

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra Mônica Alessandra Machado Gomes Alves

PROCESSO Nº.: 50083709620228130704

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Unai

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J. B. R.

IDADE: 55 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Riociguat

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 I26.0 e I27.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento da HPTEC

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMDF 7.191, 8.800, 12.609.

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003360

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Os medicamentos Riociguat (Adempas) 0,5 mg – 126 comprimidos; Riociguat (Adempas) 1,0 mg – 42 comprimidos; Riociguat (Adempas) 1,5 mg – 42 comprimidos; Riociguat (Adempas) 2,0 mg – 126 comprimidos, de três em três meses até durar o tratamento são as únicas opções de tratamento aprovadas pela Anvisa e pelas diretrizes da sociedade Européia de cardiologia para o tratamento da HPTEC, na forma descrita no relatório médico (seguirá por e-mail)?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 07/07/2022, 25/10/2022, trata-se de JBR, **55 anos com hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, síndrome gotosa, insuficiência cardíaca direita.** História de **tromboembolia pulmonar aguda em 2017.** Tratado com anticoagulação **manteve sintomático, com dispneia aos mínimos esforços, tosse, dor torácica e edema de membros inferiores.** **Diagnosticado TEP crônico à direita em angioTC de 2021.** Cateterismo

de julho/2022 mostra hipertensão pulmonar de grau moderado. Em uso contínuo de Xarelto, insulina NPH, glifage, condor, furosemida e espironolactona. Mantendo **sintomático com dispneia aos mínimos esforços, classe funcional III, limitação funcional significativa com prejuízo das atividades da vida diária e com piora progressiva, mesmo com medicação descrita, conforme evolução de teste de caminhada. Contra-indicação para tratamento cirúrgico tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) por apresentar doença grave com alta resistência vascular pulmonar** demonstrados em ECO e cateterismo cardíaco direito de 2022. **Necessidade, urgente, do uso contínuo de riociguat, por tempo indeterminado, em dose avaliada a cada 2 semanas para melhora da qualidade de vida, da capacidade funcional de exercícios, da classe funcional e de parâmetros hemodinâmicos.**

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**. Conforme o VI Simpósio Mundial de HP, a definição de HP é dividida em subtipos conforme quadro abaixo e inclui uma medida de **PAPm** > 20mmHg associada a uma pressão de oclusão de artéria pulmonar (**POAP**) ≤ 15mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW) para HP pré-capilar (grupos 1, 3, 4 e 5); PAPm > 20mmHg, RVP ≥ 3mmHg e POAP > 15mmHg para HP combinada pré-capilar e não-capilar (grupos 2 e 5); e PAPm > 20mmHg, POAP ≤ 15mmHg e RVP ≥ 3mmHg para HP pós-capilar (grupos 2 e 5).

Grupo 1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)	Grupo 2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo	Grupo 3. Hipertensão pulmonar causada por doenças do pulmão e/ou hipóxia	Grupo 4. Hipertensão pulmonar causada por obstruções da artéria pulmonar	Grupo 5. Hipertensão pulmonar causada por mecanismo multifatorial ou causas pouco claras
1.1. HAP idiopática	2.1. HP devido à insuficiência cardíaca com fração de ejeção de VE preservada	3.1. Doença pulmonar obstrutiva 3.2. Doença pulmonar restritiva 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo 3.4. Hipóxia sem doença pulmonar	4.1. HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica 4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar	5.1 Doenças hematológicas Anemia hemolítica crônica Distúrbios mieloproliferativos
1.2. HAP hereditária	2.2. HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida			

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), pertencente ao Grupo 4 da classificação de HP, que **acomete todas as faixas etárias**. A HPTEC é **definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg, (maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício) RVP ≥ 3UW e POAP ou pressão de átrio esquerdo ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectada por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar**. Trata-se de uma **doença progressiva, debilitante** independentemente da faixa etária dos pacientes, **levando a dependência de cuidados. pode levar o paciente à morte em um curto período**. HPTEC é **secundária à obstrução tromboembólica arterial pulmonar por trombos que se organizam 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 vasoconstricção 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.

A evolução dessa doença está relacionada ao aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva. Assim, 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 2,5 a 3 anos. A sobrevida em cinco anos pode ser de 30% para pacientes com PAPm > 40 mmHg, e 10% para pacientes com PAPm > 50 mmHgA

É sabido que alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da HPTEC como trombofilias e esplenectomia, que ocorrem em 31,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente. Sabe-se também que os pacientes com HPTEC apresentam **prevalência aumentada de trombofilias, como elevação do fator VIII e fator de Von Willebrand, além de síndrome do anticorpo antifosfolípide e anticoagulante lúpico.** Determinados fatores podem auxiliar na identificação de maior risco para o desenvolvimento da HPTEC, tais como EP não provocada, hipotireoidismo, início dos sintomas mais de duas semanas antes do diagnóstico de EP, disfunção do ventrículo direito evidenciada na tomografia computadorizada ou ecocardiograma transtorácico, ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia. Devido a diversidade de fatores etiopatogênicos, **uma adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico.**

A história natural da doença ainda não está bem determinada e documentada na literatura. A suspeita de HPTEC inclui histórico de dispnéia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada. Muitos pacientes podem apresentar maior período pósTEP agudo sem sintomas visíveis antes que a HPTEC clinicamente significativa se torne aparente. A clínica é geralmente inespecífico e os sintomas são principalmente relacionados à progressão da disfunção do ventrículo direito. Sendo assim, é possível que a HPTEC evolua de forma assintomática ou oligossintomática inicialmente até os estágios avançados da doença. Inicialmente, os sintomas são induzidos e associados ao esforço. Dispneia em esforço é o sintoma mais comum em estágio inicial, mas

os pacientes também **podem apresentar desconforto torácico/angina, fadiga, intolerância a exercício, hipoxemia, tontura** (em esforço ou ao se inclinar para frente). **A síncope**, embora possa ser observada na fase inicial da doença, também pode ocorrer em estágios avançados, sendo **um preditor de prognóstico insatisfatório**. Pacientes com síncope também costumam mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema, ascite e cianose periférica, Alguns pacientes também podem apresentar **sintomas menos frequentes como tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício e que podem ocorrer no repouso** somente em **casos mais avançados**. Com a **progressão da doença e da insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem apresentar distensão abdominal e edema de tornozelo**.

O diagnóstico pode ser demorado e em alguns casos pode demorar anos. Recomenda-se que o **diagnóstico seja feito essencialmente a partir da realização dos seguintes exames: angioTc de tórax, ecocardiografia, cateterismo cardíaco direito, angiografia pulmonar por subtração digital e cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão**. Os achados do exame clínico variam bastante 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 - 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 - 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 - **limitação marcante das atividades físicas. Sem desconforto em repouso, porém esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispnéia ou fadiga excessiva**, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV - incapacidade para realizar qualquer atividade física. Pode ter sinais de falência ventricular direita. Dispneia 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 embora ainda não seja possível a profilaxia para HPTEC. Por ser uma doença crônica, a doença exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos. Atualmente o único tratamento curativo para a doença é cirurgia** de desobstrução dos vasos pulmonares, a chamada tromboendarterectomia pulmonar (**TEAP**) **que está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) sob o número 041205015331.** Esse procedimento é capaz de promover a redução da HP ao reduzir a RVP, melhorar a disfunção do ventrículo direito e como consequência, **aumentar a tolerância ao exercício, o que pode concorrer para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. É o tratamento de escolha em pacientes criteriosamente selecionados,** independentemente da idade do paciente. **Infelizmente, nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia.** Aproximadamente **37% dos casos de HPTEC são considerados como não operáveis e, dentre os pacientes que realizam TEAP, 35% podem se tornar pacientes portadores de HPTEC persistente/recorrente após a cirurgia. Cirurgia em geral é contra-indicada em função da:**

- **lo**
calização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inaccessíveis à remoção cirúrgica;
- **pr**
esença de comorbidades significativas que aumentam e muito o risco cirúrgico;
- **d**
esproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado;

Iha no tratamento ou recidiva da HPTEC.

Caso o paciente seja avaliado como não operável ou com risco-benefício não aceitável, assim como aqueles que já realizaram a TEAP e permaneceram com HP residual, segundo a diretriz da European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) nestes pacientes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão. Estudos demonstram que pacientes com grave disfunção hemodinâmica, a introdução de terapias medicamentosas específicas fez a sobrevida passar de 12% a 13% em 3 e 5 anos, respectivamente, para 81% e 91% em seis anos e três anos, respectivamente. A conduta terapêutica medicamentosa pode ser adjuvante ou específica, e geralmente é acompanhada por medidas outras, não medicamentosas, como a restrição de sal na dieta (menos de 2,4 g/dia) e realização de exercícios físicos supervisionados. Recomenda-se ainda que a gravidez seja evitada. Essas condutas podem perfeitamente serem adotadas em nível ambulatorial, no seguimento dos pacientes, podendo, inclusive, ser recomendado também o uso de oxigenoterapia para a correção da hipoxemia.

Atualmente, o SUS disponibiliza medicamentos para o tratamento da HAP, mas não contempla pacientes com HPTEC, o que é critério de exclusão no PCDT. Para estes pacientes considerados inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos a abordagem clínica, com medidas de suporte e o tratamento medicamentoso adjuvante, as opções medicamentosas disponíveis no SUS, podemos destacar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio como nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana cuja identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico desses fármacos deverá ser feita pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório), usados para melhoria da

resistência vascular pulmonar. A sildenafila disponível no SUS para tratar pacientes com HAP, é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5 que promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Esse medicamento pode ser utilizado em nível ambulatorial e hospitalar, mas deve ser dispensado apenas para aqueles pacientes do grupo 1. **Além destas drogas, os anticoagulantes orais; diuréticos; digitálicos e oxigenoterapia suplementar são utilizadas como medicamentos adjuvantes na HAP e atualmente em alguns países o Riociguat com restrições e na HPTEC.**

O Riociguat, Adempas, produzido pela Bayer, é o primeiro medicamento que pertence à classe dos estimulantes da guanilato ciclase solúvel (GCs) a receber aprovação global no Canadá, EUA e Brasil para pacientes adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia, com classe funcional II e III, visando melhorar a capacidade para o exercício e a condição de vida dos doentes. Deve ser usado com cautela nos pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar ou sangramento do trato respiratório e se considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados pelos efeitos vasodilatadores do medicamento (por exemplo, **pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica**). Não é recomendado seu uso durante a amamentação ou concomitante ao uso de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (cetoconazol, itraconazol), inibidores das proteases do HIV (ritonavir), inibidores do CYP1A1 (erlotinibe), inibidores da P-gp/BCRP (ciclosporina A). **Representa uma alternativa não cirúrgica no tratamento das HPTEC. Atua na estimulação e sensibilização da enzima GCs 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).** Importante destacar que os valores globais de utilidade reportados pelo referido estudo reportam alterações de qualidade de vida em um curto espaço de tempo, não superior a 16 semanas, além de não demonstrarem diferença estatisticamente relevante. **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 e CHEST-2, há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, sobrevida, piora clínica e hospitalização, já que as evidências são de baixa ou moderada certeza e apresentam grande risco de viés. Assim há necessidade de estudos que avaliem o Riociguate com outros medicamentos. Mesmo considerando mudança estatisticamente significativa em desfechos de qualidade de vida, a sua magnitude é de difícil

O estudo CHEST-1 reportou a incidência de EAs em 86% dos pacientes tratados com placebo e 92% no grupo tratado com riociguate e o estudo CHEST-2 reportou resultados que sugerem a incidência de EAs semelhante em pacientes com HPTEC inoperável e HP persistente ou recorrente após PEA, embora síncope e hipotensão fossem menos comuns neste último subgrupo. Não foram encontrados estudos que evidenciassem eficácia e 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, porém em todos a incorporação só ocorreu após a negociação de preço. 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 2019 avaliou e reavaliou em 2021, sua incorporação para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Diante do conjunto de evidências apresentado, recomendou pela não incorporação no SUS do riociguate para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, devido a ausência de evidências quanto ao uso do riociguate a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário, além da ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas pelo anteriormente. É importante destacar que embora agências regulatórias de outros países com maior orçamento que o Brasil tenha incorporado o riociguate aos seus sistemas públicos, este fato só dose deu após acordos de redução de preço. Vale destacar que a razão de custo-efetividade estimada, bem como a estimativa de impacto orçamentário para esta droga no cenário nacional brasileiro, no

momento é elevada. Não é possível estimar a proporção de aceitabilidade do medicamento, mas tendo em vista não estar disponível no SUS um medicamento específico para tratar HPTEC, é provável que a sua incorporação seja bem aceita entre profissionais e pacientes, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes que apresentaram recidivas e ou são inoperáveis, ou que para os quais, os medicamentos atualmente disponíveis não lhes ofereçam mais quaisquer benefícios. **Assim, mesmo a decisão de seu uso em um caso isolado, pode acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS, já que o dispêndio de recursos para o tratamento com riociguat é elevado pelo alto custo da medicação.**

Conclusão: trata-se de paciente de **55 anos com HAS, insuficiência cardíaca direita, diabetes mellitus, síndrome gotosa.** História de **tromboembolia pulmonar aguda em 2017.** Tratado com anticoagulação manteve sintomático, com dispneia aos mínimos esforços, tosse, dor torácica e edema de membros inferiores. **Diagnosticado TEP crônico à direita** em angioTC de 2021. Cateterismo de **julho/2022 mostra hipertensão pulmonar de grau moderado.** Em uso contínuo de xarelto, insulina NPH, glifage, condor, furosemida e espironolactona. Mantendo **sintomático com dispneia aos mínimos esforços, classe funcional III, limitação funcional significativa com prejuízo das atividades da vida diária e com piora progressiva, mesmo com medicação descrita, conforme evolução de teste de caminhada. Contra-indicação para tratamento cirúrgico TEAP por apresentar doença grave com alta resistência vascular pulmonar,** demonstrada em ECO e cateterismo cardíaco direito de 2022. **Necessidade, urgente, do uso contínuo de riociguat, por tempo indeterminado, em dose avaliada a cada 2 semanas para melhora da qualidade de vida, da capacidade funcional de exercícios, da classe funcional e de parâmetros hemodinâmicos.**

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**, consequentemente, à **morte prematura**. A **HPTEC**, pertencente ao Grupo 4 da classificação de HP, que **acomete todas as faixas etárias**. A **HPTEC é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg**, (maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício) **RVP ≥ 3UW e POAP ou pressão de átrio esquerdo ≤ 15 mmHg**, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectada por cintilografia, angioTC do tórax ou arteriografia pulmonar. Trata-se de uma **doença progressiva, debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados. pode levar o paciente à morte em um curto período. HPTEC é secundária à obstrução tromboembólica arterial pulmonar por trombos que se organizam tornado persistente.**

Em sua abordagem é importante **adequada classificação funcional da doença, sendo o tratamento padrão ouro a cirurgia de TEAP, prevista na tabela de procedimentos do SUS. Pacientes considerados inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos ao tratamento clínico, com medidas de suporte e medicamentos adjuvantes. Atualmente, o SUS disponibiliza medicamentos para o tratamento da HAP, mas não contempla pacientes com HPTEC, o que é critério de exclusão no PCDT. Para os pacientes considerados inelegíveis ao tratamento cirúrgico, que tornam-se candidatos a abordagem clínica, as opções medicamentosas disponíveis no SUS, são o uso de bloqueadores dos canais de cálcio como nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentan podem ser usados para melhoria da resistência vascular pulmonar. Além destas drogas, anticoagulantes orais; diuréticos; digitálicos e oxigenoterapia suplementar são utilizadas como medicamentos adjuvantes na HAP e atualmente em alguns países o Riociguat com restrições e na HPTEC.**

O Riociguat, 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. **Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1 e CHEST-2, há incertezas se as diferenças são importantes do ponto de vista quantitativo e clínico, sobrevida, piora clínica e hospitalização, já que as evidências são de baixa ou moderada certeza e apresentam grande risco de viés. Há necessidade de estudos que avaliem o Riociguat com outros medicamentos.** Ainda assim é recomendado pela utilizado por muitas agências internacionais após negociação de preço, com recomendações específicas **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 2019 avaliou e reavaliou em 2021, sua incorporação para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Diante do conjunto de evidências apresentado, recomendou pela não incorporação no SUS do riociguat para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, devido a ausência de evidências quanto ao uso do riociguat a longo prazo, a sua razão de

custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário, além da ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas pelo anteriormente. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do riociguate para tratamento da HPTEC persistente/recorrente ou em pacientes inoperáveis é baseada em um único ensaio clínico, com nível de evidência baixo e grau de recomendação fraca. Assim, mesmo a decisão de seu uso em um caso isolado, pode acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS, já que o dispêndio de recursos para o tratamento com riociguate é elevado pelo alto custo da medicação

IV - REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. CONITEC Relatório de recomendação Dezembro/2019. Riociguate para a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Brasília, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_riociguate_hptec_inicial_cp_73_2019.pdf.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. CONITEC Relatório de recomendação Fevereiro/2018. Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Brasília, 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211103_Relatorio_riociguate_HPTEC_inoperavel_persistente_recorrente_CP90.pdf.
3. 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](#).

4. 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>.

5. 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>.

6. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2018. Brasília, 2018. 219p. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf.

7. 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, 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).

8. 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/>.

9. 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. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>.

V - DATA:

03/05/2023 NATJUS - TJMG