

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Maio de 2021

Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprosta

2021 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

Quadros

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.....	Erro!
Indicador não definido.	
Quadro 2. Classes funcionais da HAP	11
Quadro 3. Medicamentos para HAP disponíveis no Brasil	Erro! Indicador não definido. 7
Quadro 4. Ficha com descrição técnica da tecnologia	Erro! Indicador não definido. 9
Quadro 5. Estratégia de busca realizada no Embase.....	23
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante	28
Quadro 7. Avaliação das Revisões Sistemáticas pelo AMSTAR-2	29
Quadro 8. Avaliação da certeza da evidência pelo Sistema GRADE.....	31
Quadro 9. Características da avaliação econômica.....	32
Quadro 10. Valores de Utilidade – Estudo GRIPHON	36
Quadro 11. Valores de utilidade por via de administração	36
Quadro 12. Eventos de morbidade – Estudo GRIPHON.....	37
Quadro 13. Valores do Selexipague utilizados no modelo de ACU pelo demandante	38
Quadro 14. Proporção de pacientes por perfil de doses de selexipague	40
Quadro 15. Custo do primeiro ciclo do modelo com selexipague -3 meses.....	41
Quadro 16. Valores dos medicamentos por comprimido para o modelo	42
Quadro 17. <i>Razão de custo efetividade incremental (RCEI) de Selexipague versus Iloprostá do ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE</i>	42
Quadro 18. Projeção da população elegível 2021 – 2025.....	48
Quadro 19. Custos Anuais com tratamento	48
Quadro 20. Impacto Orçamentário	48
Quadro 21. Impacto orçamentário do cenário alternativo –isento de impostos.....	49
Quadro 22. Impacto orçamentário - cenário de maior difusão.....	51
Quadro 23: Medicamentos potenciais para o tratamento adultos com HAP, Grupo I e CF-III.....	53

Tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demandante.	22
Tabela 2. Estratégia de busca realizada pelo demandante	Erro! Indicador não definido.
Tabela 3. Estudos incluídos na revisão da literatura conduzida pelo demandante.....	25

Tabela 4. Estudos incluídos na revisão da literatura pelo demandante	27
---	----

Figuras

Figura 1. Fluxograma de busca de tratamento da HAP.	16
Figura 2. Fluxograma da busca de evidências para o Selexipague conduzida pelo demandante.....	24
Figura 3. Avaliação do risco de viés do estudo GRIPHON.....	30
Figura 4. Estrutura do Modelo.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 5. Fluxo de Tratamento.....	34
Figura 6. Curvas de sobrevida –Estudo GRIPHON.....	38
Figura 7. Exemplo de titulação de dose com Selexipague.....	39
Figura 8. Gráfico de tornado da Análise de Sensibilidade Determinística	43
Figura 9. Plano de custo-efetividade	44
Figura 10. Curva de Aceitabilidade	Erro! Indicador não definido.
Figura 11. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística alternativa.....	45

Nenhuma entrada de índice de ilustrações foi encontrada.

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	6
2. CONFLITO DE INTERESSE.....	6
3. RESUMO EXECUTIVO.....	7
4. INTRODUÇÃO	9
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	9
4.2 Diagnóstico	10
4.3 Prognóstico e Mortalidade	11
4.4 Carga da Doença	12
4.3 Tratamento recomendado.....	14
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	31
7.1 Avaliação econômica	31
7.2 Impacto orçamentário	45
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	50
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	50
10. IMPLEMENTAÇÃO	52
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	53
13. REFERÊNCIAS.....	55

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 09/11/2020 pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de selexipague para tratamento de pacientes adultos com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP – grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e /ou PDE5i, como alternativa ao iloprosta, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Selexipague (Upravi®)

Indicação: Hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica

Contexto: A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara, grave, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares, pertencente a um grupo de distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP). A incidência anual da HAP varia entre 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes, enquanto a prevalência estimada é de 10,6 a 16 casos/milhão de habitantes. A HAP é uma condição progressiva com prognóstico ruim, que pode levar rapidamente à incapacidade e morte prematura. Devido a sua baixa incidência é uma doença classificada como doença rara. Para o tratamento da HAP utiliza-se associação de terapias específicas e a combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação. O PCDT de HAP contempla para tratamento 5 medicamentos aprovados pela ANVISA, que incluem antagonistas do receptor de endotelina (ERA) (ambrisentana e bosentana); inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (sildenafil) e atuantes na via da prostaciclina (PGI₂), que são os análogos da PGI₂ (iloprost). O iloprost é um medicamento administrado por via inalatória de 6 a 9 vezes por dia. Selexipague é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, duas vezes ao dia, proporcionando ao paciente maior facilidade de administração e comodidade posológica indicado para o tratamento de longo prazo da HAP. A indicação de incorporação é tratamento com selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprost.

Pergunta: O uso de selexipague é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes com HAP em pacientes com hipertensão arterial pulmonar quando comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de selexipague em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes adultos com HAP. No total, dez estudos foram incluídos pelo demandante (1 ECR, com 4 análises *post-hoc* e 5 revisões sistemáticas com meta-análise). Na avaliação crítica foi excluída uma metanálise totalizando 9 estudos. A evidência principal de selexipague é o ECR Fase III GRIPHON, em que pacientes foram randomizados para receber selexipague ou placebo em adição a terapia de base (80% já usavam ERA e/ou PDE5i). O risco do desfecho primário composto de morte, progressão da doença ou de uma complicação relacionada a HAP foi significativamente menor entre os pacientes que receberam selexipague do que entre os que receberam placebo (41,6% dos pacientes no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipague [HR no grupo selexipague em comparação ao grupo placebo: 0,60; IC99% 0,46-0,78; p 0,60; p<0,001]). Em relação aos eventos adversos, 41 pacientes (7,1%) no grupo placebo e 82 pacientes (14,3%) no grupo selexipague descontinuaram o regime do estudo por evento adverso. Os principais eventos para o selexipague foram dor de cabeça (em 3,3% dos pacientes), diarreia (em 2,3%), e náusea (em 1,7%). Na semana 26, a proporção de pacientes sem piora ou melhora na classe funcional entre os grupos selexipague e placebo não foram significativas (74,9% e 77,8%, respectivamente; OR, 1,16; 99% IC, 0,81 a 1,66; P=0,28). As metanálises incluídas foram de análises indiretas entre o selexipague e iloprost com resultados muito frágeis devido principalmente a grande heterogeneidade de participantes nos estudos, regimes de tratamento e desfechos.

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de custo-utilidade pelo demandante onde foi utilizada uma abordagem simples e direta para comparar selexipague com iloprost em pacientes com HAP grupo I e classe funcional III. A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de Markov para projetar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) entre selexipague comparado a iloprost. Foi utilizado como desfecho clínico a diferença em utilidade, considerando a via de administração dos medicamentos (oral vs inalatória). O resultado da razão de custo efetividade incremental (RCEI) do caso base, considerando a terapia combinada e o cenário onerado, foi de R\$320.721,97.

Análise de Impacto Orçamentário: A incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 67,9 milhões em 5 anos se a taxa de difusão for até 70%. Caso fosse considerado o cenário de desoneração do selexipague, o impacto orçamentário incremental em 5 anos seria de R\$11,9 milhões. Em um cenário mais agressivo elaborado internamente chegando a uma difusão de 95% em 5 anos o impacto incremental chegaria a R\$ 72,5 milhões.

Recomendações de outras agências de ATS: O selexipague foi aprovado internacionalmente por 5 agências (Canadá, França, Escócia, Alemanha e Inglaterra) que emitiram pareceres positivos para sua utilização. Não há avaliação disponível pelo NICE até o presente.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas no horizonte 3 tecnologias potenciais para o tratamento da HAP – Grupo I, tais como: ralinepague, riociguate e sotatercepte. Entretanto, nenhuma destas possui registro sanitário para essa indicação na Anvisa até o momento. Quanto ao registro no FDA e EMA, apenas riociguate demonstrou possuir.

Considerações finais: Não há na literatura evidências diretas que comparem selexipague com iloprosta em monoterapia ou terapia combinada com ERA e/ou PDE5i. O estudo GRIPHON não apresentou análise completa de subgrupos de pacientes em terapia combinada e por classe funcional que mostre a real eficácia nos pacientes classe funcional III. As evidências apresentadas demonstram que os resultados clínicos de selexipague em relação ao placebo reduzem a morbimortalidade da doença. Essa evidência em relação ao iloprosta fica inferida indiretamente como equivalente por serem da mesma classe de medicamentos.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, realizada no dia 06 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de selexipague para tratamento de pacientes adultos com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP -grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprosta no SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara, grave, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares. Estas alterações resultam em aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP), levando à insuficiência cardíaca direita e morte prematura (1). A HAP pertence a um grupo de distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP). Os critérios para a definição da doença tiveram uma mudança recentemente no último simpósio internacional de HAP, que define a hipertensão arterial pulmonar como aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) >20 mmHg, em repouso, pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e RVP > 3 unidades Wood (UW) (1,2,3).

A HAP é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer associada tanto a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco (1). Na classificação atual existem 5 grupos diferentes de HP, definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e cada grupo apresenta características fisiológicas, anatomopatológicas e perfil hemodinâmico diferentes e, portanto, o tratamento e manejo do paciente são personalizados, baseados nas causas da doença (4): Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar; Grupo 2: HP decorrente de doenças do coração esquerdo; Grupo 3: HP decorrente de hipóxia ou doença que acomete o parênquima pulmonar relevante; Grupo 4: HP tromboembólica crônica (HPTEC); Grupo 5: HP em decorrência de mecanismos multifatoriais e/ou pouco esclarecidos (1,3)

A HAP (Grupo 1) engloba um conjunto de fatores que podem estar associado a outras doenças de base, ou uso de certas drogas ou toxinas ou inclusive ter um fundo genético, todas elas compartilham características fisiopatológicas e hemodinâmicas (acometimento pré-capilar). Neste grupo então estão a HAP idiopática (HAPI), hereditária (HAPH), HAP associada a drogas ou toxinas e HAP associada a outras doenças como: doenças do tecido conectivo, infecções por HIV ou esquistossomose, hipertensão portal, doenças cardíacas congênitas, entre outras (1,3).

A HAP acomete principalmente mulheres com uma incidência anual da doença que varia entre 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes, enquanto a prevalência estimada é de 10,6 a 16 casos/ milhão de habitantes o que a enquadra na definição de doença rara da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (5). As estimativas de incidência e prevalência disponíveis têm alta probabilidade de estarem subestimadas por serem obtidos de centros clínicos e registros especializados de tratamento, uma vez que excluem os indivíduos ainda não diagnosticados, ou com diagnóstico incorreto (6).

No Brasil, ainda não existe um registro amplo de pacientes que permita conhecer a epidemiologia local da doença. O registro do maior centro de referência em HP no país mostra que a distribuição de diagnósticos das diversas formas de HAP é muito similar aos demais registros oriundos da Europa e dos Estados Unidos, com exceção à existência de pacientes com HAP associada a esquistossomose, que é uma particularidade do Brasil (7).

A HAP envolve três fatores causais do aumento da RVP que caracteriza esta doença: vasoconstrição, remodelação da parede do vaso pulmonar e trombose *in situ* (8). Os mecanismos moleculares envolvidos na HAP sugerem que a disfunção endotelial desempenha um papel fundamental (8). Em condições normais, o tônus vascular na circulação pulmonar é mantido pela estreita interação de vasodilatadores e vasoconstritores. Na HAP, as células endoteliais falham em manter esse equilíbrio (causados por alterações genéticas, uso de medicamentos, infecções e outros), com o consequente prejuízo na produção de vasodilatadores (óxido nítrico [NO], prostaciclina [PGI₂]) e superexpressão de vasoconstritores e proliferadores (endotelina-1 [ET-1], tromboxano- A₂ [TxA₂]). Logo, essas substâncias representam importantes alvos terapêuticos (9). Essas alterações na HAP causam inicialmente uma perda na complacência do vaso, aumento na resistência vascular pulmonar e na pós-carga do ventrículo direito, que levam a insuficiência cardíaca e posteriormente à morte. Os pacientes tornam-se sintomáticos devido a insuficiência do ventrículo direito de superar a pós-carga aumentada e, portanto, o débito cardíaco não pode aumentar o suficiente para corresponder à demanda de oxigênio do corpo (10). Os sintomas da HAP são consequência da queda do volume do débito cardíaco, sendo os mais precoces e frequentes a dispneia ao esforço e fadiga, refletindo a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco ao esforço. À medida que a doença progride, síncope, dor no peito, palpitações e edema periférico geralmente se desenvolvem levando à morte por falência cardíaca (11).

4.2 Diagnóstico

Habitualmente a doença não é reconhecida até que esteja relativamente avançada. A natureza inespecífica dos sintomas associados à HAP indica que o diagnóstico não pode ser feito apenas com base neles. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o grau da HAP dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose e hemoptise-, assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base - manifestações articulares nas doenças do tecido conectivo (12).

O principal exame para rastreamento não-invasivo da HAP é o ecocardiograma transtorácico, que avalia a probabilidade diagnóstica da doença através da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). A suspeita de HP conduz à fase de caracterização, na qual são efetuados exames da função pulmonar e gasometria arterial, cintilografias de ventilação e perfusão, testes de atividade física (teste de distância de caminhada de seis minutos (DC6M) e pico do consumo de oxigênio (VO₂)), cateterismo cardíaco direito, dentre outros. A realização do cateterismo cardíaco direito é

mandatória e essencial para confirmação do diagnóstico, pois através dele é possível avaliar os critérios hemodinâmicos que definem a HAP mencionados anteriormente (PAPm >20 mmHg, POAP ≤ 15 mmHg e RVP > 3 UW) medidos em repouso (1).

Ao ser diagnosticada, a HAP é tipicamente classificada com base na gravidade dos sintomas específicos, usando critérios de classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) ou da OMS (13,14) que em conjunto com outros parâmetros, auxiliam na definição da conduta terapêutica.

Quadro 2: Classes funcionais da HAP.

Classe	Descrição da Classe Funcional	
	NYHA	OMS
I	Sem sintomas com atividade física comum.	Pacientes com HP, mas sem limitação resultante da atividade física. A atividade física comum não causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
II	Ligeira limitação com atividades físicas comuns	Pacientes com HP resultando em leve limitação da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. A atividade física comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
III	Limitação acentuada com atividades físicas comuns	Pacientes com HP resultando em limitação acentuada da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. Menos do que a atividade normal causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
IV	Limitações graves com qualquer atividade/ sintomas mesmo em repouso.	Pacientes com HP com incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e / ou fadiga podem até estar presentes em repouso. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

NYHA: *New York Heart Association*; HP: hipertensão pulmonar; OMS: Organização Mundial de Saúde. Fonte: adaptado de Rubin, 2004 (14). Material do demandante.

4.3 Prognóstico e Mortalidade

A HAP é uma doença sem cura e progressiva, com prognóstico ruim especialmente quando não tratada, podendo levar rapidamente à incapacidade e morte prematura por insuficiência cardíaca. Os resultados do registro do *National Institutes of Health* (NIH) nos Estados Unidos, na década de 90, apontaram uma sobrevida mediana de 2,8 anos após o diagnóstico da HAP para participantes do estudo que não haviam sido tratados com terapia avançada (denominados “sem tratamento”) (15). Apesar da evolução dos últimos anos, a sobrevida dos pacientes com HAP ainda é crítica, podendo ser comparável ou até pior do que alguns tipos de cânceres. Outro ponto importante em relação ao prognóstico é que a sobrevida dos pacientes claramente diminui de acordo com o aumento da Classe Funcional. A HAP é uma doença progressiva, logo a importância de avaliação periódica a cada 3-6 meses. Com a evolução no tratamento e conhecimento da patologia da HAP, ferramentas de estratificação de risco foram desenvolvidas para prever a sobrevida e o prognóstico nestes pacientes. Com base na categoria de risco do paciente (baixo, intermediário e alto), conforme avaliado no registro

COMPERA (16) na Europa, observou-se que a sobrevida na HAP depende muito do *status* clínico do paciente ao diagnóstico e seguimento. Pacientes que apresentaram melhora na categoria de risco, tendo baixado de uma categoria de risco mais alta para uma categoria de baixo risco, apresentaram uma sobrevida mais longa do que pacientes que apresentaram piora e passaram a ter uma categoria de risco mais grave, assim também mostraram que quem se mantém estável em risco intermediário e alto tendem a ter pior prognóstico. Essas relações foram semelhantes em outros dois estudos de registros realizados (17,18).

4.4 Carga da Doença

Pacientes que apresentam o diagnóstico de HAP podem apresentar concomitantemente outras doenças. Em uma análise das características basais dos pacientes do registro REVEAL, foram identificadas doenças associadas como: depressão, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, apneia do sono, doença renal crônica, doenças da tireoide e diabetes, o que faz com que o manejo terapêutico da doença seja mais complexo (19).

Como resultado de sua natureza crônica e alta morbimortalidade (M/M), aliada à alta frequência de comorbidades, a HAP exerce um impacto significativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes e de seus cuidadores. Os pacientes geralmente apresentam mobilidade reduzida, restrições graves às atividades diárias, risco de síncope e queda e também podem sentir ansiedade, depressão e dependência de outras pessoas (20).

Estudos vem sendo conduzidos nessa população e demonstram que um declínio na CF é associado a um maior impacto na vida diária. Os principais dados que abrangem a perspectiva dos pacientes são oriundos de uma pesquisa realizada na Europa, pela *International PAH Patient and Carer Survey* (IPCS) (21), e outra nos Estados Unidos pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (22). Pacientes do estudo do FDA afirmaram que falta de ar e fadiga tiveram impactos significativos em sua capacidade de desempenhar suas funções. Também foram relatados perda de intimidade e diminuição das relações sexuais devido à HAP, principalmente devido à baixa autoestima e pacientes incapazes de se exercer fisicamente (22). Da mesma forma, a IPCS demonstrou que 36%, 78% e 90% dos pacientes com CF II, III e IV, respectivamente, descreveram a HAP como exercendo um impacto muito significativo em suas vidas diárias (21). Mais da metade dos pacientes (55%) relataram sentimentos de isolamento; os outros sentimentos descritos foram frustração (35%), raiva (24%) e baixa autoestima (22%), além de se sentirem incompreendidos (26%) e sem valor (22%) (21).

Um estudo brasileiro observou que a qualidade de vida pode ser um marcador prognóstico da HAP. Pacientes com escore basal do componente físico (PCS) do SF-36 superior a 32 tiveram uma melhor taxa de sobrevida (após pelo menos 36 meses de acompanhamento) do que aqueles com pontuação abaixo de 32 ($p = 0,04$) (23). As medidas da qualidade de vida no *baseline* conseguiram distinguir um subgrupo de alto risco de pacientes com HAP com uma perspectiva de sobrevida ruim. Além disso, a qualidade de vida também pode representar uma meta viável de tratamento,

já que atingir um limite específico pós-tratamento no PCS foi associado a uma melhor sobrevida (23). Esse resultado está consistente com dados provenientes de estudos internacionais (24,25).

Além da carga física e emocional, a HAP também impõe uma carga econômica considerável aos sistemas de saúde. Estudos realizados observaram uma associação positiva entre a gravidade (por meio da CF OMS/ NYHA) e os maiores custos da doença (26,27).

4.5 Desfechos clínicos e evolução do manejo da HAP

Com o avanço na compreensão e manejo da HAP nos últimos 20 anos, mais de 10 medicamentos foram desenvolvidos e aprovados para o tratamento da doença (28).

Os primeiros ensaios clínicos realizados para o tratamento HAP consistiam em um agente único, controlado por placebo, de curta duração, focados em alterações nas medidas de capacidade de exercício (principalmente teste de caminhada de 6 minutos) e compostos por populações relativamente pequenas de pacientes. Nos últimos 5 anos, os ensaios clínicos que testaram novas terapias para HAP ficaram maiores, controlados por placebo, com terapia de *background* e terapia combinada. Além disso, estudos orientados por eventos que examinam o efeito da terapia de combinação sequencial na piora clínica têm demonstrado novos desfechos de eficácia clinicamente relevantes, além de um novo desenho de estudo (28). Ao longo do tempo houve uma mudança do foco principal do tratamento, que deixou de ser as alterações funcionais de curto prazo, medidas pela capacidade de realizar atividade física, para melhoras nos resultados em longo prazo, em termos de desfecho de M/M (29). Esta mudança resultou em novas recomendações das agências regulatórias e da sociedade europeia, que definiram o desfecho de M/M como o mais apropriado para o estudo de eficácia de novos tratamentos.

As recomendações dos procedimentos desde o 4º Simpósio Mundial sobre HAP, realizado em 2008, aconselham incluir a capacidade de exercício apenas como um desfecho secundário em estudos clínicos. Para desfecho primário, é recomendado o uso de um desfecho composto que reflita piora clínica em M/M, incluindo os seguintes componentes (30): (i) internação não eletiva por HAP (ii) progressão da doença, definida como uma redução de 15% da DC6M, confirmada por duas avaliações realizadas em duas semanas, além do agravamento da CF OMS/ NYHAA. Tais recomendações levaram a uma mudança no desenho dos estudos clínicos (30). O estudo que avaliou a eficácia e segurança de selexipague na HAP (GRIPHON) (31) foi conduzido entre 2009 e 2013 e, portanto, já adota as recomendações de incluir medidas compostas de M/M como desfecho primário e DC6M como um dos desfechos secundários. Já os estudos de medicamentos mais antigos, a maioria em monoterapia, como iloprost, ainda foram conduzidos tendo a DC6M como principal desfecho, o que limita a comparação dos resultados. É desafiador a realização de ensaios controlados com desfechos de eventos compostos de longo prazo, pela limitação do número de pacientes para demonstrar os efeitos tratando-se de doença rara onde os pacientes apresentam heterogeneidades na apresentação da doença, gravidade (CFI-IV), progressão e exposição ao tratamento anterior (28).

O tratamento da HAP evoluiu substancialmente nas últimas duas décadas e varia de acordo com a etiologia, CF, parâmetros hemodinâmicos e outros fatores clínicos (32). Atualmente, o objetivo do tratamento consiste em alcançar e manter o status de baixo risco (CF I ou II OMS/ NYHA, DC6M > 380 m, normalização do tamanho e função do ventrículo direito no ecocardiograma, diminuição ou normalização do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e hemodinâmica com pressão atrial direita (PAD) < 8 mm Hg e índice cardíaco > 2,5 mg / kg / min) (29).

A avaliação das evidências da HAP é dificultada pela falta de comparações diretas. Diversas análises de comparações indiretas, entre elas metanálises em rede, avaliando os tratamentos disponíveis para HAP vem sendo realizadas. Considerando a alta heterogeneidade entre os estudos com HAP em termos de duração, características da população, desfechos, terapias disponíveis e diretrizes de tratamento ao longo do tempo, a comparação entre as terapias é muito limitada. Essas mudanças representam uma fragilidade para os estudos que sintetizam evidências geradas em períodos de tempo tão grandes, com tantas mudanças subjacentes no desenho dos estudo e no gerenciamento da HAP.

As diretrizes de prática clínica para HAP de referência mundial são as diretrizes de 2015 da ESC/ERS (33). O objetivo do tratamento consiste em atingir e/ou manter um *status* de baixo risco. Pacientes de risco baixo ou intermediário (CF II-III) devem ser tratados com monoterapia ou terapia de combinação. Para pacientes de alto risco (CF IV), deve-se considerar o uso de terapia inicial de combinação incluindo análogos de PGI2 endovenosa.

4.3 Tratamento recomendado

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da HAP publicado em 2014. Para a inclusão no Protocolo de HAP é indispensável a comprovação de diagnóstico de HAP (Grupo 1) e das funcionalidades II, III ou IV (WHO-FC) (12).

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 específico (12). As medidas não farmacológicas incluem a restrição de sódio na dieta, a não gravidez, realização de exercícios físicos com acompanhamento especializado (SIGTAP 03.02.04.001-3 e 03.02.04.002-1) e oxigenoterapia (SIGTAP 03.01.10.014-4) (12).

A terapia medicamentosa inclui o uso dos bloqueadores de canais de cálcio (BCC), indica-se nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprost, ambrisentana e bosentana. Além disso, estão disponíveis os tratamentos de suporte com anticoagulantes orais, diuréticos e digitálicos, através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) (12). Os medicamentos atualmente disponíveis são:

- Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Anlodipino: 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.

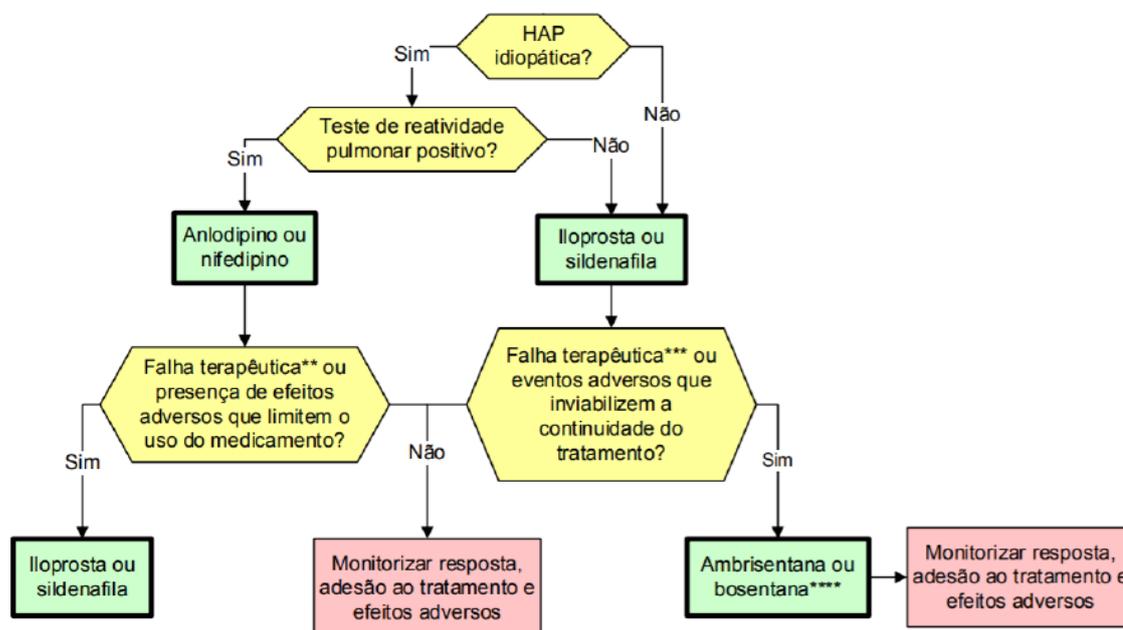
Conforme o PCDT a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):

- 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAP I com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2a opção: iloprost ou sildenafil;

- 3a opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprost)

(12). Pacientes em nível instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar, independentemente do início do tratamento; devem ser reavaliados pelo menos trimestralmente em serviço especializado ou em centro de referência e mantidos sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar (12).

Figura 1: Fluxograma de tratamento da HAP.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2014 (54).

Notas: ** Não obtenção de nível estável e satisfatório de HAP após 3 meses de terapia. Para os casos de não melhora na classe funcional deve-se tentar utilizar a dose máxima tolerável do fármaco.

*** Persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.

**** Para os casos de progressão com uso de sildenafil em dose máxima terapêutica tolerada, não deve-se alterar a dose até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafil com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à redução gradual da dose de sildenafil até sua retirada completa.

Até o presente, existem 5 medicamentos para HAP aprovados pela ANVISA. Estes atuam na via da endotelina (antagonistas do receptor de endotelina (ERA)); na via da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i); e na via da PGI2 (34). Um resumo das características dos medicamentos aprovados pela ANVISA para HAP está apresentado no quadro 3.

Quadro 3: Medicamentos para HAP disponíveis no Brasil.

Agente	Via de atuação	Classe	Via de adm	Posologia	Estudo	Terapia de base	Desfecho primário	Duração do estudo	N
Selexipague (56)	Via da PGI2	Agonista do receptor IP	Oral	2 x ao dia	GRIPHON	Bosentana e/ou sildenafil	Morte ou complicação relacionada a HAP	36 meses	1.156
Iloprostá (57)	Via da PGI2	Análogo da PGI2	Inalatório	6-9 x ao dia	AIR	Nenhuma	DC6M e CF	12 semanas	203
					STEP	Bosentana	DC6M	12 semanas	67
					COMBI	Bosentana	DC6M	12 semanas	40
Sildenafil (58)	Via do NO	Inibidor da PDE5I	Oral	3 x do dia	SUPER-1	Nenhuma	DC6M	12 semanas	227
					PACES	Epoprostenol	DC6M	16 semanas	264
					Iversen et. al	Bosentana	DC6M	12 semanas	20
Ambrisentana (59)	Via da endotelina	ERA	Oral	1 x ao dia	ARIES-1	Nenhuma	DC6M	12 semanas	202
					ARIES-2	Nenhuma	DC6M	12 semanas	192
Bosentana (60)	Via da endotelina	ERA	Oral	2 x ao dia	Estudo 351	Nenhuma	DC6M	12 semanas	32
					BREATH-1	Nenhuma	DC6M	16 semanas	213
					BREATH-2	Nenhuma	RVP	12 semanas	33
					EARLY	PDE5I (16%)	RVP, DC6M	24 semanas	185
					BREATH-5	Nenhuma	RVP, SaO ₂	12 semanas	54

CF: classe funcional; DC6M: distância de caminhada de 6 minutos; PGI2: prostaciclina; ERA: antagonista do receptor de endotelina; NO: óxido nítrico; PDE5I (fosfodiesterase tipo 5); RVP: resistência vascular pulmonar;

Fonte: elaboração própria a partir das bula dos produtos referenciadas na tabela

Fonte: material do demandante.

Sildenafil

A sildenafil é um PDE5i. Sua administração é via oral, com administração a cada 8 horas. Este medicamento está disponível para tratamento de HAP no Brasil através de PCDT, para uso apenas em monoterapia (12).

Um ECR de fase III, duplo cego, de curta duração (SUPER-1) avaliou o uso de sildenafil, como monoterapia, em 277 pacientes com HAP. O desfecho primário foi a alteração na DC6M basal até a 12ª semana de tratamento, e seu resultado revelou que as três doses de sildenafil avaliadas (20, 40 e 80mg três vezes ao dia) demonstraram melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo. A dose de sildenafil 20 mg três vezes por dia também foi associada a uma melhora significativa na CF (NYHA/OMS), o que resultou em sua aprovação em bula (35).

Ambrisentana

A ambrisentana é um ERA, seletivo para o receptor de endotelina tipo A (ETA), cujas propriedades farmacológicas permitem sua administração uma vez ao dia (36). Este medicamento está disponível para o tratamento de HAP no Brasil

através do PCDT, para uso em monoterapia em substituição à sildenafil ou iloprosta, caso o paciente não atinja a resposta clínica desejada (12).

O estudo AMBITION foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego de fase 3 e 4, desenvolvido para comparar a eficácia e segurança de ambrisentana em combinação com tadalafila, em comparação à monoterapia em pacientes com HAP sem tratamento e CF II e III da OMS. O desfecho primário do estudo foi uma medida composta de tempo até o primeiro evento de falha clínica, definida como (1) mortalidade por todas as causas; (2) hospitalização por agravamento da HAP; (3) progressão da doença; ou (4) resposta clínica a longo prazo insatisfatória. O desfecho primário ocorreu em 18% dos pacientes em terapia combinada e em 31% dos pacientes no grupo de monoterapia combinada (razão de risco = 0,50; IC 95%: 0,35 - 0,72; $p < 0,001$). A diferença no desfecho primário composto foi motivada principalmente por uma redução acentuada na hospitalização por HAP - de 12% em monoterapia para 4% com terapia combinada (razão de risco = 0,37; IC 95%: 0,22 - 0,64; $p < 0,001$). Este estudo demonstrou que uma estratégia de terapia combinada inicial resulta em um risco significativamente menor de eventos de falha clínica do que a monoterapia (37).

Bosentana

A bosentana foi o primeiro ERA aprovado para uso em HAP. Seu uso requer administração a cada 12 horas. Da mesma forma que a ambrisentana, a bosentana é disponível para o tratamento de HAP no Brasil através do PCDT, para uso em monoterapia, em substituição ao sildenafil ou à iloprosta, caso o paciente não atinja a resposta clínica desejada (12).

O estudo EARLY foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego, de grupos paralelos, de curta duração com bosentana em pacientes com HAP e CF (NYHA / OMS) II. Avaliaram dois desfechos primários: alteração na resistência vascular pulmonar e mudanças na DC6M após 6 meses de tratamento. Este é o único estudo de HAP que investigou uma população exclusiva de CF II. Inicialmente, bosentana melhorou significativamente a resistência vascular pulmonar, e houve uma tendência não significativa para melhorar a atividade física diária (38). Os pacientes que completaram a primeira fase do estudo EARLY puderam entrar no estudo de extensão que investigou a segurança a longo prazo de bosentana ao longo do tratamento de 51 meses (39). A maioria dos pacientes expostos ao tratamento com bosentana em longo prazo mantiveram ou melhoraram sua CF NYHA / OMS.

Iloprosta

Iloprosta é um análogo da PGI₂, cujas características farmacológicas permitem a sua administração de forma endovenosa ou inalatória. No Brasil, apenas a forma inalatória está disponível (40). Atualmente, iloprosta é o único medicamento que atua na via da PGI₂ disponível no PCDT de HAP (12). Iloprosta é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP, classificados como CF III ou IV da NYHA, para melhorar a capacidade de exercício e sintomas da doença.

Os dados para iloprostá inalatório em monoterapia limitam-se ao estudo AIR (41), que foi realizado em uma população mista de pacientes com HAP idiopática (anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária- HPP) e HPTEC; a percentagem de pacientes com HPTEC envolvidos no estudo foi de 32,7% no grupo iloprostá e 23,5% no grupo placebo. Não existem dados de estudos clínicos randomizados para o iloprostá inalatório, em monoterapia, para uma população acometida exclusivamente por HAP incluindo outros os subgrupos do grupo 1 (associados à doença do tecido conectivo, cardiopatias congênitas entre outros).

No que tange ao uso de iloprostá em associação com outros medicamentos, não há estudos que avaliem sua eficácia e segurança em uma combinação tripla. Para combinação dupla, o efeito de iloprostá inalatório em combinação com bosentana foi avaliado no estudo COMBI (Terapia combinada de bosentana e iloprostá em aerossol na HAPI) (42) e no estudo STEP (43) Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo ativo e o grupo placebo em nenhum dos pontos finais, embora o DC6M tenha melhorado em mais pacientes no grupo do iloprostá (42)

Os principais dados de mundo real em relação a iloprostá são trazidos pelo estudo espanhol REHAP. Neste estudo observacional, que incluiu 267 pacientes com HAP, a efetividade de iloprostá, na via de administração inalatória, foi avaliada em 3 anos. Dentre os pacientes, 67% eram CF III da OMS, 23% pacientes iniciaram em monoterapia, 10% em combinação com ERA ou PDE5i e 67% em terapia sequencial (após ERA ou PDE5i). Os resultados apontaram para uma baixa efetividade de iloprostá, independentemente da estratégia de tratamento utilizada. Apesar de melhorias clínicas significativas na CF OMS e performance física, a sobrevivência em 3 anos foi de 54% e a taxa de descontinuação de 75% (44).

A terapia com iloprostá possui características que limitam seu uso, como a via de administração inalatória, por 6 a 9 vezes ao dia, taquifilaxia e a inespecificidade para o receptor de PGI₂ IP, o que pode causar problemas de tolerabilidade e eficácia (40,41). O medicamento em aerossol, quando inserido no dispositivo, pode ser nebulizado em diferentes velocidades resultando em variações da dose inalada, podendo comprometer a eficácia do tratamento (41).

Selexipague

Selexipague é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, e estruturalmente e farmacologicamente distinto da PGI₂ e seus análogos. Selexipague é hidrolisado pelas carboxilesterases para produzir o seu metabolito ativo, o qual é aproximadamente 37 vezes mais potente do que o selexipague. Selexipague e o metabolito ativo são agonistas com elevada afinidade e seletividade para o receptor IP (EP₁–EP₄, DP, FP e TP). O metabolito ativo é altamente seletivo para o receptor da PGI₂ IP e baixa afinidade por outros receptores de PGI₂s, característica importante para limitar efeitos sobre o trato gastrointestinal, vasos sanguíneos e/ou imunossupressores (45).

O demandante propõe tratamento com selexipague (Upravi®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Selexipague
Nome comercial	Uptravi®
Apresentação	Uptravi 200 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 200 mcg x 140 comprimidos; Uptravi 400 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 600 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 800 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 1000 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 1200 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 1400 mcg x 60 comprimidos; Uptravi 1600 mcg x 60 comprimidos.
Detentor do registro	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Uptravi® é indicado para o tratamento de longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I da OMS) para retardar a ocorrência de eventos de morbimortalidade em pacientes adultos com classe funcional (CF) II-III. Uptravi® pode ser utilizado em terapia combinada sequencial com antagonistas do receptor de endotelina (ARE) e/ou inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5I), ou em monoterapia para pacientes que não sejam candidatos a estas terapias.
Indicação proposta	Tratamento com Uptravi® (selexipague) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá.
Posologia e Forma de Administração	O objetivo é atingir uma dose individualizada adequada para cada paciente (dose de manutenção individualizada). A dose inicial recomendada de Uptravi® é de 200 microgramas administrado duas vezes ao dia, com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas administrados duas vezes ao dia, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos farmacológicos adversos que não possam mais ser tolerados ou medicamento gerenciados, ou até que a dose máxima de 1600 microgramas duas vezes ao dia seja atingida. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não pode mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose administrada, deve ser considerado tratamento sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo. O medicamento é administrado por via oral, os comprimidos revestidos devem ser ingeridos pela manhã e à noite, com água.
Preços unitários propostos	O preço proposto para a incorporação de selexipague é R\$ 134,29 por comprimido (PMVG 18% - Lista Negativa). Cabe ressaltar que os demais medicamentos incorporados no SUS para HAP são desonerados de impostos, havendo uma desvantagem tributária para o selexipague. O preço de selexipague, caso desonerado de PIS/COFINS e ICMS, é de R\$ 95,68 (PMVG Sem impostos). O impacto da carga tributária foi avaliado em análise de sensibilidade. Para esse pedido de incorporação de selexipague ao SUS, a Janssen vai oferecer um programa logístico no qual entregará uma caixa do medicamento na dose de 200mcg x 140 comprimidos, a todo novo paciente iniciando tratamento com selexipague, totalizando 140 comprimidos sem custo ao SUS, para o primeiro mês de tratamento do paciente.

Fonte: Bula do medicamento Uptravi® aprovada pela Anvisa (45).

Contraindicações: Selexipague (Uptravi®) está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Selexipague (Uptravi®) é contraindicado com uso concomitante de inibidores fortes de CYP2C8 (ex. genfibrozila). O medicamento não foi estudado em pacientes pediátricos. Deve ser usado com cautela em idosos com mais de 75 anos devido a experiência limitada nesse grupo de pacientes. Não há experiência de uso do selexipague em pacientes submetidos à diálise ou em pacientes com insuficiência hepática grave.

Cuidados e precauções: Na presença de sintomas de hipertireoidismo, testes de função da tireoide são recomendados, conforme clinicamente indicado. Casos de edema pulmonar foram relatados com vasodilatadores (principalmente prostaciclina) quando utilizados em pacientes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, se sinais de edema pulmonar ocorrerem quando Uptravi® for administrado em pacientes com HAP, a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva deve ser considerada. Se confirmado, o tratamento com Uptravi® deve ser descontinuado. Em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular estimada $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) devem ser tomadas precauções durante o ajuste de dose. Não há experiência com Uptravi® em pacientes em diálise, portanto Uptravi® não deve ser utilizado nesses pacientes. Não há experiência clínica com selexipague em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C); portanto, Uptravi® não deve ser administrado a esses pacientes. Recomenda-se o regime de dose de uma vez ao dia a pacientes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh classe B) devido ao aumento na exposição ao selexipague e ao seu metabólito ativo nesta população.

Eventos adversos: As reações adversas ao fármaco mais comumente relatadas relacionadas aos efeitos farmacológicos do Selexipague são cefaleia, diarreia, náusea e vômito, dor na mandíbula, mialgia, dor nas extremidades, rubor e artralgia. Estas reações são mais frequentes durante a fase de ajuste de dose. A maioria destas reações é de intensidade leve a moderada.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante Janssen-Cilag sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Selexipague, para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demandante.

População	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar
Intervenção (tecnologia)	Selexipague
Comparação	Terapias atualmente cobertas pelo SUS (sildenafil, iloprosta, ambrisentana ou bosentana) ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (Fase 3) e revisões sistemáticas com metanálises

Pergunta: O uso do Selexipague é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hipertensão arterial pulmonar quando comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (tabela 2), o demandante selecionou 105 referências (figura 2), de acordo com os critérios de elegibilidade descritos abaixo. As buscas eletrônicas foram realizadas pelo demandante até janeiro de 2020.

Foram incluídos estudos que atenderam as seguintes características: Ensaio clínico randomizado de fase 3; Revisões sistemáticas com meta-análise; Envolvendo pacientes com HAP; Tratados com selexipague (Uptravi®); Estabelecendo comparação com terapias atualmente cobertas pelo SUS (sildenafil, iloprosta, ambrisentana ou bosentana) ou placebo; Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: piora de CF, hospitalização, mortalidade e DC6M, melhora da CF, piora clínica, qualidade de vida e segurança.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos; Estudos que agrupassem pacientes com HAP e de CTEPH; Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica; Estudos de revisão; Estudos de caso. As buscas foram realizadas pelo demandante até o dia 20/01/2020.

A pergunta PICO estruturada pelo demandante foi adequada para avaliar doenças raras. As sintaxes utilizadas pelo demandante foram de alta sensibilidade, adequada para os objetivos da revisão. A reprodução da estratégia de busca utilizada pelos autores foi realizada em 31/03/2021 obtendo um acréscimo de 38 publicações, porém não houve inclusão de novos estudos que correspondessem a pergunta de pesquisa apresentada. Cabe ressaltar que o demandante não realizou busca no Embase que tornaria a busca por estudos mais ampliada. Realizamos a busca no Embase no dia 02/04/2021 com a estratégia descrita no quadro 5. Foram encontradas 256 publicações, mas nenhuma delas enquadrou-se à pergunta PICO proposta pelo demandante.

Tabela 2: Estratégia de busca realizada pelo demandante.

PUBMED

("selexipag"[Supplementary Concept] OR "selexipag"[All Fields] OR "Uptravi" OR "NS-304" OR "ACT 293987" OR "ACT293987" OR "ACT-293987") AND ("pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields] OR "Arterial Hypertension, Pulmonary" OR "Hypertension, Pulmonary Arterial")

Resultados: 98 títulos

COCHRANE

("Pulmonary Arterial Hypertension") AND ("selexipag" OR "uptravi")

Revisões: 2

LILACS

("Pulmonary Arterial Hypertension" OR "Hipertensão arterial pulmonar" OR "Hipertensión arterial pulmonar") AND ("selexipag" OR "uptravi")

Resultados: 0 títulos

CRD

(Pulmonary Arterial Hypertension) AND (selexipag OR uptravi)

Resultados: 0 títulos

Quadro 5: Estratégia de busca realizada no Embase

EMBASE

'selexipag'/exp AND 'pulmonary hypertension'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Resultados: 256 títulos

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados o demandante localizou 105 citações (incluindo duplicatas). Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 21 citações para leitura na íntegra. Destas, 10 citações foram selecionadas pelo demandante para a avaliação da tecnologia. O fluxograma de seleção das evidências conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 2. Destes, 1 foi um ECR seguido de 4 análises *post-hoc* e 4 revisões sistemáticas com metanálises.

Figura 2: Fluxograma da busca de evidências para o selexipague conduzida pelo demandante.

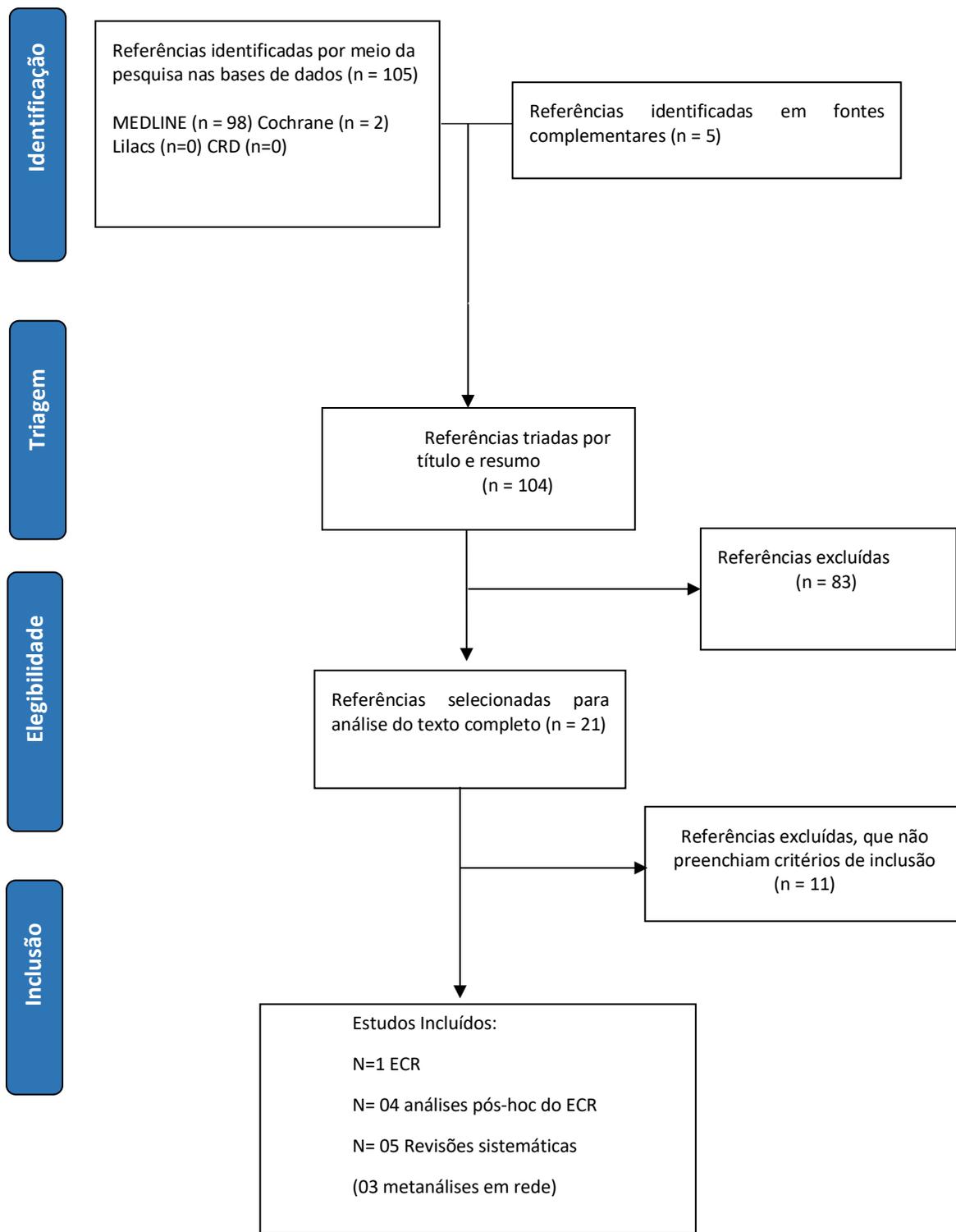


Tabela 3. Estudos incluídos na revisão da literatura conduzida pelo demandante.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO	LIMITAÇÕES
Sitbon, 2015; (GRIPHON) (31)	ECR de fase 3, multicêntrico, duplo cego, paralelo, controlado por placebo, orientado por eventos.	Pacientes com HAP Selexipague vs placebo (Em relação à terapia de fundo para HAP no baseline, 32,5% do total de pacientes recebiam terapia combinada (ERA+PDE5i) dupla, 32,4% recebiam PDE5i e 14,7% recebiam ERA. Cerca de 20% dos pacientes do estudo não recebiam nenhum tratamento no baseline).	Desfecho primário: Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o fim do período de tratamento (todos os eventos) HR: 0,60 (0,46–0,78) P< 0,001 Desfecho secundário: Morte devido à HAP ou hospitalização devido à piora da doença até o fim do período de tratamento (todos os eventos) HR: 0,70 (0,54–0,91) P= 0,003 Morte por HAP até o fim do estudo HR: 0,86 (0,63–1,18) P= 0,18 Morte por qualquer causa: HR 0,97 (0,74–1,28) P= 0,42	O estudo compreendeu um período opcional de observação após tratamento após a descontinuação de selexipague ou placebo. Com resultado, o acompanhamento de pacientes que descontinuaram foi um pouco limitado e potencialmente enviesado pela escolha dos pacientes em fornecer consentimento. 18,9% dos pacientes interromperam o uso de placebo ou selexipague prematuramente. O desfecho primário baseou-se em recomendações para desfechos primários em ECR em HAP e incluiu vários componentes subjetivos.
Gaino, 2017; (46)	Análise post-hoc do estudo GRIPHON	Pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo incluídos no estudo GRIPHON, incluindo aqueles com HAP associada a esclerose sistêmica e HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico Selexipague vs placebo	Redução no risco de eventos compostos de M/M: HAP associada à doença do tecido conjuntivo em 41% (HR 0,59; IC95% 0,41-0,85) HAP associada à esclerose sistêmica 44% (HR 0,56; IC 95% 0,34- 0,91) HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico 34% (HR 0,66; IC 95% 0,30-1,48)	Embora a população com HAP associada à doença do tecido conjuntivo fosse um subgrupo pré especificado para avaliar o desfecho primário, as análises mais detalhadas são de natureza exploratória. A classificação do subtipo de doença do tecido conjuntivo foi registrada pelo investigador sem julgamento e nenhuma descrição de sorologia ou outros parâmetros específicos da doença pode ser fornecida.
Coghlan; 2018(47)	Análise post-hoc do estudo GRIPHON	População do estudo GRIPHON, de acordo com a carga de sintomas no baseline, conforme indicado pela CF da OMS. Selexipague como parte de um regime de terapia tripla	Pacientes que receberam terapia combinada oral dupla no baseline: selexipague reduziu o risco do desfecho primário composto de M/M em 37% em comparação com o placebo (HR 0,63; IC 95% 0,44-0,90), bem como em pacientes com sintomas da CF II e III. O tratamento com selexipague resultou em uma redução de 39% no risco de morte por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP em comparação ao placebo (HR 0,61; IC95% 0,39- 0,96).	Os grupos analisados e o número de eventos foram menores do que no estudo GRIPHON, e o estudo não foi desenvolvido para demonstrar os efeitos do tratamento nesses grupos. Como resultado, os valores de p não são informativos e, portanto, não são relatados
Begheti, 2019(48)	Análise post-hoc do estudo GRIPHON	Pacientes com HAP associada à doença DCC Selexipague vs placebo	Redução no risco de eventos compostos de M/M: HR 0,58; IC95% 0,25-1,37	As análises adicionais da eficácia e tolerabilidade do selexipague nesse grupo de pacientes são post-hoc e, portanto, não são suficientemente potentes para a análise estatística formal e são de natureza exploratória. Outras limitações são que apenas pacientes com defeitos simples foram incluídos e a ausência de dados sobre quando os pacientes receberam cirurgia corretiva
Sitbon, 2020 (49)	Análise post-hoc do estudo GRIPHON	População do estudo GRIPHON, estratificada pelo número de critérios de baixo risco e categoria de risco REVEAL 2.0. Selexipague vs placebo	Selexipague reduziu o risco de um evento de M/M em 41% (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,78), 35% (HR 0,65; IC 95% 0,45-0,93) e 42% (HR 0,58; IC 95% 0,31 -1,08) no subgrupo de pacientes com 0, 1 e 2 critérios de baixo risco, respectivamente.	O GRIPHON não foi desenhado para avaliar efeitos e interações do tratamento em subgrupos definidos pelo status de risco e, como resultado, os ICs são relativamente amplos.

Sitbon et al (2015) (GRIPHON) (31)

Foi realizado um estudo de fase 3 orientado a eventos, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de selexipague em pacientes com HAP. A população do estudo incluiu pacientes de 18 a 75 anos de idade que apresentavam HAPI ou HAPH ou HAP associada à infecção por HIV, HAP associada a drogas e toxinas, doença do tecido conjuntivo ou shunts sistêmico-pulmonares congênitos. Os participantes incluídos neste estudo foram pacientes com HAP que não estavam recebendo tratamento e aqueles que estavam em tratamento estável com ERAs, PDE5i, ou ambos, em dose estável por pelo menos 3 meses. 1156 pacientes com HAP foram randomizados para receber placebo (582 pacientes) ou selexipague (574 pacientes). Os pacientes eram elegíveis se eles não estavam recebendo tratamento para a hipertensão arterial pulmonar ou se eles estavam recebendo uma dose estável de um antagonista do receptor de endotelina, de inibidor da fosfodiesterase tipo 5, ou de ambos. Os pacientes do grupo placebo receberam placebo durante um período mediano de 63,7 semanas e os pacientes do grupo selexipague receberam selexipague por uma duração mediana de 70,7 semanas. Durante a fase de ajuste de 12 semanas, o selexipague foi iniciado na dose de 200 µg BID e foi aumentado semanalmente em frações de 200 µg BID até o surgimento de efeitos adversos associados ao uso da medicação. O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa ou uma complicação relacionada com a hipertensão arterial pulmonar até o final do período de tratamento (definido para cada paciente como 7 dias após a data da última ingestão de selexipague ou placebo). Complicações relacionadas à HAP foram progressão da doença ou agravamento da hipertensão arterial pulmonar, que resultaram em hospitalização, iniciação de terapia de prostanóide parenteral ou oxigenoterapia de longa duração, ou a necessidade de transplante de pulmão ou atrioseptostomia com balão como julgados pelo médico. O total de eventos do desfecho primário ocorreu em 397 pacientes, sendo 41,6% no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipague ($p < 0,001$), composto por 109 pacientes (18,7%) no grupo placebo e 78 (13,6%) no grupo selexipague hospitalizados por agravamento da HAP, por 100 pacientes no grupo placebo (17,2%) e 38 no grupo selexipague (6,6%) com progressão da doença, por 18 pacientes no grupo placebo (3,1%) e 28 no grupo selexipague (4,9%) que apresentaram morte por qualquer causa. O efeito de selexipague em relação ao desfecho primário foi semelhante no subgrupo de doentes que não estavam recebendo tratamento para a doença na linha de base e no subgrupo de doentes que já estavam recebendo tratamento na linha de base (incluindo aqueles que estavam recebendo uma combinação de duas terapias). No final do estudo, 105 pacientes no grupo do placebo (18,0%) e 100 pacientes no grupo selexipague (17,4%) morreram devido a qualquer causa ($p = 0,42$). Além disso, 83 pacientes (14,3%) no grupo placebo e 70 no grupo selexipague (12,2%) morreram devido a HAP ($p = 0,18$). No geral, 7,1% dos pacientes no grupo placebo e 14,3% dos pacientes no grupo selexipague ($p < 0,001$) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns no grupo selexipague foram consistentes com os efeitos colaterais conhecidos da prostaciclina, incluindo dor de cabeça, diarreia, náuseas e dor na mandíbula. Entre os pacientes com HAP, o desfecho primário composto de morte ou complicação associada à hipertensão arterial pulmonar foi significativamente menor com selexipague do que

com placebo. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos de estudo. A melhora ou piora de classe funcional entre os pacientes do estudo não foi significativa nos dois grupos.

Revisões Sistemáticas com metanálises

Tabela 4. Estudos incluídos na revisão da literatura conduzida pelo demandante.

ESTUDO	DESENHO	INTERVENÇÃO / COMPARADOR	RESULTADO	LIMITAÇÕES
Badiani, 2016 (50)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP tratados com ERAs; PDE5i; prostanóides administrados por via oral, intravenosa, subcutânea ou inalatória; Agonistas seletivos do receptor de PGI2 não prostanóide (receptor IP) (SPRAs); sGCSs	Agravamento clínico: diferença estatisticamente significativa em todas as comparações diretas entre tratamentos contra o placebo, com exceção dos prostanóides, entretanto, nenhuma diferença nas 10 comparações indiretas entre medicações para HAP alcançou o limiar de significância estatística.	Embora outros parâmetros estejam implicados no perfil de efetividade dos tratamentos, esses parâmetros não foram estudados nesta nossa análise. Como foi adotada a definição de desfecho para piora clínica empregada nos estudos originais, podem haver diferenças nessas definições.
Jain, 2017 (51)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP tratados com ERAs (bosentana, ambrisentana, macitentan), PDE5i (sildenafil, tadalafila), prostanóides orais ou inalados (epoprostenol, treprostinil, iloprost), prostanóides intravenosos ou subcutâneos (treprostinil), agonista de guanilato ciclase solúvel (riociguat), e agonista seletivo do receptor de PGI2 IP (selexipague), estas medicações isoladas ou em combinação.	Redução de piora clínica HR (IC95%) Selexipague vs ERA+PDE5I: 0,41 (0,18-0,97) Selexipague vs Prostanóide Inalado/Oral 1,15 (0,56-2,35) Selexipague vs PDE5I 0,60 (0,29-1,22) Selexipague vs ERA 0,82 (0,42-1,60) Melhora de CF HR (IC95%) Selexipague vs ERA+PDE5I 1,13 (0,54-2,37) Selexipague vs Prostanóide IV/SC 3,26 (1,27-8,41) Selexipague vs Prostanóide Inalado/Oral 1,13 (0,52-2,50) Selexipague vs PDE5I 0,98 (0,51-1,88) Selexipague vs ERA 1,01 (0,56-1,82)	A maioria dos resultados da análise é apoiada por evidências de qualidade baixa a moderada. A heterogeneidade nas características dos participantes, cointervenções e avaliação de resultados diminuíram a qualidade das evidências.
Wang, 2018 (52);	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP. Intervenções de um medicamento ou combinação de medicamentos para o tratamento da HAP ou placebo.	SUCRA (Selexipague): DC6M: 0,4022 Variação no índice cardíaco: 0,5588 pressão arterial média direita: 0,1083 variação RVP: 0,7141 Piora clínica: 0,3320 Hospitalização: 0,3899 Morte: 0,1623 EAG: 0,6929 Descontinuação: 0,6212	Alta heterogeneidade entre os estudos, estudos de baixa qualidade e com pequeno tamanho amostral. Diferença de definição dos desfechos entre estudos não foram consideradas.
Barnes, 2019 (53)	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com HAP Selexipague vs placebo	Melhora de CF: (OR 1,61, IC 95% 0,17 a 15,63; P = 0,68); Piora na CF da OMS: OR 0,79, IC 95% 0,60 a 1,04; P = 0,09 DC6M: MD 12,62 metros, IC 95% 1,90 a 23,34; P = 0,02; piora clínica: OR 0,47, IC 95% 0,37 a 0,60; P < 0,00001; mortalidade (DR 0,02 (IC 95% -0,00 a 0,04	Os dados desta revisão são limitados pela curta duração do acompanhamento
Picken, 2019 (54)	Revisão sistemática com meta-análise	Iloprost, beraprost, treprostinil e Selexipague	A metanálises demonstrou uma descontinuação mais significativa do agonista seletivo de IP, selexipague,	Pequeno número de estudos incluídos e grande heterogeneidade entre os desenhos dos estudos.

análise		devido a um evento adverso (OR = 2,2; IC de 95%: 1,5- 3,3)
Pacientes com HAP	3518 pacientes incluídos; 1846 tratados com IP e 1672 com placebo	Selexipague OR (IC) I ² , valor p Rubor: 2.7 (1.7, 4.1) 0%, 0.675 Dor na mandíbula: 5.0 (3.4, 7.3) 0% 0.356 Cefaleia: 3.9 (3.0, 5.0) 0%, 0.406 Dor nas extremidades: 2.4 (1.7, 3.5) 0%, 0.354 Diarreia: 3.1 (2.4, 4.1) 0%, 0.698 Vômito: 2.4 (1.7, 3.4) - , - Náusea: 2.2 (1.7, 2.9) 0%, 0.386 Tosse: NS 0%, 0.376 Infecção do trato respiratório superior: NS 0%, 0.726 Dispneia: 0.7 (0.5, 1.0) - , .

Legenda: ERA: antagonistas dos receptores da endotelina oral; PDE5i: inibidores da fosfodiesterase oral tipo 5; NS: Resultado não significativo (determinado pelo cruzamento do intervalo de confiança 1); OR = odds ratio; IC: intervalo de confiança; HAP: hipertensão arterial pulmonar; CF: classe funcional; OMS: organização mundial da saúde; RVP: resistência vascular pulmonar; DC6M: distância de caminhada de 6 minutos; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco; sGCs: estimuladores solúveis de guanilato ciclase; ECR: estudo clínico randomizado; PGI2: prostaciclina; EAG: evento adverso grave; DCC: doença cardíaca congênita.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
Sitbon, 2015 (GRIPHON)(31)	X	
Gaine, 2017(46)	x	
Coghlan, 2018 (47)	x	
Beghetti, 2019(48)	x	
Sitbon, 2020 (49)	x	
Badiani, 2016 (50)		Essa metanálise em rede não avaliou o selexipague com iloprostá ou placebo. Avaliaram a classe terapêutica como um todo.
Jain, 2017 (51)	x	
Wang,2018 (52)	x	
Barnes,2019 (53)	x	
Picken, 2019 (54)	x	

Conclusões sobre a evidência clínica

As estratégias de busca foram feitas adequadamente de forma sensível visando contemplar estudos com HAP de todas as classes conforme a proposta da pergunta estruturada pela PICO. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de selexipague em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes adultos com HAP. Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizado o instrumento AMSTAR 2. A ferramenta *Risk of Bias 2* da Cochrane foi utilizada para avaliar o risco de viés no ECR. O sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado para avaliação da certeza das evidências e da força das recomendações do ECR.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram considerados os estudos que compararam de forma direta ou indireta o selexipague com a alternativa disponível no SUS da mesma classe terapêutica, iloprostá ou placebo.

Quadro 7: Avaliação das Revisões Sistemáticas pelo AMSTAR-2.

Estudo	Jain et al (51)	Wang et al (52)	Barnes et al (53)	Picken et al (54)
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	SIM	SIM	SIM	SIM
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	SIM	NÃO	SIM	NÃO
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	SIM	SIM	SIM	SIM
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	SIM	SIM	SIM	SIM
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	NÃO	NÃO	SIM	SIM
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	SIM	SIM	NÃO	SIM
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	SIM	SIM	SIM	SIM
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	SIM	NÃO	SIM	SIM
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	SIM	SIM	SIM	SIM
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	SIM	NÃO	SIM	SIM
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	NÃO	NÃO	SIM	SIM
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	SIM	NÃO	NÃO	SIM

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	SIM	NÃO	NÃO	SIM
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	SIM	SIM	SIM	SIM
Confiabilidade geral	Moderada	Baixa	Moderada	Moderada

Com a finalidade de avaliar a qualidade da evidência, e considerando que o principal estudo incluído, foi um ensaio clínico randomizado, o estudo GRIPHON (31), foi realizada análise pela ferramenta RoB-2.

Figura 3: Avaliação do Risco de Viés do estudo GRIPHON

<u>Desfechos</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o final do período de	NA	+	+	+	+	!	!	+ Low risk ! Some concerns - High risk
Óbito por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP até o final do período de		+	+	+	+	-	-	
Óbito por HAP até o final do estudo		+	+	+	+	-	-	
Doença por HAP até o final do estudo		+	+	+	+	+	+	
Doença por HAP até o final do estudo		+	+	+	+	+	+	
Doença por HAP até o final do estudo		+	+	+	+	+	+	
Doença por HAP até o final do estudo								
Doença por HAP até o final do estudo								
Doença por HAP até o final do estudo								
Doença por HAP até o final do estudo								

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Quadro 8: Avaliação da certeza da evidência pelo Sistema GRADE.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	selexipague	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o final do período de tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	155/574 (27.0%)	242/582 (41.6%)	HR 0.60 (0.46 para 0.78)	140 menos por 1000 (de 197 menos para 73 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Óbito por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP até o final do período de tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	102/574 (17.8%)	137/582 (23.5%)	HR 0.70 (0.54 para 0.91)	64 menos por 1000 (de 100 menos para 19 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Óbito por HAP até o final do estudo												
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	70/574 (12.2%)	83/572 (14.5%)	HR 0.86 (0.63 para 1.18)	19 menos por 1000 (de 51 menos para 24 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Pacientes com ≥ 1 evento adverso - n (%)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	559/577 (96.9%)	565/575 (98.3%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Pacientes com ≥ 1 evento adverso grave - n (%)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	272/577 (47.1%)	252/575 (43.8%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes com eventos adversos que levaram a suspensão do medicamento												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	82/575 (14.3%)	41/577 (7.1%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

- a. viés de censura ocasionando incerteza nos resultados
- b. Intervalo de confiança muito amplo

Importante destacar que avaliar doenças raras torna-se difícil pelo baixo número de estudos e de participantes envolvidos. Nas evidências para o uso de selexipague como alternativa ao iloprostá em pacientes com HAP I e classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, com indicação de uso de medicamento da via das prostaciclina as evidências são frágeis. Não há evidência direta comparando selexipague com iloprostá nesse grupo de pacientes. As metanálises em rede realizadas são muito heterogêneas e acabam gerando evidências indiretas muito fracas. O estudo principal que avaliou o Selexipague é um ECR, que embora bem desenhado e conduzido, apresentou risco alto de viés nos desfechos de mortalidade. O desfecho primário levou a vieses nas taxas de mortalidade até o fim do tratamento devido à censura de informação. Devido à natureza composta do desfecho de M/M, à opção de descontinuar o selexipague em pacientes após o primeiro evento do desfecho primário e à possibilidade de pacientes tratados com placebo começarem o tratamento com selexipague após o primeiro evento. A observação do paciente é “censurada” quando o acompanhamento é interrompido de acordo com a definição do protocolo, que no caso da GRIPHON poderia

ser um evento de morbidade não fatal. Como o risco para esses pacientes provavelmente aumenta, a censura é denominada "informativa" para o resultado (ou seja, pacientes com maior risco de morte têm maior probabilidade de serem censurados). Ocorreram mais eventos de morbidade no grupo placebo, mais pacientes com alto risco foram excluídos do acompanhamento no grupo placebo do que no grupo selexipague. Isso levou a um acompanhamento mais curto no grupo placebo e à exclusão de vários pacientes de alto risco da análise o que prejudica a avaliação do desfecho. Não podemos desconsiderar a gravidade da doença e da classe funcional a que o selexipague se propõe tratar associado ao baixo número de pacientes avaliados o que compromete os resultados clínicos do estudo.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (quadro 8).

Quadro 9: Características da avaliação econômica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
1. Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	Adequado
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Tecnologia: selexipague + ERA + PDE5i Comparador: Iloprost + ERA + PDE5i	Adequado
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com HAP em CF III OMS/NYHA, que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, com indicação de uso de medicamento da via das prostaciclina.	Adequado
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado
5. Horizonte temporal	10 anos	
6. Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
8. Medidas da efetividade	Dados retirados do estudo GRIPHON para Selexipague e foram de forma conservadora considerados semelhantes para o Iloprost. Foram considerados eventos de morbidade e mortalidade no modelo.	Adequado
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	O estudo GRIPHON foi utilizado como fonte dos valores de utilidade para os três estados de transição do modelo. Foi utilizada a escala CAMPHOR, uma ferramenta específica de HAP para avaliar a qualidade de vida. A escala de CAMPHOR foi convertida em uma medida baseada em preferência.	Destacando que esse modelo é para o SUS há como limitação o uso de <i>utilities</i> de estudos internacionais com pacientes que podem ter características e percepções diferentes da população brasileira o que não é o ideal.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos cobertos pelo SUS.	
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado

12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
13. Pressupostos do modelo	Descritos no texto acima	Adequado
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística com variação de todos os parâmetros em 20% e análise probabilística	Adequado

Foi realizado um estudo de custo-utilidade que avaliou a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) entre selexipague comparado a iloprostá no tratamento de pacientes adultos com HAP em CF III OMS/NYHA, que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, com indicação de uso de medicamento da via das prostaciclina. O demandante considerou 10 anos de horizonte temporal no modelo baseado na idade média aproximada de 50 anos dos pacientes do estudo GRIPHON (31) e a taxa de mortalidade da doença. A perspectiva adotada foi o SUS.

O demandante considerou como intervenção a terapia tripla com selexipague + ERA + PDE5i, sendo o comparador adotado a terapia tripla com iloprostá + ERA + PDE5i (cenário base).

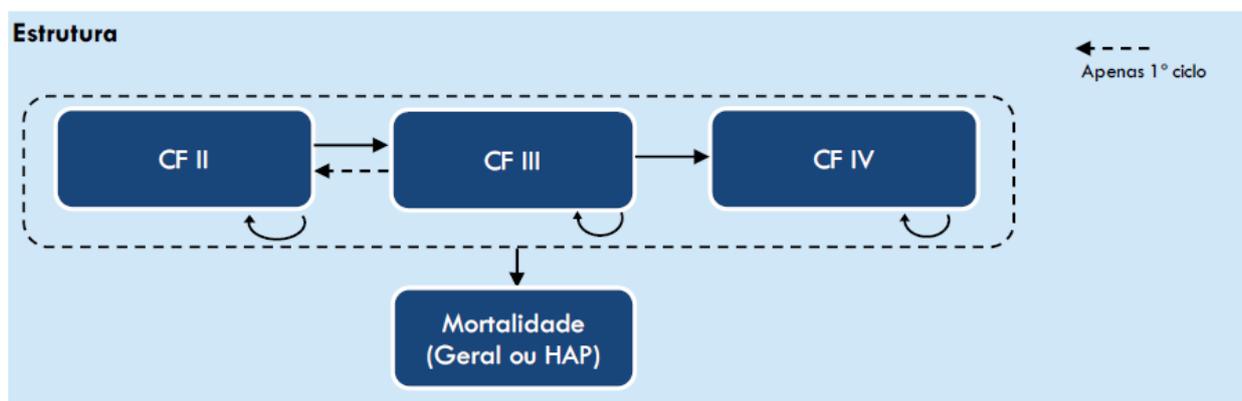
Apesar de terapias combinadas não estarem contempladas no PCDT atual, esta foi definida pelo demandante como a melhor forma de se comparar as intervenções no modelo em virtude dos paradigmas clínicos atuais da HAP e recomendações das diretrizes internacionais ESC/ERS. O comparador de selexipague é iloprostá, pois são medicamentos que atuam na mesma via de ação (via das PGI₂s). A taxa de desconto aplicada foi de 5% ao ano sobre custos e desfechos.

O comparador iloprostá não possui dados clínicos confiáveis sobre seus resultados em desfechos clinicamente relevantes a longo prazo e sua eficácia na terapia combinada. Considerando essa limitação e as fragilidades dos estudos de comparação indireta já descritos, assumimos de forma conservadora que iloprostá teria uma eficácia equivalente a selexipague na M/M e mortalidade para fins do modelo econômico.

O desfecho em saúde considerado nesta análise foi AVAQ assumindo ser a melhor medida para avaliar a diferença na qualidade de vida relacionada à via de administração do medicamento e considerando o conveniente modo de administração oral e resultados do estudo GRIPHON (31).

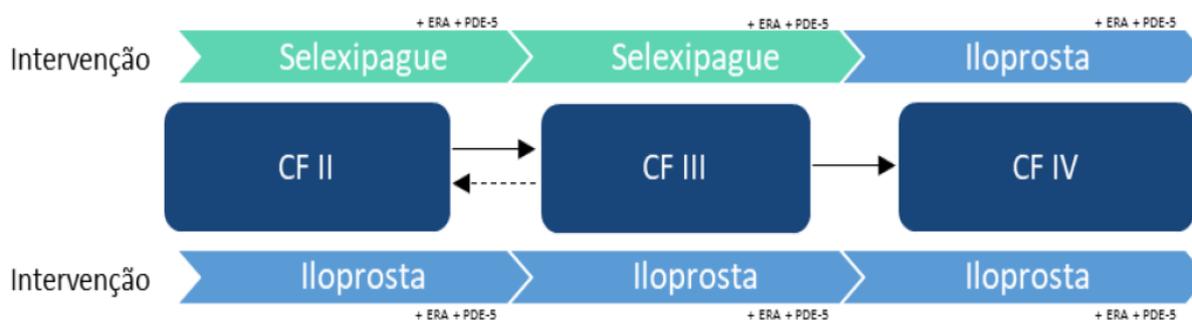
O modelo construído considerou todos os pacientes com HAP entrando em CF III, podendo migrar entre CF II, CF III, CF IV ou morte em ciclos de 3 meses cada. Como os dados de melhora da doença foram avaliados ao final de 16 semanas no estudo GRIPHON (31), consideramos que apenas no primeiro ciclo do modelo é possível transitar de CF III para CF II, caracterizando a melhora clínica.

Figura 4: Estrutura do Modelo.



Fonte: material do demandante.

Figura 5: Fluxo de tratamento



O fluxo de tratamento para os braços do modelo é apresentado na Figura 5. Importante notar que, para o braço de selexipague em terapia tripla, é planejada uma mudança de tratamento quando os pacientes progridem para CF IV após um evento de morbidade. Desta forma, pacientes que utilizavam selexipague possuem a opção de utilizar iloprostá após progressão para CF IV. Já para os pacientes que estavam em uso de iloprostá em terapia tripla, as opções se esgotam após a progressão, e o modelo considera que o paciente vai permanecer em uso de iloprostá, mesmo mediante falha.

Nas recomendações para eficácia do medicamento sequencial a terapia combinada para HAP de acordo com a classe funcional, a OMS incluiu tratamento com selexipague em pacientes com CF IV. Nos estudos também foram incluídos esses pacientes. Seria importante o demandante acrescentar população no modelo utilizando selexipague.

Os dados de eficácia foram obtidos através dos resultados do estudo GRIPHON (31).

Os custos considerados foram os de aquisição de medicamentos e foram calculados utilizando como referência o preço PMVG 18% com impostos para selexipague da tabela CMED de 07/2020 (55), da tabela SIGTAP (56) para iloprostá, bosentana e ambrisentana e preço médio do Painel de Preços (57) para sildenafil.

Os custos de EAs e hospitalizações não foram utilizados devido à ausência de diferença significativa entre os dois braços.

7.1.2 Melhora de Classe Funcional

A melhora da doença foi observada apenas no primeiro ciclo, ou seja, pacientes que iniciam em CF III e transitam de CF III para CF II. A melhora é baseada na taxa de **25,7%** de pacientes melhorando de CF III para CF II na semana 16 do estudo GRIPHON (31). Dado que o demandante assumiu um modelo conservador, adotou a igualdade de efetividade entre selexipague e iloprostá, e considerou que iloprostá teve a mesma probabilidade de alcançar melhora de CF III para CF II que selexipague. Após a melhora, os pacientes apresentam as mesmas taxas de M/M de CF III, podendo apenas morrer ou progredir.

Quando avaliamos os dados criticamente não encontramos a origem da taxa 25,7% apresentada pelo demandante no artigo citado.

7.1.3 Qualidade de Vida

O estudo GRIPHON (50) foi utilizado como fonte dos valores de utilidade para os três estados de transição do modelo. Foi utilizada a escala CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*) (106), uma ferramenta específica de HAP para avaliar a qualidade de vida. A escala de 25 itens do CAMPHOR foi convertida em uma medida baseada em preferência utilizando-se um modelo de regressão desenvolvido por McKenna *et al.* possibilitando a utilização dos resultados em modelos de custo-utilidade (58).

Quadro 10: Valores de Utilidade – Estudo GRIPHON.

Classe Funcional	GRIPHON -CAMPHOR
CF II	0,727
CF III	0,610
CF IV	0,432

Fonte: material do demandante.

Um estudo realizado no Reino Unido entrevistou uma amostra de 150 pessoas utilizando o formulário EQ-5D-5L para encontrar os valores de utilidade para cada via de administração. A administração por via oral apresentou-se com a

melhor média de utilidade comparada de forma significativa às outras vias de administração ($p < 0,001$). A média dos valores de utilidade e desutilidade estão descritos no quadro 10.

Quadro 11: Valores de utilidade por via de administração.

Via de administração	Valor médio de utilidade	Desutilidade calculada
Oral	0,85	
Inalatório	0,74	-0,11

O demandante considerou uma perda de qualidade de vida no modelo para os pacientes em uso de iloprostá, de acordo com o valor de desutilidade apresentado. Para os pacientes no braço de selexipague, a desutilidade foi utilizada somente nos pacientes em CF IV, enquanto para os pacientes no braço de iloprostá foi utilizada para todos os estados de transição (CF II, III e IV).

7.1.4 Eventos de morbidade

A probabilidade de um evento de morbidade ao final do tratamento (76,4 semanas) com selexipague no estudo GRIPHON (31) foi convertida em uma taxa por ciclo para estimar a progressão da doença. Foram utilizados dados de pacientes em CF III e terapia tripla, sendo assumida a mesma taxa de progressão da doença para os pacientes em CF II. A mesma taxa de morbidade por ciclo foi assumida para selexipague e iloprostá.

Quadro 12: Eventos de morbidade – Estudo GRIPHON.

	Proporção EOT*	Taxa por ciclo
N	293	-
Hospitalização	17,7%	3,28%
Progressão da doença	9,6%	1,70%
Início de terapia IV com prostanóide ou terapia crônica com oxigênio para piora de HAP	2,1%	0,35%
Necessidade de transplante de pulmão ou septostomia atrial por cateter balão	0,3%	0,06%
Total de eventos	29,7%	5,84%

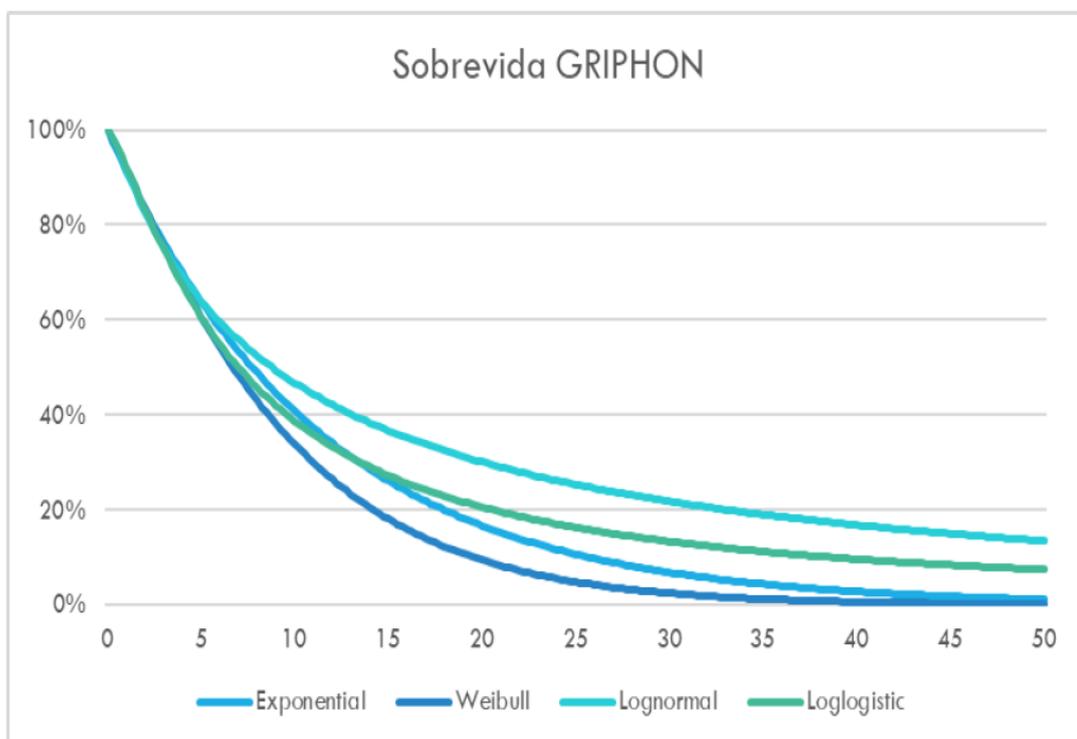
EOT: *End of treatment* (fim do tratamento); IV: intravenosa; HAP: hipertensão arterial pulmonar. Fonte: material do demandante.

7.1.5 Mortalidade

O estudo GRIPHON (31) não foi desenhado para avaliar mortalidade de forma isolada, apesar desta ser um componente do desfecho primário do estudo (M/M). Visto que após um evento de morbidade o paciente está elegível ao tratamento *open-label*, um possível evento de mortalidade nesta fase não foi considerado na análise de EOT (fim de tratamento, do inglês *end of treatment*). A análise de EOT capturou somente a morte de pacientes onde o primeiro evento de M/M foi mortalidade. Pacientes que apresentaram eventos de morbidade no GRIPHON (31) tiveram maior risco de morte comparados aos que não apresentaram. Portanto, remover os pacientes que apresentaram eventos de morbidade da análise de sobrevida pode ser considerada uma forma de censura informativa e ainda subestima o risco de mortalidade. Neste caso, o demandante utilizou os dados de sobrevida do início da randomização até o final do estudo (EOS, do inglês *end of study*) por ser mais robusto, mesmo que sendo afetado pelo *cross-over* de pacientes após EOT.

Foram utilizados modelos paramétricos de sobrevida para extrapolar a curva de KM até EOS do estudo GRIPHON (31). A função exponencial foi a que se apresentou como melhor opção para extrapolar a curva de KM. Através das curvas foi possível calcular uma taxa de mortalidade por ciclo de **2,21%**. A taxa foi utilizada para os três estados de transição de CF (CF II, III e IV) e aplicada em ambos os braços de tratamento (selexipague vs. iloprostá), devido à ausência de dados de mortalidade específicos para iloprostá, sendo uma premissa conservadora na análise.

Figura 6: Curvas de sobrevida – Estudo GRIPHON



Fonte: material do demandante.

7.1.6 Custos utilizados

Selexipague

O PMVG 18% foi considerado como preço base do modelo, entretanto análises complementares sem impostos (PMVG 0%, lista positiva) para selexipague foram feitas para avaliar o impacto deles no modelo, visto que iloprosta conta com desoneração de PIS/COFINS e ICMS.

Quadro 13: Valores do selexipague utilizados no modelo de ACU pelo demandante.

Apresentação	PMVG 18%	Preço por cp	PMVG 0%	Preço por cp
200µg (titulação) x 140 cp	R\$18.799,99	R\$134,29	R\$ 13.395,22	R\$ 95,68
200µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
400µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
600µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
800µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1000µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1200µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1400µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1600µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68

Cp: comprimido; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

O selexipague deve ter sua dose titulada até atingir dose máxima tolerada, variando de 200mcg a 1600mcg, duas vezes ao dia. A dose é titulada de 200mcg em 200mcg em períodos semanais onde o paciente pode apresentar EAs, geralmente transitórios ou manejáveis com tratamento sintomático. Caso o paciente atinja uma dose que não pode ser mais tolerada, deve retroceder para a dose anterior sendo encontrada a dose de manutenção.

Figura 7: Exemplo de titulação de dose com Selexipague

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
200µg	200	400	200	200	200	200	200	200	200	200
400µg	200	400	600	400	400	400	400	400	400	400
600µg	200	400	600	800	600	600	600	600	600	600
800µg	200	400	600	800	1000	800	800	800	800	800
1000µg	200	400	600	800	1000	1200	1000	1000	1000	1000
1200µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1200	1200	1200
1400µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1400	1400
1600µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1600	1600

OBS: Em azul claro as doses de titulação, em azul escuro a dose não tolerada e em branco as doses de manutenção. Material do demandante.

A titulação de selexipague leva, até 8 semanas, considerando os pacientes com dose tolerada de 1600µg. Como cada ciclo do modelo tem 12 semanas, o demandante separou os custos do primeiro ciclo dos demais ciclos do modelo. O estudo GRIPHON (31) apresentou a proporção de pacientes que utilizaram cada dose de selexipague no período de manutenção, exceto para pacientes que descontinuaram do estudo prematuramente, totalizando 97,1%. As proporções reportadas foram ajustadas para somar 100% no modelo proposto.

Quadro 14: Proporção de pacientes por perfil de doses de selexipague.

Dose de Manutenção	Proporção de pacientes no estudo GRIPHON	Proporção de pacientes no modelo
200 µg	11,8%	12,2%
400µg	11,3%	11,6%
600µg	10,8%	11,1%
800µg	14,3%	14,7%
1000µg	6,1%	6,3%
1200µg	7,3%	7,5%
1400µg	7,1%	7,3%
1600µg	28,4%	29,2%

Foram contabilizados todos os comprimidos necessários para atingir as doses semanais de cada perfil de dose na titulação. Foi subtraído de cada perfil, os **140 comprimidos de 200µg oferecidos sem custo por paciente**. Para evitar ao

máximo o desperdício de comprimidos utilizou-se a maior quantidade possível de comprimidos de cada caixa de titulação necessária e combinamos com comprimidos da caixa de 800µg para atingir a dose máxima tolerada de cada perfil de paciente. Para o perfil de 1400µg houve um desperdício de 4 comprimidos, os quais foram contabilizados nos custos do modelo. Para os ciclos seguintes foi utilizado o custo de dois comprimidos por dia pelo período de 3 meses (91,31 dias) totalizando **R\$24.171,63** por ciclo (PMVG 18%) ou **R\$ 17.222,58** por ciclo (sem impostos), que é igual para todas as doses do selexipague.

Quadro 15: Custo do primeiro ciclo do modelo com selexipague -3 meses.

Dose de Manutenção	Total de comprimidos	Tempo de tratamento equivalente	Custo do primeiro ciclo (PMVG -18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG 18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG sem impostos)
200 µg	186	3 meses	R\$ 24.977,35	R\$ 6.177,19	R\$ 4.401,33
400µg	238	2 meses	R\$ 31.960,27	R\$ 13.160,11	R\$ 9.376,74
600µg	252	1 mês	R\$ 33.840,28	R\$ 15.040,13	R\$ 10.716,27
800µg	359	1 mês	R\$ 48.208,97	R\$ 29.408,82	R\$ 20.954,13
1000µg	380	1 mês	R\$ 51.029,00	R\$ 32.228,84	R\$ 22.963,44
1200µg	391	1 mês	R\$ 52.506,15	R\$ 33.706,00	R\$ 24.015,93
1400µg	400	1 mês	R\$ 53.714,73	R\$ 34.914,58	R\$ 24.877,05
1600µg	394	1 mês	R\$ 52.909,01	R\$ 34.108,86	R\$ 24.302,97

O custo médio ponderado para o primeiro ciclo com PMVG 18% calculado foi de R\$ 44.174,14 e de R\$ 25.373,99 com cessão de 140 comprimidos.

Iloprostá

Iloprostá é comercializado em ampolas contendo 10µg de solução para nebulização. São recomendadas de 6 a 9 administrações por dia em uma dose de manutenção de 5µg. Segundo a bula do medicamento é necessário que todo o conteúdo da ampola seja transferido para a câmara do nebulizador e a solução não utilizada deve ser descartada (40). Neste modelo, foi considerado o uso de uma ampola por aplicação e uma média de 7,5 aplicações por dia, segundo estudo de Olschewski *et al.* 2002 (41), totalizando 675 ampolas de iloprostá por ciclo do modelo (3 meses). O preço por ampola de iloprostá, segundo tabela SIGTAP, é de R\$23,44 (56), totalizando **R\$15.822,00** por ciclo do modelo.

O modelo considera o uso das medicações em terapia tripla no cenário base, foram contabilizados os custos de terapia dupla com ERA e PDE5i do SIGTAP (56) e Painel de Preços para sildenafil 20 mg (57). Estes custos foram imputados em ambos os braços do modelo (iloprosta e selexipague).

Quadro 16: Valores dos medicamentos por comprimido para o modelo.

Medicamento	Preço por Comprimido
ERA	
Ambrisentana 10mg 1x/dia	R\$25,72
Bosentana 125mg 2x/dia	R\$8,83
PDE5i	-
Sildenafil 20mg 3x/dia	R\$6,58
Custo total por ciclo	R\$3.728,70

Considerada referência do Painel de Preços, pois na atualização de 03/2020 do SIGTAP não há valor para sildenafil 20mg.

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$320.721,97 (quadro 16).

Quadro 17: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de selexipague versus iloprosta do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo tratamento	Diferença de custo	RCEI em 10 anos
Selexipague	2,716	-	R\$ 540.037,20		
Iloprosta	2,391	0,325	R\$ 435.806,55	R\$ 104.230,65	R\$ 320.721,97

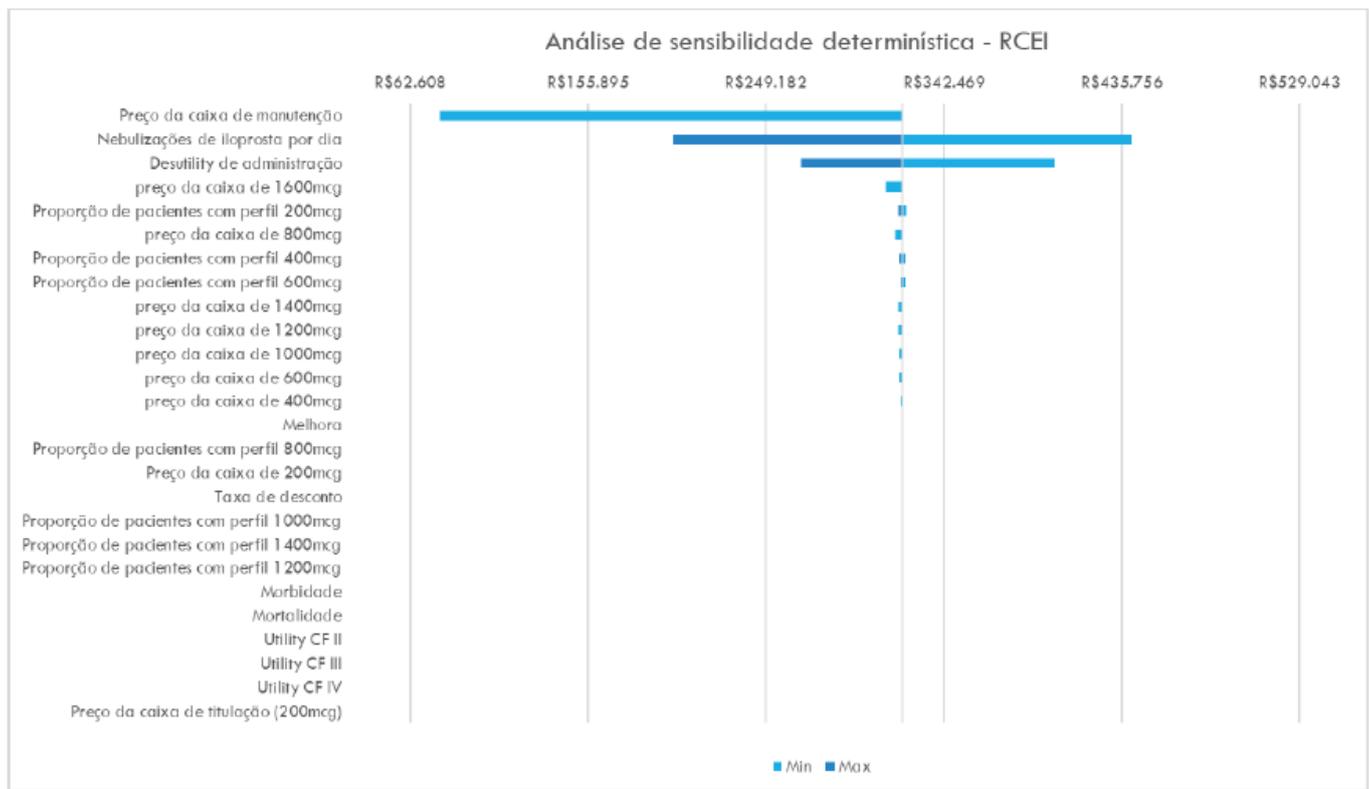
Em uma análise com desoneração de impostos sobre o selexipague o tratamento ficaria R\$ 453.945,33 e a RCEI em 10 anos calculada ficou **R\$ 55.813,76**.

Análise de Sensibilidade

O demandante realizou duas análises de sensibilidade para avaliar os parâmetros que influenciam na RCEI e a robustez do modelo elaborado. Foram realizadas análises determinísticas e probabilísticas.

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado de RCEI do modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Com exceção dos preços de selexipague, que foram variados entre PMVG 0% e lista positiva e PMVG 18% e lista negativa, todos os parâmetros foram variados em ±20%.

Figura 8: Gráfico de tornado da Análise de Sensibilidade Determinística.



O preço desonerado de selexipague na manutenção é o parâmetro que teve maior influência no resultado de RCEI. O número de nebulizações e a perda de qualidade de vida atrelada ao uso de iloprostá (*desutility* de administração) também teve influência no resultado de RCEI.

Análise de Sensibilidade Probabilística

Para avaliar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de selexipague ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Figura 9: Plano de custo-efetividade.

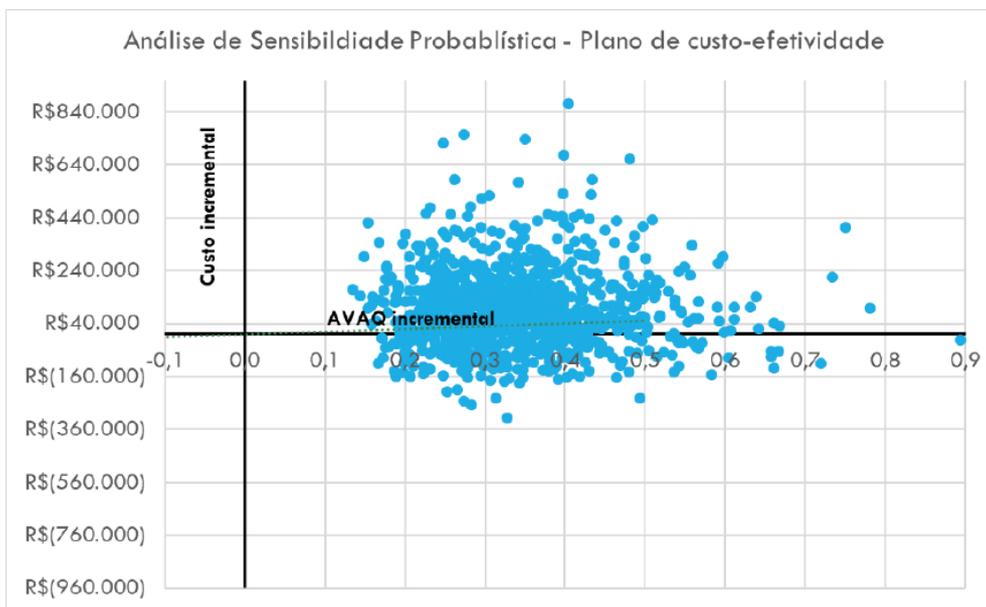
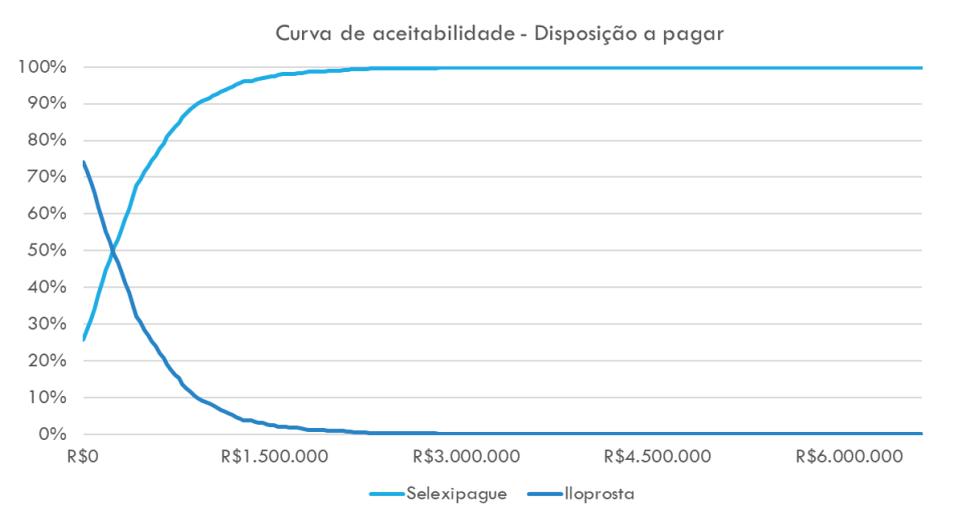


Figura 10: Curva de Aceitabilidade.



Todas as mil simulações apresentaram maior efetividade de selexipague em terapia tripla comparada a iloprosta em terapia tripla, sendo 25,8% das simulações dominantes por apresentarem maior efetividade e economia de custos. Além disso, 35,5% das iterações estão abaixo de 3x o PIB per capita brasileiro.

O demandante ainda apresentou outra análise de sensibilidade alternativa a partir da desoneração do preço do medicamento.

Figura 11: Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística alternativa.

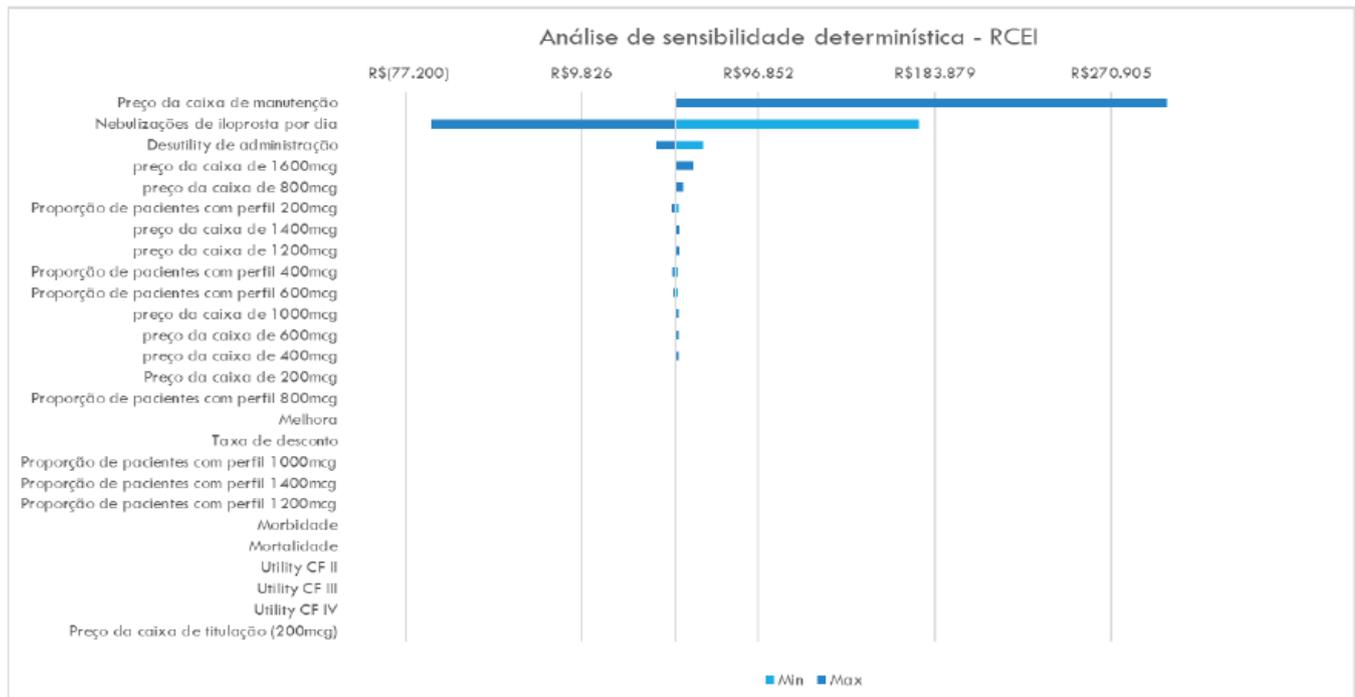


Figura 12: Plano de custo-efetividade alternativo.

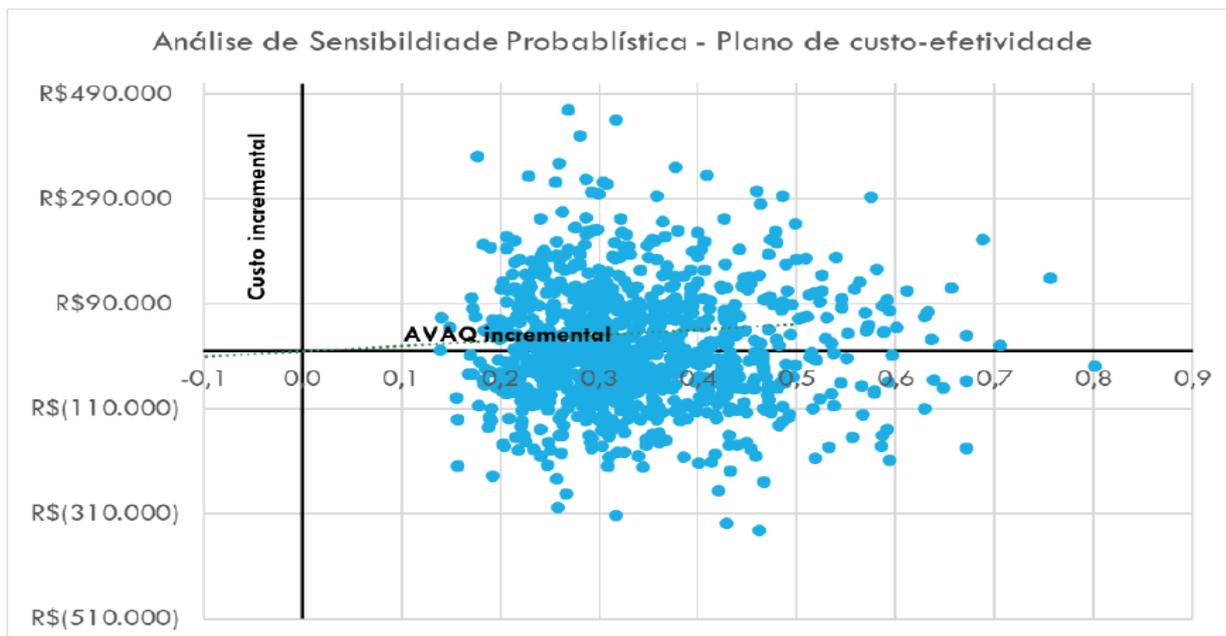
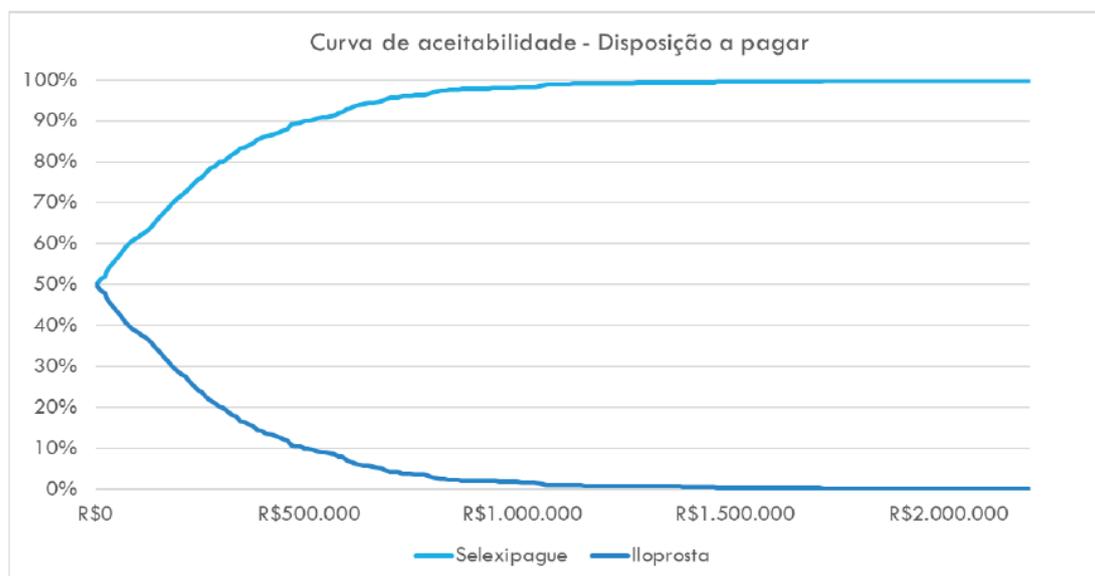


Figura 13: Curva de Aceitabilidade - análise alternativa.



Neste cenário alternativo, na análise determinística, o preço da caixa de manutenção é o parâmetro que tem maior influência no resultado de RCEI, seguido pelo número de nebulizações de iloprosta, deixando o resultado dominante a favor de selexipague na variação máxima de 9 nebulizações por dia. Na análise probabilística, todas as mil simulações apresentaram maior efetividade de selexipague em terapia tripla comparada a iloprosta em terapia tripla, sendo 49,9%

das simulações dominantes por apresentarem maior efetividade e economia de custos. Além disso, 62% das iterações estão abaixo de 3x o PIB per capita brasileiro.

Conclusões sobre a análise de custo-efetividade

O modelo de custo-utilidade construído pelo demandante utilizou uma abordagem simples e direta para comparar selexipague com iloprosta em pacientes com HAP grupo I e classe funcional III. A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de Markov para projetar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) entre selexipague comparado a Iloprosta. Foi utilizado como desfecho clínico a diferença em utilidade, considerando a via de administração dos medicamentos (oral vs inalatória).

Recomendações da OMS incluiu tratamento combinado com selexipague em pacientes com CF IV. O demandante poderia ter considerado essa possibilidade no modelo. O demandante utilizou no modelo, a taxa de **25,7%** de pacientes melhorando de CF III para CF II baseada, segundo informações dele, na semana 16 do estudo GRIPHON (31). Porém não identificamos esse valor na publicação original nem nas suplementares.

O demandante não considerou dados de hospitalizações e eventos adversos devido à ausência de diferença significativa entre os dois braços.

Os resultados da análise mostram uma RCEI de R\$ 320.721,97/AVAQ ou 9,3 vezes o PIB per capita do País em 2019 (1 PIB per capita = R\$ 34.533 - IBGE) em 10 anos. As análises de sensibilidade foram bem conduzidas de acordo com os parâmetros apresentados e foram realizadas de forma determinística e probabilística.

7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise de impacto orçamentário pelo demandante, tendo como população alvo os pacientes adultos com HAP em CF III, sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. Foram propostos dois cenários no modelo de impacto orçamentário, com e sem a incorporação de selexipague. Seguindo o modelo de custo-utilidade, os comparadores no impacto orçamentário são selexipague e iloprosta em terapia tripla (ERA + PDE5i); ou em dupla ou monoterapia nos casos dos pacientes que não sejam candidatos à ERA e/ou PDE5i. Apesar da proposta de incorporação ser para pacientes em CF III, foram incluídos os custos de toda a sequência de tratamento do modelo.

Para o cálculo da população prevalente de HAP, partiu-se do número médio de pacientes ativos na base do Datasus, em 2019, tratados com bosentena, ambrisentana, sildenafil e iloprosta no SUS, resultando em 4.378 pacientes com HAP (59). Foi utilizada a taxa de crescimento anual da população brasileira acima de 18 anos para estimar o número de pacientes em 2021 (60). Em cima desse número de pacientes foi aplicada a proporção de pacientes em tratamento avaliados em CFIII e elegíveis a monoterapia ou terapia combinada segundo o registro REVEAL (61). Para a população incidente, nos anos seguintes, foi aplicada a média da taxa de incidência entre os estudos de Escribano Subias et al. (2012) (62), Jang et al. (2019) (63), Frost et al. (2011) (6) e Humbert et al. (2006) (8) sobre a população total brasileira acima de

18 anos dos anos de 2022 até 2025 segundo dados do IBGE (109). Além disso, foi aplicada a proporção de pacientes diagnosticados em CFII e elegíveis a monoterapia ou terapia combinada segundo o registro REVEAL (61).

Pacientes prevalentes= Pacientes HAP 2019 X crescimento 2020 x crescimento 2021 x %CFII x (% monoterapia + % terapia combinada)

Pacientes prevalentes em 2021 = 4378 x 1,194% x 1,131% x 50% x (1,5% + 46%) =1064

Quadro 18: Projeção da população elegível 2021 – 2025.

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira >18 anos	160,0 mi	161,8 mi	163,5 mi	165,1 mi	166,6 mi
Incidentes	-	118	119	120	121
Prevalentes	1064	-	-	-	-
Total	1064	1182	1301	1421	1542

Fonte: dados do demandante.

O demandante considerou os pacientes prevalentes de 2021 e os incidentes dos anos seguintes para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos sendo aplicados os custos anuais retirados do modelo de custo-utilidade. O custo diminui a cada ano, pois está ajustado pela taxa de sobrevivência dos pacientes do modelo.

Quadro 19: Custos anuais com tratamento.

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Selexipague + ERA +PDE5i	R\$106.810,20	R\$92.036,41	R\$80.709,78	R\$71.116,74	R\$62.952,30
Iloprost + ERA +PDE5i	R\$75.643,57	R\$69.163,19	R\$63.237,99	R\$57.820,40	R\$52.866,93
Sobrevida da coorte em ambos braços do modelo	100%	91,4%	83,6%	76,4%	69,9%

Análise realizada pelo demandante com o cenário proposto usou um *market share* ao longo dos 5 anos para o selexipague de 50% no primeiro ano, considerando que as alternativas concorrem diretamente como medicamentos que atuam na via das PGI2s. Para os anos seguintes foi considerado um incremento de participação de 5% ao ano chegando a 70%.

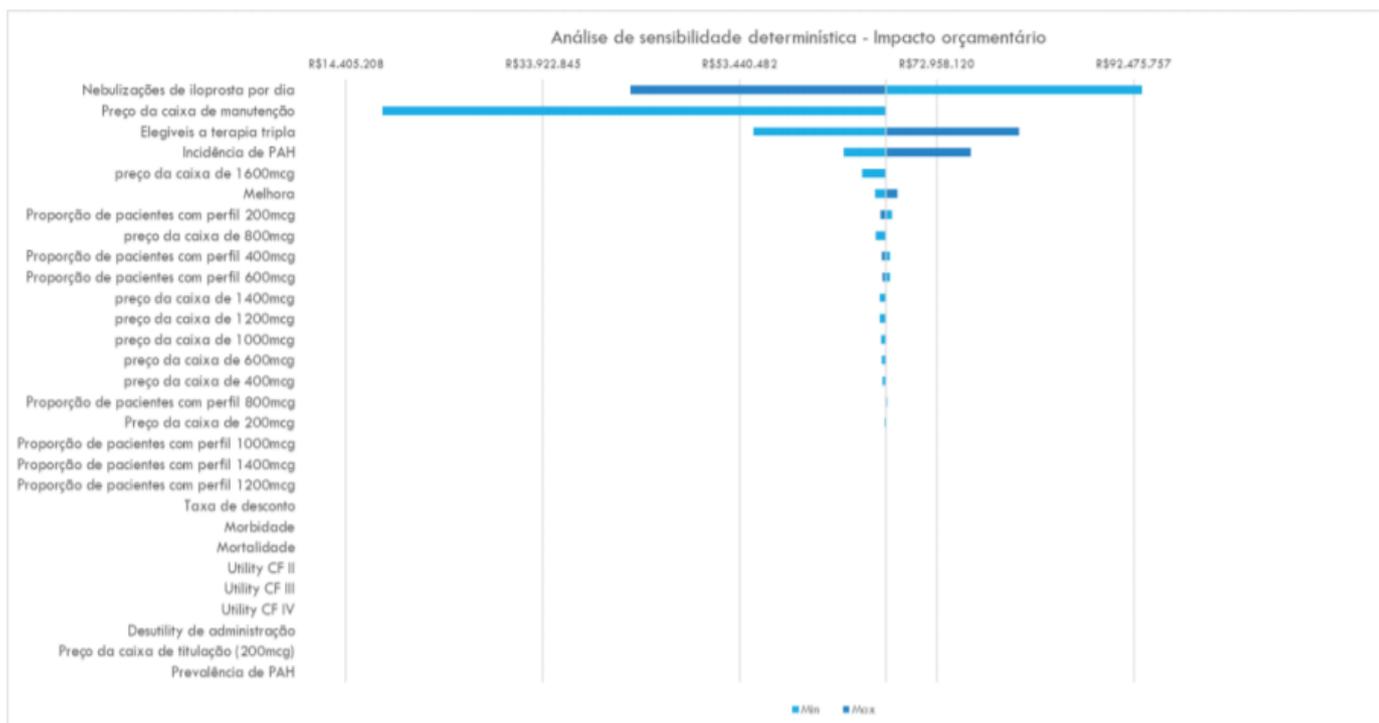
Quadro 20: Impacto Orçamentário.

Cenários		2021	2022	2023	2024	2025	Total
Atual (sem Selexipague)		R\$80.491.579	R\$82.503.844	R\$84.436.767	R\$86.293.476	R\$88.074.712	R\$421.800.378
Proposto (com Selexipague)		R\$97.073.630	R\$96.692.066	R\$97.439.185	R\$98.566.931	R\$99.981.787	R\$489.753.598
Incremental		R\$16.582.050	R\$14.188.222	R\$13.002.418	R\$12.273.455	R\$11.907.075	R\$67.953.220

A incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 67,9 milhões em 5 anos se a taxa de difusão for até 70%. O *market-share* adotado pelo demandante pode estar subestimado. O selexipague por ser um medicamento oral pode ter uma difusão mais agressiva no sistema de saúde em 5 anos do que a proposta apresentada, chegando a 70 % em 5 anos, já que o iloprosta tem como via a inalatória e demanda várias inalações diárias o que concorre para uma adesão menor.

O demandante realizou análise de sensibilidade do impacto orçamentário onde foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível para o cálculo da Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário. O número de pacientes no SUS e o de elegíveis a terapia tripla foram variados em 20% enquanto a incidência de HAP foi variada entre os estudos com menor e maior valor de incidência.

Figura 14: Resultado da análise de sensibilidade determinística por gráfico de tornado.



As nebulizações de iloprostá e o preço de manutenção de selexipague tem maior influência nos resultados de impacto orçamentário, seguidos pelos parâmetros de cálculo da população elegível. Na variação máxima das nebulizações, o impacto orçamentário em 5 anos (R\$ 42,6 milhões) seria 37% menor, ou uma diferença de R\$25,4 milhões, do que o cenário base. No preço mínimo da caixa de manutenção selexipague (ou seja, PMVG sem impostos), o impacto orçamentário em 5 anos (R\$ 18 milhões) seria 74% menor do que o cenário base, evidenciando que se o selexipague contasse com a mesma isenção tributária de iloprostá, haveria uma economia de R\$ 50 milhões em 5 anos ao SUS.

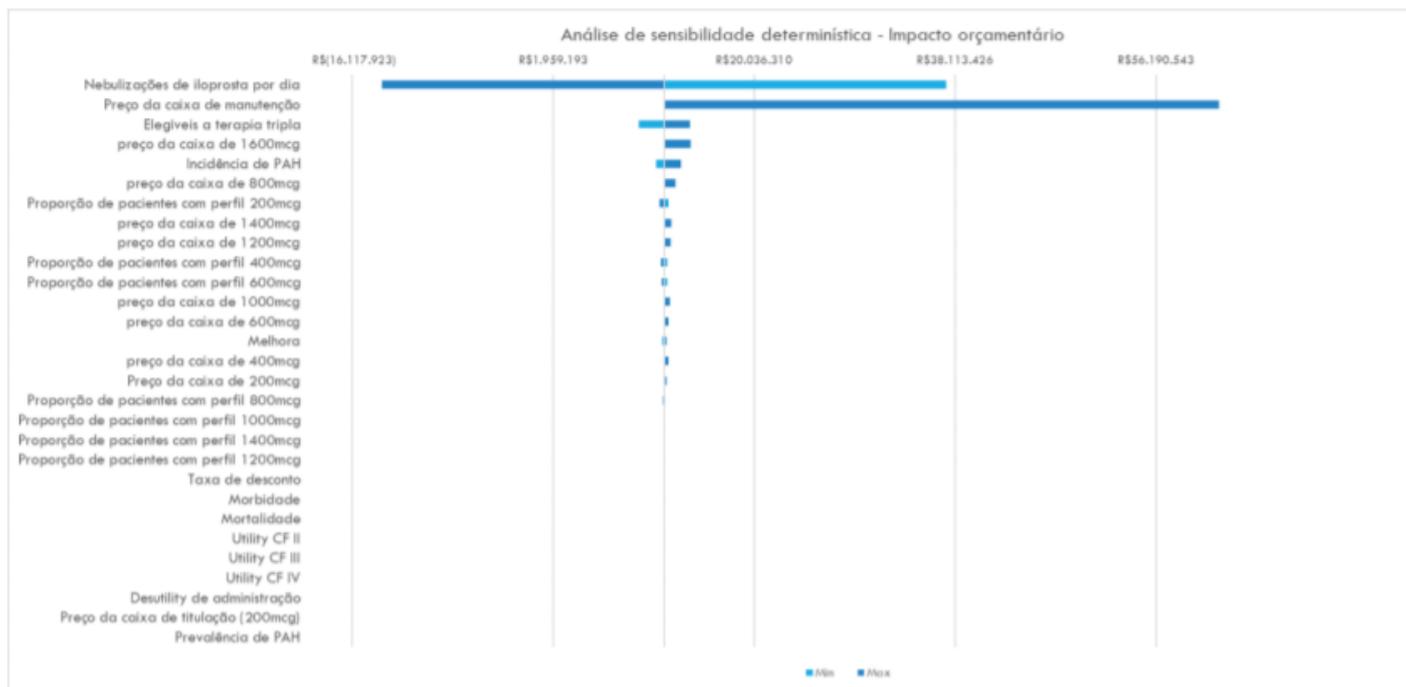
O demandante apresentou ainda uma análise alternativa de impacto orçamentário com isenção de impostos para o selexipague. O demandante justifica que o iloprostá apresenta isenção de PIS/COFINS e ICMS e conduziram uma análise utilizando os preços de selexipague em um possível cenário de PMVG sem impostos. Foram utilizados os preços de R\$5.740,86 para caixa de manutenção (60 comprimidos) e de R\$ 13.395,22 para a caixa de titulação (140 comprimidos). 140 comprimidos (1 caixa de titulação) seguiram, conforme proposta para incorporação, sem custos ao SUS, relativos ao primeiro mês de tratamento do paciente.

Quadro 21: Impacto orçamentário do cenário alternativo –isento de impostos.

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Atual (sem Selexipague)	R\$80.491.579	R\$82.503.844	R\$84.436.767	R\$86.293.476	R\$88.074.712	R\$421.800.378
Proposto (com Selexipague)	R\$83.621.566	R\$84.926.217	R\$86.664.572	R\$88.403.404	R\$90.127.626	R\$433.743.384
Incremental	R\$3.129.987	R\$2.422.373	R\$2.227.805	R\$2.109.928	R\$2.052.914	R\$11.943.006

Nesta avaliação a incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 3,1 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 11,9 milhões em 5 anos. Neste cenário, também foi avaliado as incertezas do modelo, em análise de sensibilidade determinística, com variação dos mesmos parâmetros do caso base e os parâmetros que mais afetam os resultados são apresentados na figura abaixo.

Figura 15: Análise de sensibilidade do cenário alternativo sem impostos – Gráfico de Tornado.



Neste cenário, com o número máximo de nebulizações de iloprostá, o resultado do impacto orçamentário é negativo, ou seja, gera economia de recursos de R\$ 13,4 milhões em 5 anos.

Ao analisar o impacto orçamentário apresentado pelo demandante optamos por realizar mais um cenário com *Market-share* mais agressivo considerando ser o selexipague a única alternativa oral disponível se incorporado. Consideramos um *Market share* de 50%, 65%,75%,85% e 95% ao longo dos 5 anos.

Quadro 22: Impacto orçamentário –cenário de maior difusão.

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Atual (sem Selexipague)	R\$80.491.579	R\$82.503.844	R\$84.436.767	R\$86.293.476	R\$88.074.712	R\$421.800.378
Proposto (com Selexipague)	R\$97.073.630	R\$97.059.091	R\$98.264.834	R\$99.930.028	R\$101.944.939	R\$494.272.522
Incremental	R\$16.582.050	R\$14.188.222	R\$13.002.418	R\$12.273.455	R\$11.907.075	R\$ 72.472.144

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo realizado pelo demandante diz respeito à estimativa da população-alvo. A falta de registros de pacientes brasileiros com HAP grupo I e classe funcional III e do número de pacientes em tratamento via demanda judicial pode ter subestimado a população-alvo. Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão pode ser maior que a prevista na AIO já que o medicamento disponibilizado atualmente, o iloprostá, é inalatório com recomendação de

várias inalações diárias dificultando sua administração e adesão. O medicamento proposto é por via oral o que facilita a administração. Portanto, é possível que frente a uma incorporação sua difusão seja muito mais rápida no SUS.

Apesar dessas limitações a análise de impacto orçamentário pode ser considerada bem elaborada pelo demandante que foi criterioso no desenvolvimento da análise.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Drug Expert Committee (CADTH)*, do Canadá, recomenda que o selexipague seja reembolsado para o tratamento em longo prazo da HAP, HAPH, HAP associada a distúrbios do tecido conjuntivo e HAP associado a cardiopatia congênita, em pacientes adultos com CF II a III da OMS para retardar a progressão da doença, se houver controle inadequado com terapia de primeira e segunda linha (64).

Em 2018, o SMC, da Escócia, sob o processo de avaliação de medicamentos órfãos, recomenda selexipague como terapia combinada em uma subpopulação de pacientes com HAP, especificamente aqueles com CF III da OMS, insuficientemente controlados com ERA + PDE5i, que seriam considerados para tratamento com iloprosta inalatório (65).

O *Haute Autorité de Santé (HAS)*, da França, emitiu em 2017 um parecer positivo recomendando a inclusão de selexipague na lista de medicamentos aprovados para uso hospitalar no tratamento da HAP com CF III da OMS apenas em terapia tripla com ERA e PDE5i, em pacientes insuficientemente controlados pela combinação desses dois agentes (66).

O *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*, da Alemanha, recomenda selexipague para o tratamento em longo prazo de pacientes adultos com HAP nas CF II - III da OMS, como tratamento combinado em pacientes cuja doença é insuficientemente controlada com um ERA e/ou um PDE5i, ou como monoterapia em pacientes que não são elegíveis para esses tratamentos (67).

Em 2019, selexipague foi comissionado pelo *National Health Service (NHS)* da Inglaterra como uma terapia de terceira linha para pacientes em CF III em combinação com um ERA e inibidor de PDE5I, após falha de resposta ou resposta subótima à terapia com um ERA e inibidor de PDE5I (68).

Em agosto de 2020, o PBAC da Austrália recomendou o reembolso de selexipague para o tratamento de pacientes com HAP em CF III ou IV em terapia tripla, mediante combinação com um ERA e um PDE5I (69).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP), Grupo I e classe funcional (CF) III, que não alcançaram resposta satisfatória com

antagonistas do receptor de endotelina (ERA) e/ou inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5-i). A busca foi realizada no dia 22/04/2021, utilizando-se as seguintes estratégias de buscas: (i) ClinicalTrials: “Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Pulmonary Arterial Hypertension | Adult | Phase 3, 4”; e (ii) Cortellis: “Current Development Status (Indication (Pulmonary artery hypertension) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com selexipague (tecnologia analisada neste relatório de recomendação) ou com antagonistas de ERA ou PDE5-i.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e FDA.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 3 tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com adultos com HAP, Grupo I e CF-III, que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5-i (Quadro 23).

Quadro 23: Medicamentos potenciais para o tratamento adultos com HAP, Grupo I e CF-III.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para adultos com HAP, Grupo I, CF-III
Ralinepague	Agonista de PGI2	Oral	Fase 3 ^a	ANVISA/ EMA/ FDA: Sem registro
Riociguate	Estimulador de guanilato ciclase	Oral	Fase 4 ^b	ANVISA: Sem registro EMA: 2014 FDA: 2013
Sotatercepte	Antagonista do receptor de ativina tipo II Inibidor do ligante da proteína 11 morfogenética óssea	Subcutânea	Fase 3 ^a	ANVISA/ EMA/ FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em abril de 2021.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CF: Classe funcional; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; HAP: Hipertensão arterial pulmonar; PGI2: prostaciclina; ^a Recrutando; ^b Completo.

Ralinepague recebeu designação de droga órfã na EMA (2019) para o tratamento de HAP (70). Ensaios clínicos fase 3 estão em andamento para a avaliação do medicamento no tratamento da HAP (Grupo I) das CF II a IV. Nesses ensaios, ralinepague será administrado uma vez ao dia (comprimidos de liberação prolongada) em diferentes doses. A previsão de término dos estudos está entre os anos de 2022 e 2024 (71).

Riociguate possui registro nas agências internacionais EMA e FDA para o tratamento de HAP (grupo I) e da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (grupo 4) (70,72). Na Anvisa, o registro é apenas para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (grupo 4) (73). Em 2015, o medicamento foi avaliado pela agência canadense de

avaliação de ATS (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e recebeu parecer favorável para o tratamento de adultos com HAP (grupo I), CF II ou III em monoterapia ou combinado com antagonistas de ERA, mediante atendimento de alguns critérios e condições, incluindo custo inferior à terapia de segunda linha de menor custo no país (74).

Sotatercepte ainda não possui registro nas agências regulatórias pesquisadas. A tecnologia está em fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de HAP (grupo I) CF II ou III. Nos ensaios clínicos, o medicamento é administrado por via subcutânea a cada 21 dias. A previsão de término dos estudos é para os anos 2022 e 2027 (71).

Informação de patente

O pedido de patente do selexipague foi depositado no Instituto Nacional de Propriedade intelectual (INPI) no dia 25/04/2002, sob o número PI0209249-2 B1. A patente foi concedida em 26/04/2016 e expira em 26/04/2026 (75).

10. IMPLEMENTAÇÃO

Para implementação do Selexipague, o PCDT para Hipertensão Arterial Pulmonar deve ser atualizado inserindo e condicionando o uso do selexipague para tratamento de pacientes com HAP do grupo I em classe funcional III como alternativa ao iloprostá em pacientes tratados com (ERA + PDE5i).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara, grave, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares, pertencente a um grupo de distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP). A incidência anual da HAP varia entre 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes, enquanto a prevalência estimada é de 10,6 a 16 casos/milhão de habitantes. A HAP é uma condição progressiva com prognóstico ruim, que pode levar rapidamente à incapacidade e morte prematura. Devido a sua baixa incidência é uma doença classificada como doença rara. Para o tratamento da HAP utiliza-se associação de terapias específicas e a combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação.

Atualmente no Brasil, existem 5 medicamentos para HAP aprovados pela ANVISA, que incluem antagonistas do receptor de endotelina (ERA) (ambrisentana e bosentana); inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (sildenafil) e atuantes na via da prostaciclina (PGI₂), que são os análogos da PGI₂ (iloprostá) e o agonista do receptor IP (selexipague). No PCDT de HAP somente está disponível no SUS o iloprostá (inalatório) como análogo da PGI₂.

Foi submetida uma demanda externa para incorporação do selexipague que é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, indicado para o tratamento de longo prazo da HAP que mostrou retardar a ocorrência de

eventos de morbimortalidade. A solicitação de incorporação é para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá.

Não há estudos de comparação direta de selexipague com iloprostá. As metanálises em rede que fazem essas comparações apresentam evidências frágeis principalmente devido a heterogeneidade de estudos, população com características variadas e desfechos heterogêneos. A evidência principal de selexipague é o ECR Fase III GRIPHON, em que pacientes foram randomizados para receber selexipague ou placebo em adição a terapia de base (80% já usavam ERA e/ou PDE5i). O risco do desfecho primário composto de morte, progressão da doença ou de uma complicação relacionada a HAP foi significativamente menor entre os pacientes que receberam selexipague do que entre os que receberam placebo (41,6% dos pacientes no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipague [HR no grupo selexipague em comparação ao grupo placebo: 0,60; IC99% 0,46-0,78; $p < 0,001$).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do selexipague para tratamento de HAP do grupo I e classe funcional III é baseada principalmente em um ECR GRIPHON (31) que avaliou o selexipague versus placebo com nível de evidência moderada.

O modelo de custo-utilidade construído pelo demandante utilizou uma abordagem simples e direta para comparar selexipague com iloprostá em pacientes com HAP grupo I e classe funcional III. A análise econômica conduzida baseou-se em um modelo de Markov para projetar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) entre selexipague comparado a iloprostá. Foi utilizado como desfecho clínico a diferença em utilidade, considerando a via de administração dos medicamentos (oral vs inalatória).

O resultado da razão de custo efetividade incremental (RCEI) do caso base, considerando a terapia combinada e o cenário onerado, foi de R\$ 320.721,97.

A incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 67,9 milhões em 5 anos se a taxa de difusão for até 70%. Caso fosse considerado o cenário de desoneração do selexipague, o IO em 5 anos seria de R\$ 11,9 milhões.

O selexipague foi aprovado internacionalmente por 5 agências (Canadá, França, Escócia, Alemanha e Inglaterra) que emitiram pareceres positivos para sua utilização.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do selexipague para tratamento de HAP – grupo I em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA

e/ou PDE5i, como alternativa a iloprosta. Os membros da Conitec consideraram que, apesar das evidências indiretas sobre selexipague indicarem eficácia e segurança semelhantes ao iloprosta, os custos do selexipague são superiores ao iloprosta, impactando economicamente o SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(3):413–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.002>
2. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther* [Internet]. 2020;6(1):9–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>
3. Rose-Jones LJ, McLaughlin V V. Pulmonary hypertension: types and treatments. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(1):73–9.
4. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;186(8):790–6.
5. Saúde M da. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Minist da Saude Dep Atenção Espec e Temática Coord [Internet]. 2014;41. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf
6. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Gregory Elliott C, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* [Internet]. 2011;139(1):128–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0075>
7. Alves Jr JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJC dos S, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in the Southern Hemisphere. *Chest*. 2015 Feb;147(2):495–501.
8. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep;351(14):1425–36.
9. Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J. Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):273–83.
10. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;43(12 SUPPL.):S48– 55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.010>
11. Christiansen D, Porter S, Hurlburt L, Weiss A, Granton J, Wentlandt K. Pulmonary Arterial Hypertension: A Palliative Medicine Review of the Disease, Its Therapies, and Drug Interactions. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020;59(4):932–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.023>
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão Arterial Pulmonar. 2014.
13. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidel. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001;38(7):2101–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01683-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01683-7)
14. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1):7S-10S.

15. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343–9.
16. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J [Internet].* 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>.
17. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4175–81. 24.
18. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet].* 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
19. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest [Internet].* 2010;137(2):376–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1140.26>.
20. Howard LS, Ferrari P, Mehta S. Physicians' and patients' expectations of therapies for pulmonary arterial hypertension: Where do they meet? *Eur Respir Rev.* 2014;23(134):458–68.
21. Guillemin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):535–42. 28. 22. FDA. The voice of the patient: pulmonary arterial hypertension. 2014.
23. Fernandes CJCS, Martins BCS, Jardim CVP, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1).
24. Mathai SC, Suber T, Khair RM, Kolb TM, Damico RL, Hassoun PM. Health-related quality of life and survival in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):31–9.
25. Blok IM, van Riel ACMJ, Schuurung MJ, Duffels MG, Vis JC, van Dijk APJ, et al. Decrease in quality of life predicts mortality in adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Netherlands Hear J.* 2015;23(5):278–84.
26. Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med.* 2010;104(6):902–10.
27. Dufour R, Pruett J, Hu N, Lickert C, Stemkowski S, Tsang Y, et al. Healthcare resource utilization and costs for patients with pulmonary arterial hypertension: real-world documentation of functional class. *J Med Econ [Internet].* 2017;20(11):1178–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1363049>
28. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet].* 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01908-2018>
29. McLaughlin V V., Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 SUPPL.).

30. McLaughlin V V., Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(1 SUPPL. 1):S97–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.007>
31. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–33.
32. McLaughlin V V., Channick R, De Marco T, Farber HW, Gaine S, Galiè N, et al. Results of an Expert Consensus Survey on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Oral Prostacyclin Pathway Agents. *Chest*. 2020;157(4):955–65
33. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
34. BRASIL. ANVISA - Consulta a Medicamentos. 2009.
35. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148–57.
36. Kingman M, Ruggiero R, Torres F. Ambrisentan, an endothelin receptor type A selective endothelin receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(11):1847–58.
37. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin V V., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834–44.
38. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093–100.
39. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, Meyer GMB, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, et al. Longterm results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;172(2):332–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.179>.
40. Bayer S.A. Ventavis (Iloprost) [Bula de remédio]. 2018. p. 22.
41. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322–9.
42. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(4):691–4. 63.
43. McLaughlin V V., Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(11):1257–63.
44. Del Pozo R, Blanco I, Hernández-González I, López-Meseguer M, López-Reyes R, Lázaro-Salvador M, et al. Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;275:158–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.012>
45. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Uptravi (selexipague) [Bula de remédio]. 2019. p. 16.

46. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>
47. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37–47.
48. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):352–9. 90.
49. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Hear Lung Transplant*. 2020;39(4):300–9.
50. Badiani B, Messori A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2016 Jan;25(1):46–52.
51. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* [Internet]. 2017;151(1):90–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1461>
52. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv* [Internet]. 2018;25(1):1898–909. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523257>
53. Barnes H, HI Y, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2019;.
54. Picken, Fragkos, Eddama, Coghlan, Clapp. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Clin Med*. 2019;8(4):481.
55. CMED. Listas de preços de medicamentos. 2020.
56. BRASIL. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2019.
57. Ministério da Economia. Painel de Preços. 2020.
58. McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:1–8.
59. BRASIL. Datasus - Tabnet SIA/SUS [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>
60. IBGE. Estimativas da População. 2018
61. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8–18.

62. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40(3):596–603.
63. Jang AY, Chung WJ. Current status of pulmonary arterial hypertension in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019;34(4):696–707.
64. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Selexipag. 2016. p. 6.
65. Scottish Medicines Consortium. Selexipag (Uptravi®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. 2018. p. 12.
66. Haute Autorité de Santé. UPTRAVI (selexipag), antithrombotic. 2017. p. 25.
67. Bundesausschuss G. Beschluss -des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Selexipag. 2016.
68. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Selexipag for treating pulmonary arterial hypertension (adults). 2019. p. 29.
69. PBAC. JULY 2020 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbacoutcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>
70. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
71. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
72. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
73. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
74. Página Inicial da CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
75. Página Inicial do INPI – Instituto Nacional da Propriedade Intelectual [Internet]. Acessado em abril de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>.

