada. A média de vida após o diagnóstico, que envolve avaliação clínica, exames laboratoriais e radiológicos, costuma ficar em torno dos três anos. A confirmação da doença é feita por meio de um exame chamado cateterismo cardíaco direito.

A HAP é classificada em quatro classes, que são definidas a partir da gravidade dos sintomas e servem para orientar o tratamento:

CLASSE I – Quando atividades físicas cotidianas não causam sintomas (fadiga, falta de ar, dores no peito, desmaio) excessivos.

CLASSE II - A pessoa se sente confortável em repouso, porém, atividades cotidianas já provocam sintomas.



CLASSE III – A pessoa se sente confortável em repouso, mas já apresenta sintomas excessivos, mesmo com esforços pequenos.

CLASSE IV – A menor atividade já causa sintomas e a falta de ar ou cansaço podem aparecer mesmo sem esforço físico.

A HAP afeta cerca de 15 indivíduos a cada 1 milhão, com cerca de dois a cinco casos novos, por milhão, a cada ano. Um estudo de 2018 mostrou que, na América Latina, a maioria das pessoas diagnosticadas com a doença eram mulheres, na faixa etária entre 34 e 51 anos, com predominância de casos de HAP idiopática.

Como os pacientes com hipertensão arterial pulmonar são tratados no SUS?

Para o tratamento da HAP, o SUS disponibiliza fármacos das classes antagonistas de receptor da endotelina 1/ERA (ambrisentana e bosentana), inibidores da fosfodiesterase 5/PDE5i (sildenafil), prostanóide (iloprostá e selexipague) e bloqueadores do canal de cálcio/BCC (nifedipino e anlodipino). Esses medicamentos costumam ser utilizados em combinações duplas ou triplas, a depender da característica e estágio da doença. Neste sentido, pacientes em risco intermediário devem utilizar uma terapia dupla, composta pela associação de fármacos das classes ERA + PDE5i. Aqueles em terapia dupla com risco intermediário ou alto risco devem fazer uso da terapia tripla, associando um prostanóide à combinação mencionada.

As instruções para efetuar as combinações de medicamentos, assim como a orientação geral para o tratamento da HAP, no SUS, constam em um documento denominado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o qual sugere que o tratamento seja feito, preferencialmente, em centros especializados, por equipe multiprofissional. O documento também inclui recomendações não medicamentosas, como reduzir o consumo de sal, por exemplo.

Medicamento analisado: riociguate

O medicamento em avaliação é de uso oral e atua estimulando a enzima guanilato ciclase solúvel, o que favorece o alargamento das artérias pulmonares, que são os vasos sanguíneos que conectam os pulmões ao coração. Com isso, o bombeamento do sangue é facilitado, a pressão arterial diminui e ocorre uma melhora nos sintomas da HAP.

A demanda pela incorporação do riociguate para tratamento de pacientes adultos com HAP (Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla (PDE5i e ERA), como alternativa à terapia tripla (selexipague + PDE5i + ERA), foi feita pela empresa fabricante Bayer S.A.

As evidências indicaram eficácia e segurança para substituição do PDE5i pelo riociguate, em monoterapia ou em combinação com ERA, mas não foram encontrados estudos para a comparação entre terapia dupla composta por riociguate + ERA com terapia tripla envolvendo a combinação de ERA + PDE5i + selexipague.

Para a avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-minimização, técnica que compara os custos de duas ou mais tecnologias cujos benefícios sobre a saúde são considerados equivalentes. O resultado indicou uma economia de recursos a favor da terapia combinando riociguate + ERA, entre R\$ 113,15 a R\$ 11.092,35 (a depender do critério utilizado para delimitar os preços) por paciente, ao ano, quando comparada à terapia tripla (ERA + PDE5i + selexipague). Em caso de substituição do selexipague pelo iloprostano na composição da terapia tripla, haveria um incremento de R\$ 26.685,15 no custo por paciente, ao ano.

Com a incorporação do riociguate, em um cenário alternativo, o uso da terapia dupla foi estimado entre 15% e 42%, ao longo de cinco anos. Tomando como referência os preços da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP), do SUS, e considerando 100% dos pacientes em terapia tripla fazendo uso do selexipague, estimou-se uma economia para o SUS de cerca de 18 milhões de reais, em cinco anos.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 50/2023 esteve aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024 e recebeu 16 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular, de 23 anos, iniciou seu relato informando que antes da doença possuía uma rotina que classificou como normal. Trabalhava em uma instituição financeira, frequentava academia e estava iniciando a faculdade. Em 2021, começou a sentir cansaço quando fazia atividades que exigiam um pouco mais de esforço. Depois, passou a ter desmaios espontâneos quando corria, tomava banho ou até mesmo sem fazer qualquer esforço físico significativo. Posteriormente, começou a apresentar edemas por todo o corpo. Entre julho e setembro de 2021, buscou vários profissionais, de diferentes especialidades, como reumatologia, nefrologia, gastroenterologia e cardiologia, entre outras. Fez diversos exames, sem que fosse identificada a causa dos seus sintomas. Fez, inclusive, um ecocardiograma, o qual não apresentou alterações, sendo tranquilizada pelo cardiologista quanto à presença de doenças envolvendo o coração. Enquanto isso, sua saúde ia piorando rapidamente. Tinha dificuldade para respirar e para dormir. Nesse sentido, precisava dormir sentada porque ficava sem ar quando se deitava. Apresentava tosse contínua, náusea e vômito, além de dores no peito e abdômen. Não conseguia realizar atividades cotidianas como escovar os dentes, pentear o

cabelo, tomar banho ou lavar louça. Muitas vezes precisava de ajuda. Não conseguia comer, mas ainda assim engordava.

Em 5 de dezembro de 2021, ela foi internada pela primeira vez. Entre dezembro de 2021 e janeiro de 2022, precisou ser internada três vezes. Em janeiro de 2023, obteve o diagnóstico de HP primária idiopática e veno-oclusiva. Usou, na época, sildenafil associada à ambrisentana. O médico pediu que parasse o uso da sildenafil por alguns dias para fazer o exame de cateterismo direito. Após um dia sem usar o medicamento, contou que já se sentiu debilitada, precisando do suporte da ambulância para o deslocamento até o hospital. Necessitou ser internada em fevereiro de 2022 e mais duas vezes em março de 2022. Nesta época, utilizava suporte de oxigênio pois seu organismo descompensava rápido. Isso durou de abril a dezembro de 2022.

Informou que utilizou também o iloprostá durante quatro ou cinco meses. O medicamento foi incluído no esquema de tratamento duplo mencionado anteriormente, que já não estava surtindo muito efeito. Porém o iloprostá acabou não sendo mantido, pois causou muitos eventos adversos. Recebeu então a indicação de uso do riociguat.

Em janeiro de 2023, foi internada para iniciar o uso do riociguat, no lugar da sildenafil. Contou que esta internação durou vários meses, durante os quais, inclusive, foram feitos testes para realização de transplante. Nesse período começou a apresentar insuficiência cardíaca, arritmia e desenvolveu ascite, um acúmulo de líquido no abdômen. Com isso, vomitava muito e não conseguia dormir. A introdução do riociguat ao tratamento foi feita de forma gradativa.

Considerou que o uso do riociguat promoveu incremento à qualidade de vida, diminuição da fadiga, melhora na saturação e na frequência cardíaca. Disse que estava conseguindo respirar sem usar suporte de oxigênio, assim como realizar atividades que podem ser consideradas pequenas, mas que, na verdade, são muito significativas, como cozinhar e tomar banho sozinha. Também conseguiu realizar o sonho de ir à praia. Em relação aos eventos adversos, contou que, no início, teve muitas náuseas e diarreia. Considera que a tecnologia trouxe qualidade de vida, desde que na dosagem correta, para que os benefícios se estabelecessem.

Teve alta em agosto de 2023 e, desde então, utiliza a combinação de ambrisentana, riociguat e selexipague, que foi acrescentado ao esquema terapêutico em junho ou julho de 2023. O selexipague também é obtido por via judicial.

Pontuou que a obtenção de medicamentos pela via judicial tem o inconveniente de, periodicamente, haver pausa no fornecimento. Nesse sentido, informou que naquele momento, por exemplo, estava sem receber o riociguat, mas disse que ainda assim estava conseguindo se manter estável. Contou que quando usava a sildenafil, se ficasse dois ou três dias sem o medicamento, o organismo já ficava descompensado e ela sequer conseguia levantar da

cama.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do riociguat associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague. Esse tema foi discutido durante a 128ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 10 e 11 de abril de 2024. No dia 10 de abril de 2024, o Comitê de Medicamentos considerou que a maioria das evidências clínicas analisadas eram indiretas, ou seja, não diziam respeito, exatamente, aos aspectos de interesse da avaliação. A avaliação econômica, por sua vez, deixou dúvidas em relação à conclusão de que a incorporação do riociguat, para o uso proposto, traria economia de recursos para o SUS.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 26, durante 20 dias, no período de 24/05/2024 a 12/06/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 334 contribuições, dentre as quais 331 discordaram da recomendação preliminar, desfavorável, emitida pela Conitec. Nas contribuições enviadas, os participantes da consulta abordaram aspectos como a importância do acesso público ao medicamento, da ampliação das opções de tratamento, no SUS, e a possibilidade de manter a terapia dupla. Os participantes que declararam possuir experiência com a tecnologia em avaliação mencionaram os benefícios para a saúde e o aumento da qualidade de vida promovidos pelo uso do medicamento.

Recomendação final da Conitec

A 131ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 03 e 04 de julho de 2024. No dia 04 de julho de 2024, o Comitê de Medicamentos recomendou, por maioria simples, a não incorporação, ao SUS, do riociguat associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague. Na ocasião, o referido Comitê considerou que persistiram incertezas relacionadas às evidências

clínicas e econômicas.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do riociguat associado a ERA para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP - Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).