

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

YUVANCI (MACITENTANO + TADALAFIL)

Yuvanci está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

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

12/05/2025

Yuvanci (Macitentano + Tadalafil)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 07/05/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Macitentano + Tadalafil

Nome do medicamento: Yuvanci

Apresentações: - 30 cápsulas doseadas a 10 mg + 20 mg, nº registo: 5890603;

- 30 cápsulas doseadas a 10 mg + 40 mg, nº registo: 5890611.

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Yuvanci é indicado como terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática e da HAP associada a doença do tecido conjuntivo em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Yuvanci (Macitentano + Tadalafil) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

Face aos comparadores macitentano e tadalafil (tomados concomitantemente) o medicamento o não demonstrou superioridade.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: Financiamento restrito às seguintes etiologias: Hipertensão arterial pulmonar idiopática e hipertensão arterial pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Yuvanci (macitentano + tadalafil) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços, 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. Avaliação e comentários à evidência submetida

O medicamento em avaliação é uma associação de dose fixa cuja indicação terapêutica é para substituição dos monocomponentes em doentes que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

Os componentes isolados desta associação são o Macitentano e Tadalafil e estão financiados nas seguintes indicações:

Tadalafil tem financiamento desde 28/03/2013 na indicação *Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e na hipertensão arterial pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.*

Macitentano tem financiamento desde 26/02/2015 na indicação *em monoterapia ou em combinação, está indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II e III da OMS. Foi comprovada a sua eficácia em doentes com HAP, incluindo HAP idiopática e hereditária, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, e HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida.*

A posologia recomendada de Macitentano é de 10 mg (1 comprimido) uma vez por dia, não sendo necessário qualquer ajuste de dose em populações especiais (como idosos ou indivíduos com compromisso hepático ou renal). Não existem dados disponíveis sobre segurança e eficácia na

população pediátrica, pelo que a indicação aprovada e financiada se limita à população adulta. Neste medicamento, apenas se encontra aprovada e financiada a dosagem de 10 mg.

Para Tadalafil, apenas se encontra aprovada e financiada a dosagem de 20 mg, sendo que a posologia recomendada em RCM para a população adulta é de 40 mg (2x20 mg) tomado uma vez por dia. A dosagem de 20 mg é apropriada para doentes com idade ≥ 2 anos com peso < 40 kg, que se enquadra numa população não financiada e cuja indicação da associação agora em avaliação também não compreende. A dosagem de 20 mg é igualmente apropriada em casos onde exista compromisso renal e hepático, onde se recomenda que a dose inicial seja mais baixa do que para a população sem estas questões, sendo que pode ser mantida ou aumentada com base na eficácia e tolerabilidade de cada indivíduo.

Deste modo, a dosagem 10 mg + 40 mg corresponde à posologia mais provável de gestão desta condição enquanto que a dosagem mais baixa (10 mg + 20 mg) só será útil em doentes previamente tratados com macitentano 10 mg + tadalafil 20 mg em comprimidos separados sem que haja potencial para se aumentar a dose de tadalafil.

A biodisponibilidade do macitentano e do tadalafil administrados sob a forma de Yuvanci foi comparável à de macitentano 10 mg e de tadalafil 40 mg coadministrados separadamente; a bioequivalência foi estabelecida após a administração de uma dose única em indivíduos saudáveis. A bioequivalência de Yuvanci (10 mg de macitentano / 20 mg de tadalafil) foi também estabelecida em relação aos componentes individuais, 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil.

Avaliação da pertinência clínica

Após o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar, é importante a estratificação do risco basal destes doentes. Esta avaliação feita em geral com parâmetros clínicos, ecocardiográficos, biomarcadores analíticos, provas funcionais respiratórias, hemodinâmica e ressonância magnética cardíaca (num total de cerca de 11 variáveis) determina a existência de 3 níveis de risco onde é possível enquadrar do doente: risco baixo, risco intermédio e risco alto. Estes níveis de risco constituem determinantes de prognóstico, dado que a mortalidade no período de 1 ano será variável de acordo com o risco: $< 5\%$ (risco baixo); $5\% - 20\%$ (risco intermédio); $> 20\%$ (risco alto). Contudo os fatores individuais mais importantes de prognóstico são a classe funcional da OMS (estadio I, II, III, IV), a prova de marcha (6

minutos) e avaliação do BNP/NT-proBNP. Os doentes em classe funcional III têm geralmente um risco de morte > a 10% ao ano e os da classe IV têm habitualmente uma mortalidade a 1 ano > 20%.

As faixas etárias atingidas são variáveis de acordo com a etiologia: a doença afeta sobretudo populações adultas jovens (no caso da HAP idiopática e na HAP causada por cardiopatia congénita e hereditária) ou espectro etário mais diversificado (doenças do tecido conjuntivo).

O diagnóstico e tratamento desta doença, de elevada mortalidade, deve ser feito em centros de referência, identificados a nível nacional. A introdução de fármacos como os antagonistas da endotelina iniciou um percurso que tem vindo a aumentar a esperança e qualidade de vida dos doentes com HAP.

A terapêutica farmacológica constitui, portanto, um elemento essencial no tratamento destes doentes. Os ensaios para os fármacos dirigidos à HAP foram efetuados com valores de pressão arterial pulmonar de ≥ 25 mmHg e de resistência periférica de 3 WU. (Uma revisão mais recente dos critérios de diagnóstico da HAP sugere uma modificação para considerar a existência de HAP a partir de pressão arterial pulmonar de 20 mmHg e resistência periférica de 2 WU, o que significa que não existe evidência para doentes com valores de HAP entre 20 e 25 mmHg).

O principal problema da HAP é provocar o aparecimento de insuficiência cardíaca direita, que em estadio III e IV tem extrema gravidade. No tratamento da IC direita, a maioria dos medicamentos eficazes e aprovados para a insuficiência cardíaca esquerda (disfunção sistólica e/ou diastólica) ventricular esquerda é ineficaz ou até potencialmente deletéria.

Neste contexto, o tratamento farmacológico pode envolver fármacos como diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia, além das terapêuticas dirigidas.

Nas terapêuticas dirigidas, as classes com interesse são as seguintes: antagonistas dos canais de cálcio, antagonistas dos recetores da endotelina, inibidores da fosfodiesterase 5, análogos orais das prostaciclina, agonistas dos recetores das prostaciclina, estimuladores da guanilato ciclase, análogos inalados das prostaciclina e análogos das prostaciclina de administração parentérica.

O esquema geral do tratamento da HAP atualmente preconizado pela ESC pode ser visualizado na figura abaixo (ESC, 2022).

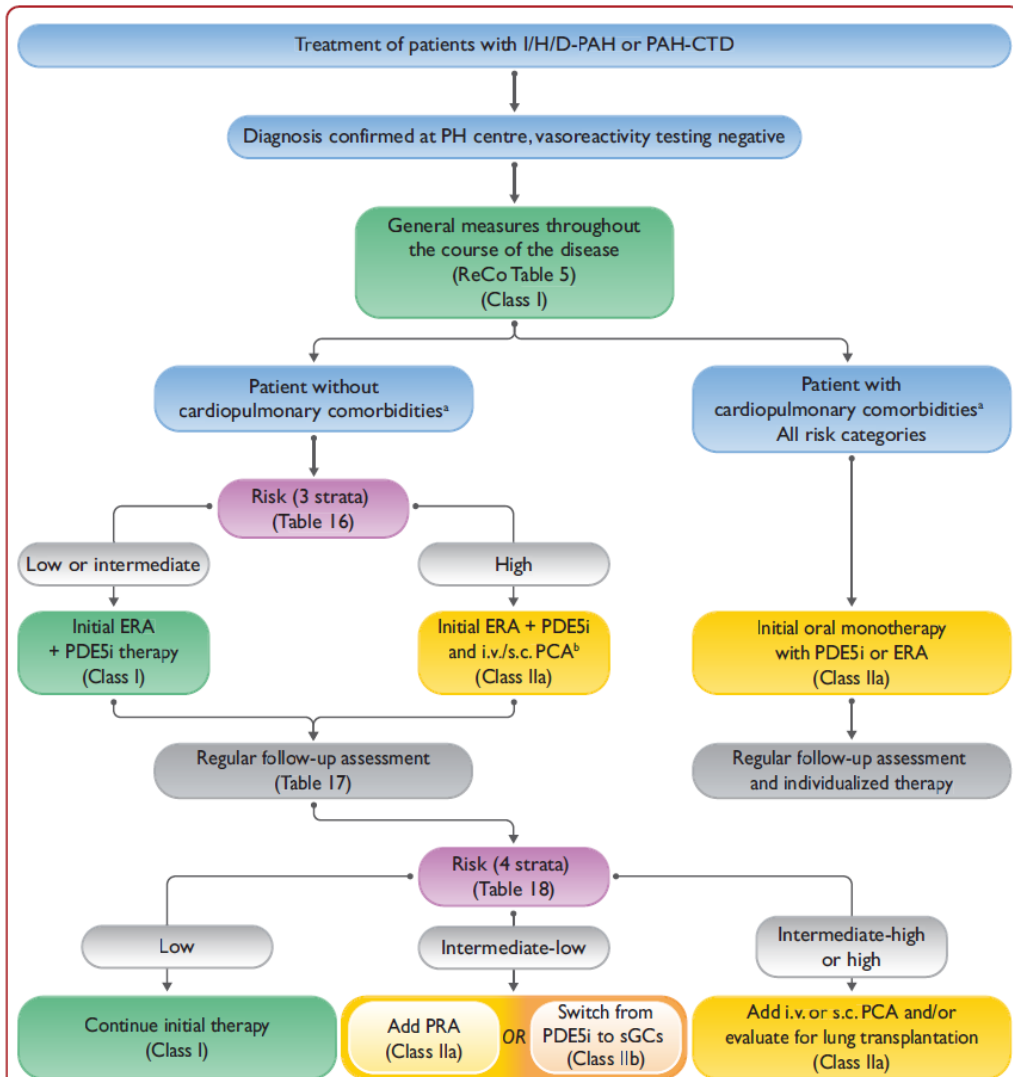


Figura 1 - Guidelines para tratamento de HAP (2022)

Com base no resultado de diversos estudos (incluindo de *follow-up*), atualmente privilegia-se e recomenda-se, na primeira linha para doentes com HAP sem co-morbilidades cardiopulmonares associadas, a terapêutica dupla com um antagonista da endotelina associada a inibidor da fosfodiasterase 5. Se o doente tiver co-morbilidades pulmonares associadas a terapêutica de primeira linha privilegiar-se-á a monoterapia com antagonista da endotelina ou com inibidor da fosfodiasterase 5, podendo vir a ser individualizada com associação dupla se clinicamente justificado.

Assim, para efeitos das indicações aprovadas para estes fármacos (macitentan e tadalafil), os doentes na classe II estarão no risco baixo, uma parte dos doentes na classe III estará no risco intermédio e uma parte dos doentes na classe III estará no risco alto.

Pelo exposto verifica-se que um número significativo de doentes nas classes funcionais II e III da OMS fará tratamento de primeira linha com terapêutica dupla com um antagonista da endotelina associada a inibidor da fosfodiesterase 5.

Desta forma, poderá haver interesse e conveniência para os doentes o financiamento da associação fixa em avaliação, dado que pode vir ao encontro de uma necessidade clínica identificada – a de fazer terapêutica dupla em primeira linha para muitos doentes, permitindo uma diminuição de tomas em doentes polimedicados e de óbvio risco clínico. O facto dos doentes para fazerem a associação fixa necessitarem de estarem previamente sob terapêutica com os monocomponentes não retira a propriedade de ser uma primeira linha.

Deve notar-se, contudo, o seguinte:

A indicação aprovada de Yuvanci é para a terapêutica de substituição no tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

Como i) a indicação do macitentano especifica na seção 4.1. que a eficácia está demonstrada para as etiologias “idiopática e hereditária” e “associada a doenças do tecido conjuntivo” bem como “associada a cardiopatia congénita simples corrigida”; ii) a indicação do tadalafil especifica na seção 4.1. que a eficácia está demonstrada para as etiologias “idiopática” e “associada a doença do tecido conjuntivo”; iii) será de concluir, presentemente, para a associação fixa macitentano + tadalafil, as indicações a considerar no âmbito da HAP serão a HAP idiopática e a HAP associada a doença do tecido conjuntivo. De resto, estas duas etiologias são claramente as mais incidentes e prevalentes relativamente às indicações hereditária e congénita.

Relativamente à dosagem, o RCM do Yuvanci refere:

“A dose recomendada de Yuvanci é de um comprimido de 10 mg/40 mg ou 10mg/20 mg tomado por via oral, uma vez por dia.

- Em doentes atualmente tratados com 10 mg de macitentano e 40 mg de tadalafil em comprimidos separados, utilizar o comprimido de Yuvanci 10 mg/40mg.

- Em doentes atualmente tratados com 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil em comprimidos separados, utilizar o comprimido de Yuvanci 10 mg/20 mg. A dose pode ser aumentada para 10/40 mg uma vez por dia, consoante a tolerabilidade.”

Nesta perspetiva, o não financiamento da dosagem de 10/20 mg (20 mg de tadalafil) pode excluir doentes que não toleram a dose de 40 mg (o que não sendo o mais frequente não será raro, pois há doentes que per si não toleram a dose de 40 mg, a que acresce que em doentes com vasoreatividade é fundamental fazer também antagonistas do cálcio, o que do ponto de vista farmacodinâmico e clínico propicia o aumento de não tolerabilidade da dose de 40 mg.

Em conclusão, admite-se que por conveniência posológica, existir interesse clínico na associação fixa para diminuir o número de tomas destes doentes, não existindo demonstração de superioridade da associação fixa sobre a toma conjunta individualizada de ambos os monocomponentes.

2. Valor Terapêutico Acrescentado

O medicamento Yuvanci (Macitentano + Tadalafil) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

Face aos comparadores macitentano e tadalafil (tomados concomitantemente) o medicamento não demonstrou superioridade.

Considerando as indicações financiadas nos monocomponentes, as indicações a financiar em Yuvanci são a HAP idiopática e a HAP associada a doença do tecido conjuntivo.

3. Avaliação Económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Yuvanci (macitentano + tadalafil) 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.

4. Conclusões

O medicamento Yuvanci (Macitentano + Tadalafil) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

Face aos comparadores macitentano e tadalafil (tomados concomitantemente) o medicamento o não demonstrou superioridade.

Considerando as indicações financiadas nos monocomponentes, as indicações a financiar em Yuvanci são *terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) idiopática e da HAP associada a doença do tecido conjuntivo em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.*

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.

5. Referências bibliográficas

RCM Yuvanci. Resumo das características do medicamento. Yuvanci.

EPAR. Assessment report: Yuvanci.procedure No. EMEA/H/C/005001/0000. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/332056/2024. 25 July 2024.

RCM Opsumit. Resumo das características do medicamento. Opsumit.

RCM Adcirca. Resumo das características do medicamento. Adcirca.

Humbert M. et al, ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., European Heart Journal, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>