



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

RESPOSTA TÉCNICA 2019.0001750

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Paulo de Tarso Tamburini Souza
PROCESSO Nº.: 51879422020198130024
CÂMARA/VARA: 2ª Vara da Fazenda Pública Pública Estadual e
Autarquias
COMARCA: Belo Horizonte

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE:AMVL

IDADE: 59 anos

PEDIDO DA AÇÃO: SELEXIPAG

DOENÇA(S) INFORMADA(S): hipertensão pulmonar

FINALIDADE / INDICAÇÃO: controle sintomas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 27906

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001750

II – RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) o medicamento/aparelho postulado tem indicação de bula/do fabricante para o tratamento proposto? Está aprovado pela ANVISA para ser comercializado no Brasil no uso proposto? **Sim.**

2) há pedido de inclusão do medicamento/aparelho nos protocolos clínicos do SUS? se já foi analisado o pedido, qual a conclusão do parecer? **Já foi avaliado pelo CONITEC com parecer de não incorporação.**

3) todas as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no SUS já foram tentadas? em caso negativo, qual é o tratamento ainda não tentado? há contraindicação ao tratamento não tentado levando-se em conta as demais condições clínicas do paciente? **Caso o paciente apresente critérios está disponível o transplante de pulmão.**

4) há evidência científica de que o uso do medicamento/aparelho postulado tem resposta satisfatória e/ou superior aos tratamentos disponíveis no SUS?



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

No caso em tela, não.

5) o uso do medicamento/aparelho postulado impõe risco à saúde do paciente (efeitos colaterais severos, comorbidades, toxicidade, etc)? **Apresenta efeitos colaterais conhecidos da prostaciclina, incluindo dor de cabeça, diarreia, náuseas e dor na mandíbula.**

6) quais os riscos para o paciente com o diagnóstico acima que não trata adequadamente a doença? há risco de morte? **Sim, mas o tratamento proposto não altera a mortalidade de acordo com a literatura**

7) outras informações consideradas úteis na análise jurídica do caso.

III – CONSIDERAÇÕES E RESPOSTAS :

A hipertensão pulmonar (HP) compreende um conjunto de desordens fisiopatológicas que envolvem múltiplas condições clínicas e que podem causar complicações na maioria das doenças cardiovasculares e respiratórias. É definida como um aumento da pressão pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso avaliada por meio de cateterismo cardíaco. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) descreve uma subpopulação de pacientes com HP caracterizada hemodinamicamente pela presença de HP pré-capilar, incluindo uma pressão de oclusão da artéria pulmonar expiratória final (PAWP) menor ou igual a 15 mmHg e uma resistência vascular pulmonar maior que três unidades Wood .

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O objetivo geral do tratamento em pacientes com HAP é alcançar um status de baixo risco, que é normalmente associada a uma boa capacidade de exercício, boa qualidade de vida, boa função do ventrículo direito e um baixo risco de mortalidade. Especificamente, isso significa levar e/ou manter o paciente em WHO-FC II sempre que possível . A estratégia atual do tratamento para pacientes com HAP pode ser dividida em três etapas principais:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

(1) A abordagem inicial inclui medidas gerais (atividade física e reabilitação, controle de natalidade supervisionado e terapia de reposição hormonal pós-menopausa, cirurgia eletiva, prevenção de infecção, apoio psicossocial, adesão aos tratamentos, aconselhamento genético e viagem), a terapia de suporte (anticoagulantes orais, diuréticos, O₂, digoxina), encaminhamento para centros especializados e teste de vasorreatividade aguda para a indicação da terapia crônica com medicamentos bloqueadores do canal de cálcio (BCC).

(2) O segundo passo inclui a terapia específica, iniciando com doses elevadas de BCC em pacientes vasorreativos ou drogas aprovadas para HAP em pacientes não-vasorreativos de acordo com o prognóstico do paciente, o grau de recomendação e o de nível de evidência para cada composto individual ou para a combinação de compostos.

(3) A terceira parte está relacionada com a resposta a estratégia de tratamento inicial; no caso de uma resposta inadequada, as combinações de medicamentos aprovados e o transplante de pulmão são propostos. O tratamento farmacológico específico da HAP consiste no uso de drogas que atuam nas três vias envolvidas em sua patogenia: a **via da endotelina (antagonistas dos receptores da endotelina), do óxido nítrico (inibidor da fosfodiesterase 5 e estimulador da guanilato ciclase solúvel) e das prostaciclina, além do uso de BCC** . Pacientes com HAP sintomática são candidatos à terapia específica. É importante ressaltar que a maioria dos estudos controlados e randomizados incluíram pacientes com HAP idiopática (HAPI), hereditária, induzidas por anorexígenos, associadas às doenças reumáticas autoimunes e a shunt.

1 SHUNT -Condição fisiológica que ocorre quando os alvéolos do pulmão são perfundidos normalmente com sangue, mas a ventilação (o



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

fornecimento de ar) falha em suprir a região perfundida. sistêmico pulmonar congênito. A extrapolação destes resultados à HAP associada a outras condições deve ser feita com cautela. A orientação atual de tratamento ainda é baseada na classe funcional, sendo indicada em pacientes sintomáticos (WHO-FC II, III e IV) .

1. Medicamentos bloqueadores do canal de cálcio: nifedipina, diltiazem e anlodipina (WHO-FC II-III).

2. Medicamentos que atuam na via do óxido nítrico: sildenafil, tadalafila, vardenafila e riociguat (WHO-FC II-IV).

3. Medicamentos que atuam na via da endotelina: bosentana, ambrisentana e macitentan (WHO-FC II-IV). 4. Medicamentos que atuam na via da prostaciclina: Iloprost (WHO-FC III-IV) Outros medicamentos incluem o epoprostenol, treprostinil2 , beraprost e selexipag (via da prostaciclina)

RESULTADOS COMPILADOS

Um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso de selexipag para o tratamento de HAP comparado com placebo . Os pacientes eram elegíveis se eles não estavam recebendo tratamento para a hipertensão arterial pulmonar ou se eles estavam recebendo uma dose estável de um antagonista do receptor de endotelina, de inibidor da fosfodiesterase tipo 5, ou de ambos. O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa ou uma complicação relacionada com a hipertensão arterial pulmonar até o final do período de tratamento (definido para cada paciente como 7 dias após a data da última ingestão de selexipag ou placebo). O efeito de selexipag com respeito ao desfecho primário foi semelhante no subgrupo de doentes que não estavam recebendo tratamento para a doença na linha de base e no subgrupo de doentes que já estavam recebendo tratamento na



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

linha de base (incluindo aqueles que estavam recebendo uma combinação de duas terapias). Os eventos adversos mais comuns no grupo selexipag foram consistentes com os efeitos colaterais conhecidos da prostaciclina, incluindo dor de cabeça, diarreia, náuseas e dor na mandíbula. Entre os pacientes com HAP, o desfecho primário composto de morte ou complicação associada à hipertensão arterial pulmonar foi significativamente menor com selexipag do que com placebo. **Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos de estudo.**

SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da HAP. Para a inclusão no Protocolo de HAP é indispensável a comprovação de diagnóstico de HAP (Grupo 1) e das funcionalidades II, III ou IV (WHO-FC)(5) . A conduta terapêutica da HAP divide-se em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados (trombose in situ, hipoxemia, insuficiência cardíaca direita) e tratamento específico . As medidas não farmacológicas incluem a restrição de sódio na dieta, a não gravidez, realização de exercícios físicos com acompanhamento especializado (SIGTAP 03.02.04.001-3 e 03.02.04.002-1) e oxigenoterapia (SIGTAP 03.01.10.014-4)(5,10) . A terapia medicamentosa inclui o uso dos BCC, indica-se nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana. Além disso, estão disponíveis os tratamentos de suporte com anticoagulantes orais, diuréticos e digitálicos, através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) .

Os medicamentos atualmente disponíveis são:

- Nifedipina: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

-
- Sildenafil: comprimidos de 20 mg. • Iloprosta: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização.
 - Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
 - Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.

A seguir, apresenta-se a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):

- 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2a opção: iloprosta ou sildenafil;
- 3a opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprosta)

Pacientes em nível instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar, independentemente do início do tratamento; devem ser reavaliados pelo menos trimestralmente em serviço especializado ou em centro de referência e mantidos sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar.

Os procedimentos disponíveis cadastrados no SIGTAP para transplante de pulmão são :

05.05.02.008-4 - Transplante de pulmão unilateral

05.05.02.012-2 - Transplante de pulmão bilateral

05.06.02.007-0 - Tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - póstransplante crítico



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

A Pharmaceutical Benefits Scheme(PBAC) considerou que a utilização de um desfecho composto, onde a morte tem o mesmo significado clínico de uma hospitalização, difícil de interpretar. A relação entre estes resultados e progressão da doença permanece incerta. A análise foi realizada pelo PBAC em março de 2016, considerando um ensaio clínico randomizado, o qual foi o mesmo encontrado para a elaboração desta síntese de evidência. O estudo foi financiado pela fabricante do selexipag e os autores apresentam conflitos de interesse. **Os resultados do ensaio clínico analisado sugerem que selexipag apresenta melhor benefício clínico em comparação com placebo sem, entretanto, influenciar na mortalidade e com mais eventos adversos.** Os dados do estudo foram de difícil interpretação e não permitiram uma conclusão clara a respeito do benefício do medicamento. Por fim, verifica-se que não existem comparações diretas de selexipag com medicamentos já aprovados e disponibilizados para o tratamento de HAP e que o Brasil, através do Sistema Único de Saúde, apresenta opções terapêuticas para o tratamento de HAP.

IV – CONCLUSÕES:

- ✓ Selexipag é um agonista do receptor de prostaciclina oral (também chamado de receptor IP). O receptor IP é um dos cinco tipos de receptores prostanóides.
- ✓ Selexipag é um agonista seletivo de receptores de prostaciclina não prostanóides (receptor IP) oral que resulta em vasodilatação do leito vascular pulmonar e pode beneficiar pacientes com HAP que possuem classe funcional II e III da OMS .
- ✓ O selexipag possui alta seletividade para o receptor IP em relação a



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

NATJUS/CGJ - Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte -MG
CEP 30190-030 – Telefone: (31) 3237-6282

outros receptores prostanóides, distinguindo-o dos prostaciclina e análogos da prostaciclina atualmente usados no tratamento da HAP .

- ✓ A melhor ilustração da eficácia é um estudo randomizado (GRIPHON), em que o selexipag foi associado a uma redução nas hospitalizações e à progressão mais lenta da doença; no entanto, apenas 20% dos pacientes com HAP eram virgens de tratamento e os demais estavam em outros agentes orais .
- ✓ Não influencia na mortalidade e apresenta mais eventos adversos.

V – REFERÊNCIAS:

CCATES – Centro de colaborador do SUS

VI – DATA: 22/05/2020

NATJUS - TJMG