

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

EMPRESSIN (ARGIPRESSINA)

Empressin é indicado para o tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

Verifica-se uma hipotensão refratária às catecolaminas se não for possível estabilizar a tensão arterial média para os valores pretendidos, apesar da substituição adequada do volume e a administração de catecolaminas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

05/04/2023

Empressin (argipressina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Argipressina

Nome do medicamento: Empressin

Apresentação(ões): Ampola 10 unidades – 2 ml, Concentrado para solução para perfusão, 20 U.I./ml, nº registo 5755053

Titular da AIM: Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Empressin (argipressina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de argipressina em relação a terlipressina. Contudo, o INFARMED, I.P. ficou convencido do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Empressin (Argipressina), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A sépsis é uma síndrome clínica de disfunção de órgãos com risco de vida, causada por uma resposta desregulada a infeções, que pode conduzir a uma disfunção orgânica aguda, o choque séptico. A sépsis é uma das principais causas de morte em todas as idades e países, e continua a ser a causa mais comum de admissão e morte em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). No entanto, a verdadeira incidência da sépsis e do choque séptico permanece indefinida e as estimativas sobre a sua carga global continuam a ser um assunto de debate em todo o mundo, principalmente por duas razões: mudanças nas definições de diagnóstico e diferenças no tratamento e cuidados prestados.

As taxas de mortalidade na sépsis variam entre 15% e 56%. Uma revisão sistemática seguida de metanálise estimou uma mortalidade de cerca de 38% na população adulta, sugerindo que a frequência e a taxa de mortalidade do choque séptico se situam entre 8,3% a 10,4% e 37,3%, respetivamente, na Europa e América do Norte combinadas. Esta revisão observou um elevado nível de heterogeneidade nos estudos, decorrente da variabilidade na definição e na aplicação dos critérios de diagnóstico, bem como das diferenças no tratamento e cuidados entre países e serviços. A corroborar a heterogeneidade, uma revisão sistemática realizada em 2020 encontrou taxas variáveis de mortalidade entre regiões, com mortalidade aos 30 dias por choque séptico na América de 33,7% (IC 95% 31,5-35,9), na Europa de 32,5% (IC 95% 31,7-33,3) e na Austrália e 26,4% (IC 95% 18,1 - 34,6).

Em Portugal, os especialistas referem não existir dados fidedignos atuais sobre este problema. Dados do estudo SACiUCI estimam que 22% das admissões em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) ocorrem em doentes com sépsis adquirida na comunidade. O estudo nacional de 2014 INFAUCI, realizado em 14 UCI, mostrou que quase metade das admissões nos serviços de Medicina Intensiva, em pessoas com idade média de 63 anos, foram motivadas por quadros de infeção e que cerca de 50% se apresentou com choque séptico, sendo a mortalidade nestes casos de 48,8%.

De acordo com o projeto “Via Verde da Sépsis”, da Direção Geral da Saúde (DGS), a mortalidade por choque séptico atinge os 51%. Apesar dos avanços clínicos, a sépsis representa um grave problema de saúde pública, que pode ser comparável ao acidente vascular cerebral (AVC) e ao enfarte agudo do miocárdio.

O choque séptico é a expressão mais grave da sépsis, tendo um prognóstico reservado. No choque séptico pode ocorrer falência aguda de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, rins e fígado, devido a anomalias graves de circulação e/ou metabolismo celular. Esta situação revela-se por hipotensão persistente (definida como a necessidade de vasopressores para manter uma pressão arterial média \geq 65 mm Hg) e um nível sérico de lactato superior a 18 mg/dL [2 mmol/L], a despeito da reposição volêmica adequada.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O medicamento argipressina é composto por uma substância ativa produzida artificialmente, equivalente à hormona natural vasopressina, ou seja, é um seu análogo. A argipressina é proposta na forma farmacêutica de concentrado para solução para perfusão, na dosagem 20 U.I./ml, para o tratamento da hipotensão refratária às catecolaminas, em doentes com choque séptico, com mais de 18 anos de idade.

A vasopressina ou hormona antidiurética, a nível renal, aumenta a permeabilidade das células dos túbulos renais à água, aumentando assim a sua reabsorção. Aumentando a concentração de sais na urina, diminuiu o seu volume. A vasopressina também promove a vasoconstrição arteriolar, aumentando a resistência periférica e conseqüentemente a pressão arterial. Em situações normais, a concentração de vasopressina circulante está abaixo do nível necessário para promover o efeito vasoconstritor.

No tratamento de estados agudos de hipotensão resultantes da hipoperfusão refratária à terapêutica antibiótica e de reposição adequada da volémia, podem ser usados um conjunto de vasopressores: noradrenalina, vasopressina, terlipressina, adrenalina, dopamina, dobutamina. Na prática clínica ocorreu uma mudança de paradigma, e nesta população a maioria dos especialistas prefere evitar a dopamina e favorecer a utilização da noradrenalina (NA) como o agente de primeira escolha, apesar da qualidade da evidência ser moderada.

A argipressina (0.03 U/min) surge como indicação de segunda linha, em adição à noradrenalina para obtenção da Pressão Arterial Média (PAM) pretendida e subsequente redução da dose de NA. Não é recomendada como substituto de um vasopressor de primeira linha, alfa 1 adrenérgico. Sendo um

vasoconstritor puro, pode diminuir o volume sistólico e o débito cardíaco, o que tem de ser tido em atenção nos doentes com patologia cardíaca.

Os vasopressores podem causar hipotensão e hipertensão com risco de vida, disritmias, isquemia miocárdica e isquemia local grave dos tecidos. Assim, a escolha inicial de um vasopressor deve ser individualizada e determinada por fatores adicionais, incluindo a presença de condições coexistentes que contribuem para o choque (por exemplo, insuficiência cardíaca), arritmias, isquemia de órgão ou disponibilidade do agente. Em doentes com taquicardia significativa (por exemplo, fibrilhação auricular rápida, taquicardia sinusal > 160 / minuto), os agentes que não apresentam efeitos beta adrenérgicos, como a argipressina, poderão ser preferidos.

A utilização isolada de argipressina parece ser reduzida. Num estudo de coorte retrospectivo que decorreu em 532 hospitais, envolvendo 584.421 doentes com choque séptico, 100.923 (17,2%) receberam argipressina. Um total de 6,1% dos doentes que receberam argipressina receberam o fármaco isolado e 93,9% receberam-no em combinação com outros vasopressores. Aproximadamente um quinto dos doentes com choque séptico recebeu argipressina, mas raramente como único vasopressor.

Uma revisão da Cochrane, que incluiu oito ensaios clínicos randomizados, com um total de 192 indivíduos, em diferentes configurações de comparação, concluiu que não há evidência que suporte que um determinado vasopressor seja superior a outros.

A argipressina é um fármaco aprovado pela FDA, desde agosto de 2020, em solução de 20U/ml, para administração endovenosa, com a indicação “Vasopressin injection is indicated to increase blood pressure in adults with vasodilatory shock who remain hypotensive despite fluids and catecholamines”, apesar de no portal clinicaltrials.gov se encontrar apenas um estudo de intervenção no choque séptico.

A argipressina está autorizada em 22 países e não autorizada em 8 países da UE. Nalguns, entre os quais a Irlanda, a Alemanha, a Dinamarca, Espanha, Bélgica, França, Luxemburgo e Noruega, de acordo com as indicações das autoridades nacionais daqueles países, o seu uso é reservado para o tratamento de "resgate" em doentes com mais de 18 anos que não conseguem alcançar uma resposta de pressão arterial média adequada com catecolaminas. Noutros, como por exemplo, o Reino Unido, a sua indicação é para uso nas pessoas com diabetes insipida quando não de origem nefrogénica, e para o

controlo da hemorragia de varizes esofágicas. No registo europeu de ensaios clínicos não se encontra nenhum estudo de intervenção com argipressina para a indicação de choque séptico refractário às catecolaminas.

A desmopressina é um medicamento sintético análogo da vasopressina, utilizado no tratamento de diabetes insípida central, no teste de capacidade de concentração renal, na enurese noturna primária (ENP) em crianças com idade igual ou superior a 5 anos e na nictúria associada a esclerose múltipla.

A terlipressina está indicada no tratamento de urgência das hemorragias digestivas por rotura das varizes esofágicas, tratando-se de um tratamento específico, e no tratamento de urgência do Síndrome Hepato-Renal de tipo 1, definida segundo as características do CIA (Club Internacional de Ascite). No entanto, também é usada no choque séptico para o tratamento da hipotensão refratária às catecolaminas .

Em conclusão, os agentes vasopressores endovenosos, classe a que pertence a argipressina, são úteis no choque séptico, em doentes com situações de hipoperfusão refratária à terapêutica antibiótica e de reposição adequada da volémia. O uso de argipressina em segunda linha poderá estar indicado em doentes com hipotensão refratária ao tratamento com catecolaminas, para obtenção da meta da PAM, estabilização do doente e subsequente redução da dose de noradrenalina. O uso de argipressina é marginal e o seu uso parece não se associar a melhoria do prognóstico dos doentes com choque séptico.

A utilização da argipressina está limitada ao tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade, com duração de tratamento de acordo com o definido no RCM. O horizonte temporal que permite avaliar causas e consequências é inferior a um ano.

Em Portugal não existem dados nacionais sobre a incidência do choque séptico. A nível internacional a incidência varia amplamente. Em Espanha, num estudo prospetivo envolvendo três hospitais de Madrid, em 2003 foi determinada uma incidência de choque séptico de 31 casos por 100.000 habitantes. No registo espanhol de alta hospitalar, e num período de seis anos (2006-2011), a incidência de sépsis severa foi de 86,97 casos por 100.000 habitantes, tendo ocorrido um aumento da incidência ao longo dos anos. Num estudo realizado na Alemanha entre 2007 e 2013, usando uma base de dados nacional,

a incidência do choque séptico em 2013 foi estimada em 40 casos por 100.000 habitantes. Num estudo retrospectivo realizado em França, com recurso à base de dados hospitalar no período entre 2010 e 2015, a incidência de choque séptico foi de 171 casos para 100.000 pessoas. Assim, estima-se que a incidência de choque séptico em Portugal poder-se-á situar entre os 31 e os 171 casos por 100.000 pessoas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de argipressina.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com hipotensão refratária às catecolaminas, no contexto de choque séptico	Argipressina	Terlipressina

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medida de resultados*) definidos encontram-se na Tabela 3. Classificaram-se estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade global	9	Crítica
Enfarte do miocárdio	8	Crítica
Isquemia mesentérica	7	Crítica
Isquemia das extremidades	7	Crítica
Taquidisritmias	7	Crítica
Falência renal	8	Crítica
Hospitalização em UCI	6	Importante
Uso de corticosteroides	6	Importante
Níveis de biomarcadores	6	Importante
Efeitos adversos	5	Importante
Efeitos adversos graves	7	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Foram submetidos dois estudos (VASST e VANISH).

O estudo VASST foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 27 centros do Canadá, Austrália, e EUA, que incluiu 802 doentes com 16 ou mais anos, que apresentavam choque séptico resistente a fluidos e a noradrenalina em baixa dose, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem vasopressina na dose de 0,01 a 0,03 U por minuto (n= 406), ou noradrenalina numa dose entre 5 e 15 mcg por minuto, a avaliou a mortalidade global 28 dias após a aleatorização. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar choque séptico que era resistente a fluidos (definido

como ausência de resposta a 500 cc de soro fisiológico ou necessidade de vasopressores), e a baixa dose de noradrenalina (mínimo 5 mcg por minuto). O estudo não mostrou diferenças na mortalidade global avaliada aos 28 dias (risco relativo 0,90; IC95% 0,75 a 1,08), ou a 90 dias (risco relativo 0,88; IC95% 0,76 a 1,03), no tempo livre de disfunção de qualquer órgão ($p= 0,14$), no tempo livre do uso de corticosteroides ($p= 0,33$), ou no tempo de permanência na UCI (0,14) ou no hospital (0,23).

O estudo VANISH foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 18 centros do Reino Unido, que incluiu 409 doentes com 16 ou mais anos, que apresentavam sépsis com necessidade de vasopressores apesar de ressuscitação com fluídos intravenosos adequada (avaliada por exame clínico, pressão venosa central, e saturação de oxigénio). Foram excluídos os doentes que tivessem recebido previamente vasopressores durante a permanência na UCI. Esta população não coincide com a população de interesse (hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico).

Assim, não foi submetido nenhum estudo que permitisse a comparação de argipressina com terlipressina na população de interesse.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de argipressina foi analisado para cada medida de resultado.

Contudo, como não foi submetido nenhum estudo que permitisse a comparação de argipressina com terlipressina na população de interesse, não foi possível comparar o efeito do tratamento entre argipressina e terlipressina, em doentes adultos com hipotensão refratária às catecolaminas, no contexto de choque séptico, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de argipressina em comparação com terlipressina, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

7. Qualidade da evidência submetida

Consideraram-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Contudo, não foi submetido nenhum estudo que permitisse a comparação de argipressina com terlipressina na população de interesse.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se o benefício adicional de argipressina para o tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de argipressina, numa única população (doentes adultos com hipotensão refratária às catecolaminas, no contexto de choque séptico), em que a intervenção era argipressina, e o comparador era terlipressina.

Foram submetidos dois estudos (VASST e VANISH).

O estudo VASST foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 27 centros do Canadá, Austrália, e EUA, que incluiu 802 doentes com 16 ou mais anos, que apresentavam choque séptico resistente a fluidos e a noradrenalina em baixa dose, que foram aleatorizados numa relação de 1:1 para receberem vasopressina na dose de 0,01 a 0,03 U por minuto (n= 406), ou noradrenalina numa dose entre 5 e 15 mcg por minuto, a avaliou a mortalidade global 28 dias após a aleatorização. Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar choque séptico que era resistente a fluidos (definido como ausência de resposta a 500 cc de soro fisiológico ou necessidade de vasopressores), e a baixa dose de noradrenalina (mínimo 5 mcg por minuto). O estudo não mostrou diferenças na mortalidade global avaliada aos 28 dias (risco relativo 0,90; IC95% 0,75 a 1,08), ou aos 90 dias (risco relativo 0,88; IC95% 0,76 a 1,03), nem no tempo livre de disfunção de qualquer órgão (p= 0,14), tempo livre do uso de corticosteroides (p= 0,33), ou tempo de permanência na UCI (p= 0,14) ou no hospital (p= 0,23).

O estudo VANISH foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 18 centros do Reino Unido, que incluiu 409 doentes com 16 ou mais anos, que apresentavam sépsis com necessidade de vasopressores apesar de ressuscitação com fluídos intravenosos adequada (avaliada por exame clínico, pressão venosa central, e saturação de oxigénio). Foram excluídos os doentes que tivessem recebido previamente vasopressores durante a permanência na UCI. Esta população não coincide com a população de interesse (choque séptico com hipotensão refratária às catecolaminas).

De salientar, não foi submetido nenhum estudo que permitisse a comparação de argipressina com terlipressina na população de interesse, pelo que não foi possível comparar argipressina com

terlipressina em doentes adultos com hipotensão refratária às catecolaminas, no contexto de choque séptico. Assim, não foi demonstrado benefício adicional de argipressina em comparação com terlipressina em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Ouviram-se os especialistas médicos que informaram que o choque séptico com hipotensão refratária às catecolaminas é uma situação de elevada mortalidade, e que representa uma necessidade médica não satisfeita. Discutiu-se a evidência disponível sobre argipressina e concluiu que embora a avaliação de benefício de argipressina esteja associado a elevado grau de incerteza, a argipressina representa uma alternativa adicional que pode ser útil no tratamento da indicação de interesse, num contexto em que as opções são limitadas.

9. Valor terapêutico acrescentado

Avaliou-se o benefício adicional de argipressina para o tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de argipressina em relação a terlipressina. Contudo, o INFARMED, I.P. ficou convencido do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do art. 25.º, n.º99, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa terapêutica considerada na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Empressin (Argipressina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Avaliou-se o benefício adicional de argipressina para o tratamento de hipotensão refratária às catecolaminas após choque séptico em doentes com mais de 18 anos de idade.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional de argipressina em relação a terlipressina. Contudo, o INFARMED, I.P. ficou convencido do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento nesta população, ao abrigo do artigo 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

Não foi submetido nenhum estudo que permitisse a comparação de argipressina com terlipressina na população de interesse, pelo que não foi possível comparar argipressina com terlipressina em doentes adultos com hipotensão refratária às catecolaminas, no contexto de choque séptico.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Relatório Farmacoterapêutico. Argipressina. INFARMED IP. Versão final. 14/06/2022;

Added Value Dossier. EMPRESSIN®. Argipressin 20 U.I./ml concentrate for solution for injection. July 2021