

## **NOTA TÉCNICA Nº 4586/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001541-34.2024.4.03.6333
- 1.3. Data da Solicitação: 25/07/2024
- 1.4. Data da Resposta: 02/08/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 02/03/1968 - 56 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Cordeirópolis/SP
- 2.4. Histórico da doença: Miocardiopatia hipertrófica – CID10 I42.0

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

**1 – Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?**

Camzyos (mavacamten) é indicado para o tratamento de adultos com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMH) sintomática de classe II-III da New York Heart Association (NYHA), com o objetivo de melhorar a capacidade funcional e os sintomas segundo bula médica

**2 – Há evidências científicas que justifiquem o uso do medicamento para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, citar as evidências científicas.**

Os ensaios com mavacamteno demonstram que, em média, os pacientes que tomaram a medicação melhoraram a capacidade funcional medida pelo VO2 máximo máximo (obtido pelo Teste Cardiopulmonar) realizado pelo paciente, melhoraram a carga de sintomas pela classe *New York Heart Association* (NYHA) e pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City, e uma redução no gradiente da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) em comparação com o grupo de pacientes que tomaram placebo.

Na discussão, há comentários dos estudos presentes no momento.

**3- Justifica-se a alegação de urgência noticiada na petição inicial?**

Não.

**4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?**

Sim, o medicamento requerido tem registro na ANVISA - 1018004130020.

**5 – Em caso negativo, há pedido de registro do medicamento no Brasil? Se houver pedido de registro, apresentar informações sobre a tramitação do pedido de registro (data, fase em que se encontra, etc.);**

O medicamento tem registro na ANVISA.

**6 – O medicamento pleiteado é registrado em renomadas agências de regulação no exterior (ex. EUA, União Europeia, Japão)? Em caso positivo quais?**

Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos em abril de 2022 para melhorar a capacidade funcional e os sintomas em pacientes com CMH obstrutiva de classe II-III da New York Heart Association (NYHA).

No entanto, até o momento, Camzyos (mavacamten) não está registrado na União Europeia ou no Japão.

**7- O medicamento pode ser considerado órfão ou existem outras tecnologias disponíveis no SUS, de eficácia comprovada cientificamente, sejam eles cirúrgicos, terapêuticos ou medicamentosos, que ainda não tenham sido ministrados à parte autora e que se encontrem no rol dos recursos disponibilizados pelo SUS?**

Não.

Um medicamento órfão é um fármaco ou biológico destinado ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras, também conhecidas como doenças órfãs. Nos Estados Unidos, uma doença é considerada rara se afeta menos de 200.000 pessoas. A designação de medicamento órfão é concedida pela Food and Drug Administration (FDA) sob a *Orphan Drug Act* de 1983, que oferece incentivos econômicos e regulatórios para estimular o desenvolvimento de tratamentos para essas condições.

Na União Europeia, a definição de doença rara é uma condição que afeta não mais do que 5 em cada 10.000 pessoas. A *European Medicines Agency* (EMA) também oferece incentivos semelhantes para promover o desenvolvimento de medicamentos órfãos.

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) não é considerada uma doença rara. A prevalência estimada de CMH na população geral é de aproximadamente 1 em 500 indivíduos (0,2%).

**8 – O medicamento requerido é o único possível para o tratamento da parte autora e, portanto, pode ser considerado imprescindível?**

Não

**9 – É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado?**

A eficácia e segurança do mavacamteno foram estabelecidas em ensaios que incluíram pacientes resistentes à monoterapia com um betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio; não existem estudos que comparem o efeito do mavacamten com outras terapias médicas ou terapia de redução septal.

**10 – Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido?**

Os riscos incluem a persistência ou piora dos sintomas e a progressão da doença a longo prazo.

**11 – Há algum posicionamento da CONITEC acerca do uso do medicamento requerido para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora?**

O medicamento requerido não foi avaliado pela CONITEC.

**12 – Apresente outros elementos que considere importante para análise do caso.**

Vide discussão

**13 – Há evidências científicas?**

Vide discussão

**14 – Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência a Emergência do CFM?**

Não há urgência.

**4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

**MAVACANTEN 5MG**

4.2. Princípio Ativo: mavacanteno

4.3. Registro na ANVISA: sim - 1018004130020

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: beta-bloqueadores e o bloqueador de canais de cálcio verapamil.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não existe

4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

**5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença geneticamente determinada que comumente resulta na obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), o que pode causar desconforto no peito, dispneia, fadiga e síncope.

Para pacientes com CMH obstrutiva e sintomas graves que afetam a qualidade de vida, apesar da monoterapia inicial com um betabloqueador ou bloqueador do canal de cálcio não di-hidropiridínico, as opções de tratamento incluem terapia de redução septal (ou seja, ablação septal alcoólica, miectomia cirúrgica) ou terapia médica adicional com agentes inotrópicos negativos mais potentes (ou seja, terapia combinada com disopiramida, terapia combinada com inibidor de miosina). A escolha da terapia médica ou terapia de redução septal para CMH é individualizada com base nas preferências de cada paciente após ser totalmente informado sobre os pontos fortes e limitações de cada opção de tratamento.

Os inibidores de miosina agem inibindo a enzima miosina ATPase cardíaca, que limita a formação de pontes cruzadas de miosina-actina e diminui a contratilidade miocárdica.

Em pacientes com CMH obstrutiva, a menor contratilidade atenua a velocidade de ejeção sistólica precoce, o que diminui ou elimina o contato entre a válvula mitral e o septo

ventricular. Os inibidores de miosina podem melhorar a função diastólica. O efeito final é uma **redução no gradiente VSVE** e na carga de **sintomas**.

Os inibidores de miosina reduzem a fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) em aproximadamente 4%, em média, mas, em alguns pacientes, a disfunção sistólica pode diminuir significativamente. Notavelmente, a redução na função sistólica é reversível após a descontinuação do medicamento. O Mavacamten é apropriado apenas para uso em pacientes com FEVE  $\geq 55\%$  que não apresentam sintomas de insuficiência cardíaca (IC) classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) ou que são assintomáticos.

A eficácia e a segurança do mavacamten foram estabelecidas em ensaios que incluíram pacientes resistentes à monoterapia com um betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio; **não há estudos que comparem o efeito do mavacamten com outras terapias médicas ou terapia de redução septal**. Os ensaios de mavacamten e aficamten demonstraram que, em média, os pacientes que tomaram qualquer um dos agentes tiveram capacidade funcional melhorada, medida pelo pico de VO<sub>2</sub> máx (volume de oxigênio consumido pela pessoa durante a realização de uma atividade física aeróbica), carga de sintomas melhorada pela classe NYHA e pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City, e uma redução no gradiente VSVE em comparação com o grupo de pacientes que tomou placebo.

Em um estudo com pacientes com CMH e um gradiente VSVE  $\geq 50$  mmHg, a designação para mavacamten teve **maior probabilidade** de melhorar a classe NYHA em pelo menos 1 nível (59 versus 15 % no placebo) e de melhorar o gradiente VSVE com Valsalva (diferença na diferença -70 mmHg; IC de 95% -90 a -51).

Em outro estudo com 112 pacientes com CMH obstrutiva que foram tratados ao máximo com terapia médica e que foram encaminhados para terapia de redução septal, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber terapia com mavacamten ou receber placebo por 16 semanas antes da terapia de redução septal. Após 16 semanas, os pacientes no grupo mavacamten tiveram menor probabilidade de atender aos critérios para terapia de redução septal ou de ter sido submetidos à terapia de redução septal em comparação com aqueles que receberam placebo (77 versus 18 % no grupo mavacamten; diferença de 59 %, IC de 95% 44-74 %). Mais pacientes tratados com mavacamten tiveram **melhora nos sintomas** de  $\geq 1$  classe NYHA (63 versus 21 %) e menor gradiente VSVE com Valsalva em 16 semanas (28 versus 78 mmHg). Notavelmente, dois pacientes em cada grupo foram submetidos à terapia de redução septal; portanto, os eventos consistiram principalmente de pacientes que preencheram os critérios para terapia de redução septal. As limitações deste estudo incluem o período de acompanhamento relativamente curto e o uso de resultados substitutos.

Entre aqueles tratados com mavacamten após a fase randomizada inicial do estudo, incluindo pacientes no grupo placebo, houve redução adicional na fração de pacientes que foram submetidos ou preencheram os critérios para terapia de redução septal [23]. Após 56 semanas de acompanhamento, 11 % dos pacientes tratados com mavacamten apresentaram disfunção sistólica do VE significativa e uma morte foi associada à disfunção sistólica do VE induzida por mavacamten.

No estudo EXPLORER-CMH de 251 pacientes com CMH obstrutiva (FEVE > 55 % e gradiente VSVE  $\geq$  50 mmHg) e sintomas de IC classe II ou III da NYHA, apesar da monoterapia com um betabloqueador ou bloqueador de canal de cálcio, os pacientes foram aleatoriamente designados para mavacamten ou placebo por 30 semanas. Uma avaliação clínica, ECG e ecocardiografia foram agendados a cada duas a quatro semanas durante o estudo. Após 30 semanas de observação, cinco pacientes descontinuaram a terapia designada (três no grupo mavacamten e dois no grupo placebo). A melhora no consumo de oxigênio medida pelo teste de exercício cardiopulmonar ( $Vo_{2m\acute{a}x}$ ) foi maior no grupo mavacamten do que no grupo placebo (1,4 versus -0,1 mL/kg/min), e a fração de pacientes com melhora no consumo de oxigênio de  $\geq 3,0$  mL/kg/min e classe NYHA  $\geq 1$  foi maior no grupo mavacamten (20 versus 8 %; diferença de 12,5 %, IC de 95% 4-21 por cento). Os efeitos adversos que incluíram fibrilação atrial (FA), síncope, morte súbita e IC foram semelhantes entre os dois grupos. No final do estudo, a FEVE foi 4 % menor no grupo mavacamten.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Paciente com CMH com gradiente de pico de VSVE 83 mmHg e septo 16 mm

5.3. Parecer

( ) Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Apesar de crescente evidência de benefício clínico em estudo científico de fase 3, ainda não há estudos de longo prazo e avaliando o impacto na **sobrevida a longo prazo**. Não há, até o presente momento, evidência de que a medicação reduza a mortalidade de paciente com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Há evidências científicas disponíveis; porém, são baseadas em poucos ensaios clínicos randomizados, com comparação com placebo – sem grandes estudos randomizados, duplo-cego, comparativo entre os medicamentos  $\beta$ -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio com o medicamento mavacamten- resultados modestos, alto custo da medicação.

O efeito final da medicação é uma **redução no gradiente VSVE** e na carga de **sintomas**, não há diminuição do septo interventricular

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( x ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

### **5.5. Referências bibliográficas:**

Zampieri M, Argirò A, Marchi A, et al. Mavacamten, a Novel Therapeutic Strategy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23:79.

Cremer PC, Geske JB, Owens A, et al. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-CMH Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15:e014986.

Olivotto I, Oreziak A, Barriaes-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-CMH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396:759.

Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:95.

Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8:957.

Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-CMH Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8:968.

### **5.6. Outras Informações – conceitos:**

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**CONITEC** – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o

acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento



medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**