



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 183

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele  
Batista

Comarca de Fortaleza, 9ª Vara da Fazenda Pública (SEJUD I)

**Número do processo:** 0157394-98.2018.8.06.0001

**Data:** 26/11/18

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	5
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento -----	7
10. Sobre as perguntas formuladas -----	8
11. Referências -----	10

## **NOTA TÉCNICA**

### **1) Da solicitação**

Trata-se de ação judicial cuja parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 50 anos, portadora de hipertensão arterial pulmonar (CID-10: I27) grave, associada a cardiopatia congênita e refratária a tratamentos prévios. A paciente é acompanhada em serviço especializado de pneumologia. Documentos médicos acostados aos autos atestam que a paciente foi tratada com os medicamentos sildenafil e bosentana, apresentando falha terapêutica. Foi indicado então tratamento de resgate com a droga iloprost (Ventavis®).

### **2) Tema**

Tratamento de hipertensão arterial pulmonar com a droga iloprost (Ventavis®).

### **3) Considerações iniciais**

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica caracterizada pelo aumento dos níveis pressóricos na circulação pulmonar em decorrência de aumento da resistência vascular nesta rede circulatória também chamada pequena circulação. Pode ocorrer tanto associada a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença primária que afeta exclusivamente a circulação pulmonar.

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimaram a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15-26 casos por milhão de habitantes.

Independentemente da etiologia, HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte.

Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (OMS, 2013):

**Grupo 1.** Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)

1.1 Idiopática (HAPI)

1.2 Hereditária

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3

1.2.3 Desconhecida

1.3 Induzida por drogas e toxinas

1.4 Associada a:

1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo

1.4.2 Infecção por HIV

1.4.3 Hipertensão portal

1.4.4 Doenças cardíacas congênitas (DCC)

1.4.5 Esquistossomose

**Grupo 2.** Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda

2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

2.3 Doença valvular

2.4 Obstrução congênita/adquirida da via de saída do ventrículo esquerdo e miocardiopatias congênitas

**Grupo 3.** Hipertensão Pulmonar por Doença Pulmonar ou Hipoxemia

3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica

3.2 Doença intersticial pulmonar

3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo

3.4 Doença respiratória do sono

3.5 Hipoventilação alveolar

3.6 Exposição crônica a alta altitude

3.7 Anomalias do desenvolvimento

**Grupo 4.** Hipertensão Pulmonar por Dç. Tromboembólica Crônica (HPTEC)

**Grupo 5.** Hipertensão Pulmonar por Mecanismo Multifatorial Desconhecido

5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes mieloproliferativas, esplenectomia.

5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose.

5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias.

5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar.

Classificação pelo CID-10:

I27.0 Hipertensão arterial pulmonar primária (HAPI)

I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária

I27.8 Outras doenças pulmonares do coração especificadas (HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger)

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico da HAP. Há ainda uma classificação de gravidade.

Classificação Funcional da HAP (Classificação NYHA/OMS):

CLASSE I - Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II - Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III - Pacientes com HAP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV - Pacientes com HAP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

A maioria dos pacientes diagnostica sua doença tardiamente (Classe Funcional III ou IV). A história natural da HAP idiopática não tratada está bem caracterizada. O tempo médio de sobrevivência destes pacientes sem tratamento adequado é de 2,8 anos a partir do diagnóstico.

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 medicamentoso específico.

A partir da década de 1990, novos fármacos passaram a ser desenvolvidos, aumentando o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAP. As seguintes drogas compõem este arsenal terapêutico: bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina ou anlodipina); inibidores seletivos da enzima fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila); análogo sintético das prostaglandinas (iloprost); antagonista do receptor de endotelina seletivo (ambrisentana); antagonista duplo dos receptores A e B da endotelina (bosentana).

Apresentação dos fármacos disponíveis para tratamento de HAP:

Nifedipina: cápsula ou comprimidos de 10 mg.

Anlodipina: comprimidos de 5 mg e 10 mg.

Sildenafil: comprimidos de 20 mg.

Iloprost: 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.

#### **4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento**

Princípio ativo: iloprost (Ventavis®) é um análogo sintético das prostaglandinas, metabólito do ácido aracdônico.

Mecanismo de ação: Iloprost (Ventavis®) reduz a resistência vascular pulmonar através de vasodilatação direta do leito arterial pulmonar com melhoria significativa consecutiva da pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar e débito cardíaco, bem como saturação de oxigênio no sangue venoso misto.

São limitadas as evidências relevantes avaliando a eficácia e a segurança de iloprost no tratamento de HAP grave.

### **5) Sobre o registro pela ANVISA**

O medicamento iloprost (Ventavis®) possui registro na ANVISA (número 170560076) com validade até fevereiro de 2021. É comercializado no Brasil pelo laboratório Bayer. No momento, não existe medicamento genérico ou mesmo similar que o substitua.

Conforme indicação em bula, o iloprost pode ser utilizado para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão pulmonar primária, classificada como classe funcional III da NYHA, para melhorar a capacidade de exercício e os sintomas. A administração é por via inalatória mediante uso de nebulizador específico para esse fim.

### **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

Até a presente data, não consta recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para incorporação do iloprost no tratamento da HAP grave, conforme informação disponível no site da referida Comissão (última atualização 12/11/2018, 10h14).

### **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público**

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar (Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014).

A terapia medicamentosa para tratamento da HAP, indicada pelo referido PCDT, estabelece as seguintes linhas de tratamento:

HAP em pacientes com teste de reatividade pulmonar positivo:

1ª linha: bloqueador de canal de cálcio (nifedipina ou anlodipina)

2ª linha: sildenafil ou iloprost

3ª linha: ambrisentana ou bosentana (na falha terapêutica dos anteriores)

HAP em pacientes com teste de reatividade pulmonar negativo ou com cardiopatia congênita:

1ª linha: sildenafil ou iloprost

2ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica a fármacos de 1ª linha).

Em 2017, a CONITEC realizou enquete para receber sugestões e opiniões da sociedade referente a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. O prazo da enquete foi finalizado em 17 de outubro de 2017 e, no momento, a CONITEC avalia as contribuições recebidas sobre a referida demanda, conforme disponível no site da CONITEC (Última atualização em 12 de setembro de 2018, 10h41).

## 8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento pleiteado (iloprost - VENTAVIS®) consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Assim, deve ser disponibilizado na Secretaria Estadual de Saúde, mediante protocolo específico.

## 9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizados em 19/11/2018.

<b>TABELA DE PREÇOS (R\$) - ILOPROST</b>					
<b>VENTAVIS® (BAYER)</b>	<b>ICMS 0%</b>			<b>Custo médio estimado do tratamento mensal<sup>§</sup></b>	<b>Custo médio estimado do tratamento anual<sup>§</sup></b>
	<b>PF</b>	<b>PMC</b>	<b>PMVG<sup>#</sup></b>		
10 MCG/ML SOL NEB CT 30 AMP VD TRANS X 1 ML ** CAP **	889,40	1.229,54	710,10	2.840,40	34.084,80

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*\*Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. O CAP (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 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

*§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.*

## **10) Sobre as perguntas formuladas**

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

Resposta: No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT da Hipertensão Arterial Pulmonar (Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014). A terapia medicamentosa para tratamento da HAP, indicada pelo referido PCDT, estabelece as seguintes linhas de tratamento:

HAP em pacientes com teste de reatividade pulmonar positivo:

1ª linha: bloqueador de canal de cálcio (nifedipina ou anlodipina)

2ª linha: sildenafil ou iloprost

3ª linha: ambrisentana ou bosentana (na falha terapêutica dos anteriores)

HAP em pacientes com teste de reatividade pulmonar negativo ou com cardiopatia congênita:

1ª linha: sildenafil ou iloprost

2ª linha: ambrisentana ou bosentana (falha terapêutica a fármacos de 1ª linha).

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim. Iloprost pode e deve ser ministrado como tratamento da parte promovente.



C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: iloprost está contraindicado nas seguintes situações; gravidez; lactação; condições em que os efeitos de iloprost sobre as plaquetas podem aumentar o risco de hemorragia (por exemplo, úlcera péptica ativa, trauma, hemorragia intracraniana); doença coronariana grave ou angina instável; infarto do miocárdio ocorrido nos últimos seis meses; insuficiência cardíaca descompensada caso o paciente não esteja sob rigorosa supervisão médica; arritmias graves; suspeita de congestão pulmonar; eventos cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório) ocorrido nos últimos três meses; hipertensão pulmonar devido a doença venosa oclusiva; defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clinicamente relevantes da função do miocárdio não relacionadas à hipertensão pulmonar; hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer outro componente da formulação de iloprost.

E) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Sim. Ver tópico 7 deste parecer.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: O medicamento iloprost (Ventavis®) possui registro na ANVISA (número 170560076) com validade até fevereiro de 2021, consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Assim, deve ser disponibilizado na Secretaria Estadual de Saúde, mediante protocolo específico.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: A terapia medicamentosa com iloprost para tratamento da HAP grave está indicada em PCDT, tem eficácia comprovada em estudos, e está corretamente indicada para o caso.

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Sim.

## 11) Referências

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Hipertensão arterial pulmonar. Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Medicamentos. Disponível em: <

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351354083201031/?substancia=5474>>. Acesso em 26 de novembro de 2018.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Enquetes. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/diretriz-de-hipertensao-arterial-pulmonar-e-tema-de-enquete>>. Acesso em 26 de novembro de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde / Medicamentos – RENAME. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/23/17-0407M-RENAME-2018.pdf>>. Acesso em 26 de novembro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em:

<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GOV\\_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fced07](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-11-19.pdf/1d788ebd-879f-41a7-bc14-ad9c5fced07)>. Acesso em 26 de novembro de 2018.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em:  
<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2018-11-19.pdf/d1c6d5f5-ad4a-4109-acab-c25c027b5395](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-11-19.pdf/d1c6d5f5-ad4a-4109-acab-c25c027b5395)>. Acesso em 26 de novembro de 2018.

Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2008;31(4):891-901.

T Gessler, H-A Ghofrani, M Held, H Klose, H Leuchte, H Olschewski, S Rosenkranz, L Fels, N Li, D Ren, A Kaiser, M-H Schultze-Mosgau, B Mullinger, B Rohde, W Seeger. The safety and pharmacokinetics of rapid iloprost aerosol delivery via the BREELIB nebulizer in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 2017, 7(2), 505-513.

Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(2):161-9.

X Han, Y Zhang, L Dong, L Fang, Y Chai, M Niu, Y Yu, L Liu, X Yang, S Qu, S Li. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost. *Respiratory care*, 2017, 62(4), 489-496.