

NOTA TÉCNICA Nº 6283-2024 - NAT-JUS/SP

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5000861-18.2024.4.03.6117
- 1.3. Data da Solicitação: 30/09/2024
- 1.4. Data da Resposta: 09.10.2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/12/1985
- 2.2 Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: Jaú/SP
- 2.4. Histórico da doença: Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) - CID10 I.422

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

3.1 O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento dessa doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.

Não é normalmente utilizado; pois somente foi publicada no Diário Oficial da União (D.O.U.) 2/6/2022 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 515/2021, que dispõe sobre a atualização da lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCBs) e que incluía mevacanteno.

Utilizado desde esta data.

A eficácia e segurança do mavacamten 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.

Estudos citados na discussão.

3.2 O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação ou de não incorporação pela Conitec?

Não. Não.

3.3 O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Sim- betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio

3.4 Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Os beta-bloqueadores são amplamente utilizados no tratamento de hipertensão e outras condições cardiovasculares. No entanto, seu uso pode estar associado a vários efeitos adversos. Por exemplo, pacientes com doenças broncoespásticas geralmente não devem receber beta-bloqueadores devido ao risco de broncoespasmo, embora atenolol, por sua seletividade relativa para beta-1, possa ser usado com cautela. Além disso, beta-bloqueadores podem mascarar sinais de hipoglicemia em pacientes diabéticos e aumentar o risco de hipoglicemia severa. Em pacientes com hipertireoidismo, a retirada abrupta de beta-bloqueadores pode precipitar uma crise tireotóxica.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil e diltiazem, também são utilizados no manejo de hipertensão e arritmias. No entanto, a combinação de beta-bloqueadores com esses agentes pode levar a bradicardia, bloqueio cardíaco e aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, especialmente em pacientes com disfunção ventricular ou anormalidades de condução. Além disso, o uso de bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos foi associado a um risco reduzido de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação com beta-bloqueadores, mas com um aumento na mortalidade por todas as causas.

3.5 A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Não

3.6 O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento (termolabilidade)?

Camzyos (mavacamten) requer cuidados específicos para seu armazenamento, especialmente em relação à estabilidade térmica. De acordo com a literatura médica, Camzyos deve ser armazenado a uma temperatura controlada de 20°C a 25°C, com permissões para excursões entre 15°C e 30°C. Este intervalo de temperatura é consistente com as diretrizes da USP para temperatura ambiente controlada. Portanto, é crucial manter essas condições de armazenamento para garantir a estabilidade e eficácia do medicamento.

3.7 O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro e mandamento na ANVISA? Desde quando?

3.8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia solicitada

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO - MAVACANTENO (CAMZYOS)

4.2. Princípio Ativo: mavacanteno

4.3. Registro na ANVISA: 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

4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

4. Discussão e Conclusão

4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Num ensaio com pacientes com CMH e um gradiente de VSVE ≥ 50 mmHg, a atribuição de mavacamten teve maior probabilidade de melhorar a classe NYHA em pelo menos 1 nível (59 versus 15 % no placebo) e de melhorar o gradiente de VSVE com Valsalva (diferença na diferença - 70 mmHg; IC 95% -90 a -51).

Em um 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 designados aleatoriamente 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 menos probabilidade de preencher os critérios para terapia de redução septal ou de terem sido submetidos a terapia de redução septal em comparação com aqueles que receberam placebo (77 versus 18 % no grupo mavacamten; diferença 59 %, IC 95% 44 -74 %). Mais pacientes tratados com mavacamten tiveram melhora nos sintomas de ≥ 1 classe NYHA (63 versus 21 %) e menor gradiente de 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 em pacientes que preenchiam 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 inicial randomizada 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. 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 pelo mavacamten.

No estudo EXPLORER-HCM de 251 pacientes com CMH obstrutiva (FEVE > 55 % e gradiente de VSVE ≥ 50 mmHg) e sintomas de IC classe II ou III da NYHA, apesar da monoterapia com

um betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio, os pacientes foram aleatoriamente designados para mavacamten ou placebo por 30 semanas. Uma avaliação clínica, ECG e ecocardiografia foram agendadas a cada duas a quatro semanas durante o estudo.

Após 30 semanas de observação, cinco pacientes interromperam a terapia designada (três no grupo mavacamten e dois no grupo placebo). A melhora no consumo de oxigênio medida pelo teste de exercício cardiopulmonar 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 $\geq 3,0$ mL/kg /min e classe NYHA ≥ 1 foi maior no grupo mavacamten (20 versus 8 %; diferença 12,5 %, IC 95% 4-21 %). Os efeitos adversos que incluíram 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 hipertrofia septal assimétrica cita o uso de betabloqueador (bisoprolol 10 mg) e foi encaminhado ecocardiograma de junho de 2023 com septo 23 mm parede posterior 12 mm, gradiente de via de saída de ventrículo esquerdo de 22 mmHg, apesar do relatório citar outros números em ecocardiograma de maio de 2024, sem encaminhamento deste exame, com gradiente de 51 mmHg, septo de 20 mm e parede posterior de 13 mm.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Apesar do relatório médico apresentar os critérios contidos em bula para indicação da medicação, a cópia do ecocardiograma prévio não apresenta tais critérios. 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 sobrevivência 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 β -bloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio com o medicamento mavacamteno- resultados modestos, alto custo da medicação.

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

() SIM, com potencial risco de vida

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

5.5. Referências bibliográficas:

1. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2020; 396:759.
 2. 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.
 3. 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-HCM Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol 2023; 8:968.

4.4. 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

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.

A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP