



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**AMBRISANTANA, BOSENTANA, ILOPROSTA,
SELEXIPAGUE E SILDENAFILA**
para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do texto

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Clarice Moreira Portugal

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Layout e diagramação

Danthon do Amaral Corrêa

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este relatório é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

Todas as recomendações da Conitec são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação/exclusão/alteração da tecnologia analisada.

A recomendação da Conitec é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE, que decide sobre quais medicamentos, produtos e procedimentos serão disponibilizados no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

conitec.gov.br

AMBRISENTANA, BOSENTANA, ILOPROSTA, SELEXIPAGUE E SILDENAFILA

para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar

O QUE HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR?

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é caracterizada pela pressão alta nos vasos sanguíneos que irrigam os pulmões. É uma doença rara, de natureza grave e progressiva que, a cada ano, afeta entre 1,9 a 3,7 pessoas a cada 1 milhão. O desenvolvimento da HAP pode acontecer sem causa específica, mas também pode estar associado a fatores ou condições prévias, como problemas na estrutura e/ou função do coração, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo, artrite reumatoide e esquistossomose, ou ser herdada dos pais (transmissão hereditária), o que ocorre em 6% a 10% dos casos.

Os sintomas da HAP incluem dispneia (falta de ar) progressiva, fadiga crônica, edema de membros inferiores (inchaço nas pernas e pés), acúmulo de líquido no abdômen (barriga d'água), alteração nos sons cardíacos, desmaios e coloração azulada da pele (cianose). A doença pode levar à insuficiência cardíaca e morte.

Com base na gravidade dos sintomas, a HAP é classificada em quatro classes funcionais:

CLASSE I – Quando atividades físicas habituais não causam falta de ar ou cansaço excessivo, dor no peito ou sensação de perda de sentidos.

CLASSE II - Quando atividades físicas habituais provocam os sintomas mencionados, mas a pessoa se sente confortável em repouso.

CLASSE III – Nesta classe já ocorre uma relevante limitação das atividades físicas. Os pacientes ficam confortáveis em repouso, porém esforços menores já causam falta de ar ou cansaço excessivo, dor no peito ou sensação de perda dos sentidos.

CLASSE IV – A menor atividade física já provoca sintomas. A falta de ar ou cansaço podem estar presentes mesmo no repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Os sintomas iniciais (tais como falta de ar, tontura e cansaço) costumam ser leves e comuns a várias outras condições de saúde. Com isso, a doença geralmente não é identificada até que esteja relativamente avançada. Por este motivo, o diagnóstico não pode ser feito apenas com base nos sintomas. Assim, além de avaliação clínica, laboratorial e radiológica, é necessária a realização de um exame denominado cateterismo cardíaco direito, que permite estabelecer a gravidade do quadro. Também é muito importante identificar a causa da doença, que é decisiva para a escolha do tratamento.

COMO OS PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR SÃO TRATADOS NO SUS?

Para o tratamento medicamentoso da HAP, o SUS dispõe dos fármacos: nifedipino, anlodipino, sildenafil, iloprostá, ambrisentana e bosentana. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) recomenda ainda medidas de ordem não medicamentosa, como, por exemplo, a redução do uso de sal na dieta. Devido à complexidade do diagnóstico e às características da doença, o PCDT da HAP recomenda que o acompanhamento dos pacientes seja multiprofissional, feito, de preferência, em centros especializados. A definição do tratamento dependerá da causa e deve considerar também a estratificação de risco (a classe).

MEDICAMENTOS ANALISADOS: AMBRISENTANA, BOSENTANA, ILOPROSTA, SELEXIPAGUE E SILDENAFILA

Os medicamentos ambrisentana, bosentana, iloprostá, selexipague e sildenafil são fármacos que, apesar dos diferentes mecanismos de atuação, possuem propriedade

vasodilatadora, ou seja, a capacidade de aumentar o calibre dos vasos, melhorando a circulação sanguínea. Com isso, facilitam o transporte de oxigênio, e, conseqüentemente, a respiração. Esses medicamentos já estão incorporados ao SUS para o tratamento da HAP, mas para uso em monoterapia (isolados). Entretanto, a terapia combinada é considerada, atualmente, o padrão de tratamento na HAP. Sendo assim, a avaliação de incorporação ao SUS da terapia combinada destes medicamentos e sildenafil em alta dose, como alternativas complementares de tratamento, foi demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), como parte do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar.

Para determinar a eficácia e segurança do tratamento em monoterapia ou terapia combinada de sildenafil e/ou bosentana e/ou ambrisentana e/ou iloprosta e/ou selexipague em comparação com sildenafil em monoterapia para pacientes com HAP e se tal incorporação é viável para o SUS, recorreu-se a análises de evidências clínicas e econômicas.

A análise mostrou que o uso do iloprosta associado ao bosentana promoveu redução da pressão arterial pulmonar, melhora no teste de caminhada de seis minutos, melhora da classe funcional, redução da piora clínica e da hospitalização. Por sua vez, a sildenafil associada ao bosentana promoveu melhora do teste de caminhada de seis minutos, redução da piora clínica e redução de eventos adversos graves. Desta forma, os resultados sugerem que a associação de iloprosta ou sildenafil ao bosentana são tratamentos seguros, com potencial de melhora da condição clínica do paciente.

Em relação ao aspecto econômico, a análise de custoefetividade indicou aumento dos custos e aumento da efetividade do iloprosta associado a bosentana, assim como a associação da sildenafil com a bosentana indicaram melhora da qualidade de vida associado a aumento do custo. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do iloprosta associado a bosentana promoveria um custo adicional de R\$ 224.231.638 para o SUS e a incorporação do sildenafil associado a bosentana promoveria uma economia de R\$ 36.145.215 ao longo de 5 anos.

PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente, ficou aberta durante o período de 23/06/2021 a 07/07/2021. Oitenta e sete pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

O representante titular, de 56 anos, contou que foi diagnosticado com HAP há seis anos, na classe funcional IV. Iniciou o tratamento logo em seguida, recebendo a prescrição de uso de sildenafil na dose de 20 mg, 3 vezes ao dia. No entanto acabou utilizando a dose de 25 mg, por questões relacionadas ao custo de acesso ao medicamento. Utilizou o medicamento durante um ano e meio, obtendo uma melhora geral do quadro, com mudança na classe funcional, que passou para III.

Em busca de mais melhoras, há quatro anos trocou a sildenafil pelo riociguat, o qual faz uso desde então. Fez uma comparação entre os dois medicamentos e disse ter observado mais um progresso no seu quadro de saúde. Contou que, devido ao fato de obter o riociguat pela via jurídica, a cada ano ocorre uma pausa de cerca de três meses no fornecimento. Durante este hiato, a profissional que o acompanha indicou o uso da tadalafila, que lhe proporciona o conforto da dose única diária. Relatou que, neste intervalo de uso do riociguat, percebe uma piora em seu estado de saúde, pela dificuldade que sente em executar ações corriqueiras como lavar o cabelo, escovar os dentes ou calçar um tênis. Mencionou também que a tadalafila precisa ser adquirida com seus próprios recursos e que o custo é elevado, gerando mais um impacto em sua vida.

Fez então uma comparação entre os três medicamentos, a partir de sua experiência, utilizando como parâmetro o desempenho de atividades cotidianas. Disse que com o riociguat consegue lavar a cabeça e sente um certo cansaço após realizar a tarefa e que com o tadalafila o cansaço vem durante a execução da ação.

Também considerou o riociguat como superior à sildenafil, pois alcançou a melhoria ambicionada. Relatou que nunca associou a sildenafil com

outro medicamento, mas mencionou que sente uma melhora imediatamente após a substituição do riociguate pela tadalafila, durante mais ou menos uma semana, mas ressaltou que isso pode ser apenas uma impressão subjetiva. Disse também que não sabe como é ficar sem remédio pois nunca deixou isso acontecer.

Contou ainda que fez uma pesquisa genética e descobriu que provavelmente herdou a doença do pai, que faleceu quando ele tinha 10 meses, com suspeita de doença de chagas. Entende hoje que, na verdade, o falecimento de seu pai pode ter sido em decorrência da HAP, doença que era desconhecida na época.

O vídeo da apreciação inicial deste tema pode ser acessado em:

<https://youtu.be/rN7uyIKNKu8?t=2>

RECOMENDAÇÃO INICIAL

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação no SUS da combinação da sildenafil com bosentana para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

Esse tema foi discutido durante a 105ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 9 e 10 de fevereiro de 2022. Na ocasião, o Plenário considerou que a associação de sildenafil e bosentana oferece maior benefício em relação ao custo, quando comparada aos demais medicamentos, tanto de forma isolada quanto mediante outras associações entre si.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 06, durante 20 dias, no período de 15/03/2022 a 04/04/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

RESULTADO DA CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 699 contribuições, sendo 574 sobre experiência ou opinião e 125 técnico-científicas. As contribuições destacaram questões relacionadas à falta de opções de tratamento conforme diretrizes internacionais e ressaltaram que as terapias combinadas são mais efetivas do que os tratamentos atualmente disponíveis no SUS, em monoterapia. Neste sentido, muitos defenderam a necessidade de ampliar as opções de tratamento de terapias combinadas para HAP. Foram encaminhados materiais e contribuições, principalmente, em relação à evidência, assim como algumas sugestões para a avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário (AIO), o qual foi atualizado devido ao ajuste do custo da sildenafil.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

A Conitec, durante a 108ª reunião ordinária, realizada no dia 5 de maio de 2022, recomendou por unanimidade a incorporação no SUS dos medicamentos sildenafil e bosentana, em uso associado, para o tratamento de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. A Conitec considerou que a associação em terapia tripla para HAP já foi avaliada anteriormente e, no presente momento, estaria avaliando opções de associação em terapia dupla. Adicionalmente, destacou que o PCDT definirá melhor a forma de utilização dos demais medicamentos para HAP.

DECISÃO FINAL

Com base na recomendação da Conitec, a Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela incorporação da sildenafil e bosentana em uso associado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec pode ser acessado [aqui](#).