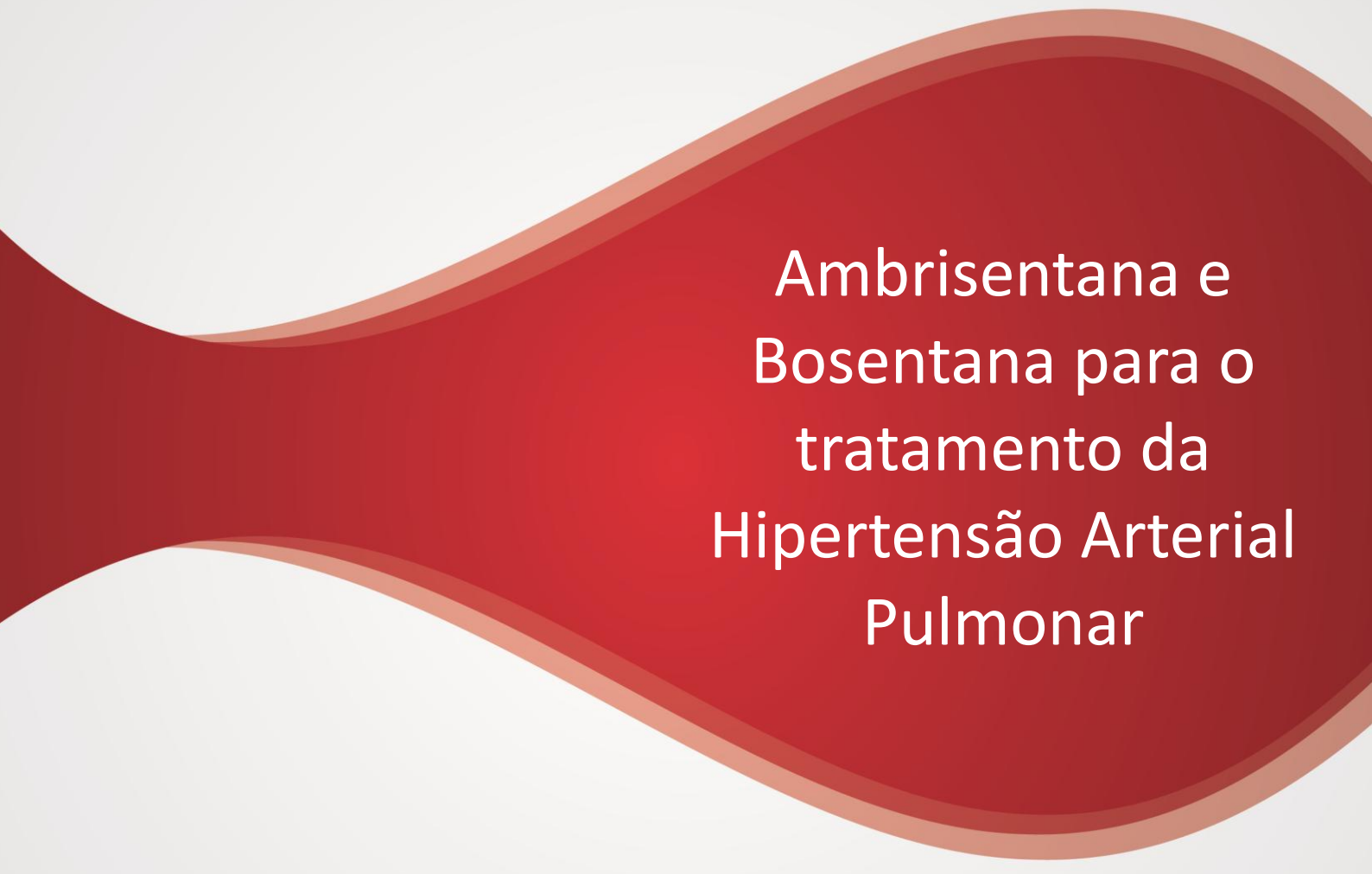


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Ambrisentana e
Bosentana para o
tratamento da
Hipertensão Arterial
Pulmonar

Novembro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 90

2013 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 da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGTIS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência,

Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	5
2.	A DOENÇA.....	6
3.	A TECNOLOGIA.....	7
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	9
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA	9
3.2	ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	14
3.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	15
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	17
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	19
7.	CONSULTA PÚBLICA	20
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	23
9.	DECISÃO.....	23
10.	REFERÊNCIAS	23

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ambrisentana (Volibris®)

Indicação: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) classes funcionais II e III, para aumentar a capacidade dos pacientes aos exercícios físicos e às atividades de vida diária.

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Contexto: A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome caracterizada por aumento progressivo na resistência vascular pulmonar, resultante de circulação restrita na artéria pulmonar, levando à sobrecarga e falência do ventrículo direito e, conseqüentemente, à morte prematura. Segundo estimativas de prevalência em registro da França, haveria cerca de 3000 pessoas com diagnóstico de HAP no Brasil. É uma doença incurável, com prognóstico ruim e aproximadamente 15% de mortalidade em 1 ano nos pacientes tratados com as terapias mais modernas. A média da expectativa de vida sem tratamento é de 2,8 anos.

Pergunta: A ambrisentana é segura e eficaz para o tratamento de HAP classes II e III?

Evidências científicas: Foram avaliados três ensaios clínicos, ARIES-1, ARIES-2 e seu estudo de extensão, ARIES-E. Os dois primeiros foram estudos concomitantes, de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e avaliaram o uso da ambrisentana em 202 e 195 pacientes com HAP, respectivamente, por 12 semanas. A distância (em metros) percorrida em 6 minutos, entre o início do tratamento e ao final das 12 semanas, aumentou com o uso da ambrisentana, em relação ao placebo. Como não existem estudos de comparação direta entre a ambrisentana e suas alternativas terapêuticas, o demandante realizou uma comparação indireta não ajustada entre ambrisentana, sildenafil e bosentana, utilizando os estudos desses medicamentos comparados ao placebo, e chegou à conclusão que os três medicamentos apresentam eficácia similar.

Avaliação econômica: foi realizada uma análise de custo-minimização na perspectiva do SUS, comparando ambrisentana, bosentana e a sildenafil, considerando-se que teriam eficácia semelhante, a partir da análise de comparação indireta.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi favorável à redução de custos ao final dos cinco primeiros anos da adoção de ambrisentana, estimado em cerca de R\$ 9 mil, considerado economicamente neutro.

Experiência Internacional: A ambrisentana foi recomendada pelo NICE do Reino Unido, CADTH do Canadá e PBAC da Austrália.

Discussão: O tratamento da HAP já foi intensamente discutido nas instâncias de recomendação sobre a incorporação de tecnologias no Ministério da Saúde, desde 2009. Em novembro de 2009, a CITEC deliberou pela incorporação dos medicamentos iloprosta (Ventavis®), para uso adulto, e sildenafil (Revatio®), para uso adulto e pediátrico. Na época, verificou-se não haver superioridade em eficácia entre bosentana (Tracleer®) e sildenafil e, considerando o preço muito superior da bosentana, optou-se pela sildenafil. Já em 2011 a mesma comissão deliberou pela incorporação da bosentana, conforme critérios estabelecidos em Protocolo do Ministério da Saúde e condicionada a oferta do medicamento ao SUS a custo de tratamento equivalente ao do sildenafil e redução do preço de fábrica do medicamento. Na presente análise, foi realizada negociação de preço com os produtores da ambrisentana e bosentana para a finalização da demanda. Desta forma, o custo mensal de tratamento dos três medicamentos (bosentana, ambrisentana e sildenafil) acordado foi de R\$530,00.

Decisão: A recomendação inicial da CONITEC foi positiva à incorporação da ambrisentana, mediante negociação de preços dos três medicamentos. Houve 51 contribuições à Consulta Pública. Posteriormente, em reunião do plenário do dia 05/09/2013 os membros deliberaram recomendar a incorporação dos medicamentos ambrisentana e bosentana para o tratamento da HAP na falha primária, secundária ou contra-indicação à sildenafil, conforme preço negociado e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

2. A DOENÇA

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome caracterizada por um aumento progressivo na resistência vascular pulmonar, resultante de circulação restrita na artéria pulmonar, levando à sobrecarga e falência do ventrículo direito e, conseqüentemente, à morte prematura. É definida hemodinamicamente por pressão média de artéria pulmonar maior que 25 mmHg em repouso ou maior que 30mmHg durante exercício, com pressão de oclusão de artéria pulmonar ou pressão de átrio esquerdo menor que 15 mmHg, medidas através de cateterismo cardíaco direito¹.

A HAP pode ser idiopática, também conhecida como hipertensão pulmonar primária, hereditária, induzida por drogas e toxinas, ou pode estar associada a outras condições, como esclerose sistêmica, insuficiências cardíacas congênitas, hipertensão portal e infecção por HIV. Embora considerada uma doença rara, a evidência mais recente de um registro na França sugere que a prevalência da HAP é aproximadamente de 15 casos por milhão de habitantes. A HAP é a maior causa de incapacidade e mortalidade em pacientes com as formas hepatoesplênicas de esquistossomose, provocando um alto impacto no Brasil, Egito, sudeste da Ásia e África Subsaariana. Estima-se que até 20% dos pacientes com esquistossomose possam sofrer de HAP².

É uma doença incurável, com prognóstico ruim e aproximadamente 15% de mortalidade em 1 ano nos pacientes tratados com as terapias mais modernas. A média da expectativa de vida sem tratamento é de 2,8 anos^{2,3}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a HAP de acordo com os sintomas e limitações físicas da doença³. (Quadro I)

Quadro I: Classificação funcional da HAP da Organização Mundial da Saúde (OMS)³.

Classe funcional da OMS	Perfil dos sintomas
I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação da atividade física. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga, dor torácica ou síncope.
II	Pacientes com hipertensão pulmonar que apresentam discreta limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Atividades físicas moderadas causam dispneia e fadiga, dor torácica ou quase síncope.
III	Pacientes com hipertensão pulmonar que apresentam marcada limitação da atividade física. Apresentam-se confortáveis em repouso. Qualquer atividade física causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou quase síncope.
IV	Pacientes com hipertensão pulmonar incapazes de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia e/ou fadiga podem estar presentes durante o repouso.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: ambrisentana

A ambrisentana é um antagonista do receptor de endotelina (ARE), oralmente ativo, da classe do ácido propanoico, seletivo para o receptor da endotelina A (ETA).

Nome comercial: Volibris®

Fabricante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Data da solicitação: 15/02/2012.

Indicação aprovada na Anvisa: Ambrisentana está indicada no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da Organização Mundial da Saúde – OMS) para aumentar a capacidade dos pacientes aos exercícios físicos.

Indicação proposta: Ambrisentana está indicada no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da Organização Mundial da Saúde – OMS) para aumentar a capacidade dos pacientes aos exercícios físicos.

Posologia e Forma de Administração: Ambrisentana deve ser administrada por via oral. O tratamento com ambrisentana deve ser iniciado com uma dose de 5 mg uma vez ao dia.

Considerar o aumento da dose para 10 mg uma vez ao dia, se 5 mg forem bem tolerados. Quando coadministrado com a ciclosporina A, a dose de ambrisentana deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia.

Tempo de tratamento: uso crônico

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para incorporação*
5 MG COM REV CT BL AL PVC X 30	R\$ 873,90
10 MG COM REV CT BL AL PVC X 30	R\$ 1.032,00

*Considerando o Coeficiente para Adequação de Preços (CAP) de 21,87%, conforme Resolução nº 3, de 16 de março de 2012.

Contraindicações: A ambrisentana é contraindicada na gravidez; em mulheres em idade fértil que não estão utilizando método contraceptivo seguro; em lactantes; em indivíduos menores de 18 anos; se as aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase – AST e/ou alaninaminotransferase – ALT) estiverem acima de três vezes o limite superior da faixa normal; pacientes com insuficiência hepática grave.

Eventos adversos: Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): anemia (diminuição de hemoglobina e/ou hematócrito); cefaleia; palpitações; rubor; congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia com a ambrisentana); dor abdominal, constipação; retenção hídrica, edema periférico; aumento das transaminases hepáticas.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade (por exemplo: angioedema e erupção cutânea).

Frequência desconhecida: anemia que pode precisar de transfusão, insuficiência cardíaca (associada à retenção hídrica); dispneia, náusea, vômito, lesões hepáticas e hepatite autoimune, astenia e fadiga.

Há relatos de casos de agravamento de dispneia de etiologia incerta pouco após a introdução da terapia com a ambrisentana. Casos de hepatite autoimune, incluindo casos de exacerbação de hepatite autoimune, e lesões hepática de etiologia incerta foram relatados durante o tratamento com ambrisentana.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

4.1. Evidência Clínica

Ensaio clínico randomizado e controlado:

- Galiè *et al.*, 2008 (ARIES 1 e 2)
- Oudiz *et al.*, 2009 (ARIES-E) – extensão de ARIES 1 e 2.

Os principais estudos, ARIES-1 e ARIES-2, foram realizados por Galiè *et al.* (2008)⁴. ARIES-1 e ARIES-2 foram estudos concomitantes, de fase III, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo e avaliaram o uso da ambrisentana em 202 e 195 pacientes com HAP, respectivamente, por 12 semanas. Os pacientes foram randomizados em três grupos de tratamento na proporção 1:1:1 (ARIES-1: placebo ou ambrisentana 5 ou 10 mg por dia, via oral; ARIES-2: placebo ou ambrisentana 2,5 ou 5mg por dia, via oral). A maior parte dos pacientes pertencia às classes funcionais OMS II (38%) e III (55%); 7% dos pacientes pertenciam à classe IV. A distância (em metros) percorrida em 6 minutos entre o início do tratamento e ao final das 12 semanas, desfecho primário dos estudos, aumentou com o uso da ambrisentana, em relação ao placebo:

- 31 metros (IC 95%: 3-59) para a dose de 5mg – ARIES-1 (distância percorrida em 6 minutos no início do estudo, média \pm desvio padrão = 340 \pm 77);
- 51 metros (IC 95%: 27-76) para a dose de 10 mg – ARIES-1 (distância percorrida em 6 minutos no início do estudo, média \pm desvio padrão = 341 \pm 78);
- 32 metros (IC 95%: 2-63) para a dose de 2,5mg – ARIES-2 (distância percorrida em 6 minutos no início do estudo, média \pm desvio padrão = 347 \pm 84);
- 59 metros (IC 95%: 30-89) para a dose de 5mg – ARIES-2 (distância percorrida em 6 minutos no início do estudo, média \pm desvio padrão = 355 \pm 84);
- 45 metros (IC 95%: 24-65) para as doses de 5 mg combinadas – ARIES-1 e 2.

Oudiz *et al.* (2009)⁵ realizaram uma análise posterior dos participantes dos estudos ARIES-1 e ARIES-2, após 2 anos do início do tratamento, denominada ARIES-E. Os pacientes que receberam ambrisentana nas primeiras 12 semanas do estudo, permaneceram recebendo as mesmas doses do início do estudo, enquanto que os pacientes que receberam placebo foram randomizados para receber ambrisentana (ARIES-1: 5 ou 10 mg por dia; ARIES-2: 2,5 ou

5 mg por dia). Houve aumento da distância percorrida em 6 minutos para a dose de 5 mg (+23m; IC 95%: 9 a 38m) e para a dose de 10mg (+28m; IC 95%: 11 a 45m). Estimativas de sobrevida e ausência de piora clínica foi de 94% e 83%, respectivamente, ao final de 1 ano, e 88% e 72%, respectivamente, ao final de 2 anos.

Como não existem estudos de comparação direta entre a ambrisentana e suas alternativas terapêuticas, o demandante realizou uma comparação indireta não ajustada entre ambrisentana, sildenafil e bosentana, utilizando os estudos desses medicamentos comparados ao placebo, e chegou à conclusão que os três medicamentos apresentam eficácia similar.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de encontrar Revisões Sistemáticas e Ensaio Clínicos Randomizados (ECR), considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento. Foram considerados os estudos publicados até o dia 12/03/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>Medline (via Pubmed)</i> ⁱ	systematic[sb] AND (AMBRISENTAN)	3	1	0
	ambrisentan Limits: Randomized Controlled Trial	6	2	2
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> ⁱⁱ	(ambrisentan) IN DARE, HTA	4	1	1
<i>The Cochrane Library (via Bireme)</i> ⁱⁱⁱ	Ambrisentan	2 Revisões Sistemáticas	1	0

Foram selecionados somente os estudos que avaliassem a eficácia e a segurança da ambrisentana na HAP. Não foram selecionados estudos em outras doenças ou que avaliassem

ⁱ *Medline (via Pubmed)*. Disponível em: < www.pubmed.gov >

ⁱⁱ *Center for Reviews and Dissemination (CRD)*. Disponível em < www.york.ac.uk/inst/crd>

ⁱⁱⁱ *The Cochrane Library (via Bireme)*. Disponível em:
<<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>

outros medicamentos, estudos de fase II, estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, notícias, revisões narrativas, duplicatas, estudos sobre farmacocinética, avaliações sobre escaneamento do horizonte tecnológico e protocolos de tratamento.

Na base Medline (via Pubmed), na busca por revisões sistemáticas, foram encontradas três revisões, sendo que uma foi selecionada, mas não foi possível obter acesso ao seu texto na íntegra⁶. Das outras duas revisões, uma era sobre outra doença⁷ e outra era uma revisão sistemática⁸ que incluiu apenas os resumos dos principais ensaios clínicos sobre a ambrisentana, ARIES-1 e ARIES-2, pois na época ainda não haviam sido publicados. Na busca por ensaios clínicos randomizados, dentre as seis referências encontradas, foram selecionados duas, sendo uma a que incluía os estudos ARIES-1 e ARIES-2⁴, e a outra, a fase de extensão desses dois estudos⁵. Das outras quatro referências não selecionadas, uma era análise de um subgrupo de 12 pacientes da fase de extensão de ARIES-1⁹, duas eram estudos de farmacocinética^{10,11} e uma era um estudo de fase II¹².

Na base CRD, foram encontradas quatro referências e foi selecionada uma revisão sistemática¹³. Dos estudos não selecionados, um era uma Avaliação de Tecnologias em Saúde publicada em catalão¹⁴ que incluiu os estudos ARIES-1 e ARIES-2, outro era um escaneamento do horizonte tecnológico¹⁵ e outra era a mesma revisão sistemática encontrada no Medline e não selecionada⁸.

Na Cochrane, foram encontradas duas RS, mas nenhuma foi selecionada. Uma era sobre outra doença¹⁶ e outra apresentava os resultados da ambrisentana agrupados com os da sitaxsentana¹⁷.

Até o momento, os estudos disponíveis com a ambrisentana comparam-na com o placebo e não há estudos de comparação direta entre a ambrisentana e outro medicamento indicado para HAP, embora já existam alternativas terapêuticas disponíveis, inclusive da mesma classe terapêutica, a bosentana.

Os resultados dos ECR ARIES 1 e 2 e de suas fases de extensão já foram apresentados anteriormente.

A revisão sistemática selecionada na base CRD (Ryerson et al. 2011)¹³ foi uma metanálise realizada para avaliar os efeitos da farmacoterapia em adultos com HAP. A pesquisa foi feita nas bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL até 2009, além de pesquisa manual, por ensaios clínicos randomizados e controlados com seguimento maior de 8 semanas. Foram selecionados 24 estudos (n = 3758 pacientes).

Onze estudos (n = 1404) avaliaram o uso de prostanóides (epoprostenol e treprostinila intravenosos, treprostinila subcutânea, iloprostá e treprostinila inaláveis e beraprostá oral) e demonstraram que, quando comparados com placebo ou terapia convencional, eles reduzem a mortalidade em 51% (RR = 0,49; IC 95%: 0,29-0,82) e melhoram a distância percorrida em 6 minutos (média da melhora em relação ao placebo: 29,4 metros; IC 95%: 18,1-40,7). Quando os medicamentos foram avaliados separadamente, só houve redução significativa na mortalidade para os medicamentos intravenosos (epoprostenol e treprostinila intravenosos). Atualmente, o epoprostenol e a treprostinila não são comercializados no Brasil. Os eventos adversos que aumentaram significativamente com o uso de prostanóides foram dor na mandíbula, diarreia, edema periférico, cefaleia e náusea.

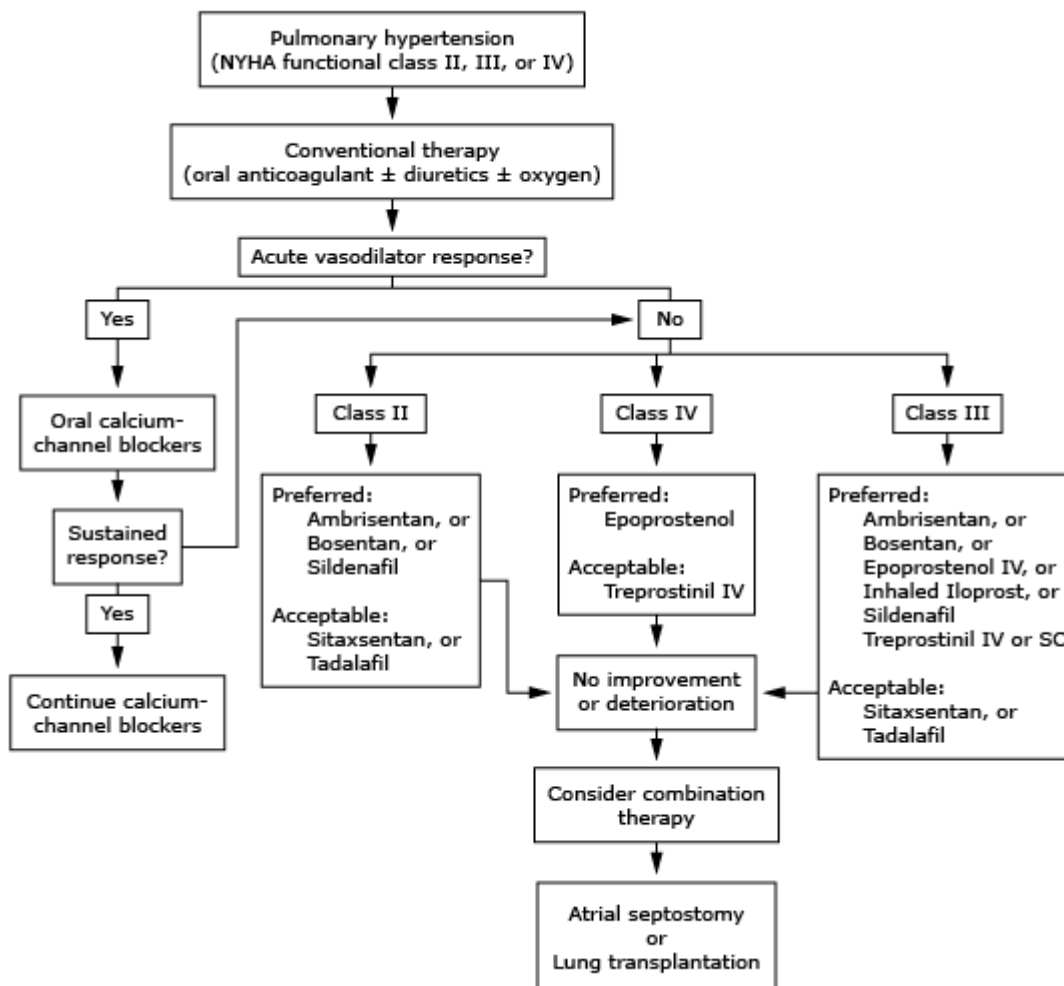
Oito estudos (n = 1273) avaliaram o uso de antagonistas de receptores de endotelina (ambrisentana, bosentana e sitaxsentana orais) e demonstraram que, em relação ao placebo, eles não foram associados com mudanças significativas na mortalidade (RR = 0,58; IC 95%: 0,21-1,60), nem quando avaliados separadamente: ambrisentana 5mg/dia (RR = 0,23; IC 95%: 0,04-1,37), bosentana 125mg 2x/dia (RR = 1,17; IC 95%: 0,29-4,75) e sitaxsentana (não houve morte nos estudos, não sendo possível calcular o RR). Esses medicamentos foram melhores que o placebo na distância percorrida em 6 minutos (média da melhora em relação ao placebo: 38,0 metros; IC 95%: 27,2-48,7). Alterações nos testes de função hepática foram observadas em todos os estudos, mas não foram significativas, exceto quando os dados dos estudos da bosentana foram combinados (RR = 2,34; IC 95%: 1,05-5,23).

Três estudos (n = 950) avaliaram os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila) e mostraram que, em relação ao placebo, eles não foram associados com mudanças significativas na mortalidade (RR = 0,30; IC 95%: 0,08-1,08), mas apresentaram benefícios na distância percorrida em 6 minutos (média da melhora em relação ao placebo: 33,7 metros; IC 95%: 22,5-44,8). Os eventos adversos que foram significativamente aumentados incluem alterações visuais, dispepsia, rubor, cefaleia e dor nos membros.

As notas de revisão rápida do CADTH apesar de não terem encontrado estudos avaliando a terapia combinada com a ambrisentana para tratamento da HAP, concluíram que a efetividade clínica da terapia associada (inibidores de PDE-5 + antagonistas dos receptores de endotelina, ou inibidores de PDE-5 + prostaglandinas, ou antagonistas dos receptores de endotelina + prostaglandinas) em pacientes com HAP não é clara devido à limitada quantidade e qualidade de ensaios clínicos randomizados^{18,19}. No Canadá, o financiamento da ambrisentana foi recomendado somente para os pacientes com falha de resposta ou

contraindicação à sildenafil, e o custo diário do tratamento da ambrisentana é 3,75 vezes superior ao do tratamento com a sildenafil²⁰.

Durante o 4º Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar, realizado em 2009, foi desenvolvido um algoritmo de tratamento da HAP, no qual a ambrisentana, a sildenafil e a bosentana são usadas para tratar as classes funcionais OMS II e III².



Na classe funcional II, os agentes preferidos são ambrisentana, bosentana, ou sildenafil. Alternativas aceitáveis incluem sitaxentana ou tadalafila.

Na classe funcional III, os agentes preferidos são ambrisentana, bosentana, epoprostenol, por via intravenosa (IV), treprostinila IV ou subcutâneo, iloprosta inalável ou sildenafil. Alternativas aceitáveis incluem sitaxentana ou tadalafila.

Na classe funcional IV, os pacientes devem ser tratados com um prostanóide intravenoso. No Brasil, o epoprostenol não possui registro e as apresentações de treprostinila estão com registro inativo.

4.2. Análise de Custo-Minimização

Em relação ao estudo de avaliação econômica, a empresa apresentou uma análise de custo-minimização (ACM) na perspectiva do SUS, tendo em vista que o solicitante considerou que a ambrisentana, bosentana e a sildenafil teriam eficácia semelhante, a partir da análise de comparação indireta. Justificou a escolha dos comparadores, que foram a sildenafil, já incorporada no SUS, e a bosentana, por ser da mesma classe terapêutica da ambrisentana. O protocolo de tratamento considerado foi:

a) Ambrisentana:

- Dose inicial: 5mg 1 vez ao dia.
- Dose subsequente (caso necessário): 10mg 1 vez ao dia (assumiu-se que 100% dos pacientes seriam tratados com a dose de 10mg por dia)

b) Bosentana

- Primeira fase (duração de 4 semanas): 62,5mg a cada 12 horas.
- Segunda fase (até o final do tratamento): 125mg a cada 12 horas.

c) Sildenafil:

- Única fase (até o final do tratamento): 20mg a cada 8 horas.

As seguintes apresentações de ambrisentana foram consideradas no cálculo de preço:

- Ambrisentana 5mg contendo 30 comprimidos revestidos = R\$ 1.363,93.
- Ambrisentana 10mg contendo 30 comprimidos revestidos = R\$ 2.727,86.

Para a ambrisentana na concentração de 5mg foi utilizado o seguinte preço proposto para incorporação (PPI), já considerando o Coeficiente para Adequação de Preços (CAP):

$$\text{PPI} = \text{PMVG}$$

$$\text{PPI} = \text{PF (sem 18\% ICMS)} \times (1 - (\text{CAP}))$$

$$\text{PPI} = \text{R\$ } 1.118,42 \times (1 - 21,87\%)$$

$$\text{PPI} = \text{R\$ } 873,82$$

$$\text{PPI} = \text{R\$ } 29,13 \text{ por comprimido de 5mg}$$

O valor de CAP utilizado foi de 21,87%, conforme Resolução nº 3, de 16 de março de 2012.

Para a ambrisentana na concentração de 10mg foi utilizado o seguinte PPI, já considerando o CAP:

$PPI = PMVG \text{ incidido de DC}$

$PPI = PF \text{ (sem 18\% ICMS)} \times (1 - (CAP + DC))$

$PPI = R\$ 2.236,85 \times (1 - 21,87\% + 32\%)$

$PPI = R\$ 1.031,86$

$PPI = R\$ 34,40 \text{ por comprimido de 10mg}$

Para os medicamentos comparadores, utilizou-se o menor valor encontrado. Para a bosentana, utilizou-se o preço de venda à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo e, para a sildenafil, o preço disponível no banco de preços do Ministério da Saúde.

O horizonte temporal da ACM foi de 1 ano e, por isso, não houve aplicação de taxa de desconto.

De acordo com a conclusão dos autores, nesse modelo sildenafil e ambrisentana teriam custos de tratamento semelhantes e inferiores ao da bosentana.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

A ambrisentana é um medicamento com patente no Brasil até ano de 2021 e os Preços Fábrica (ICMS 18%) máximos autorizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) são R\$ 1.363,96 e R\$ 2.727,86 para as apresentações de 5mg e de 10mg, respectivamente.

Os preços acima já estão atualizados com o ajuste negativo de 0,25% (nível 3), conforme estabelecido na Resolução CMED nº 2, de 12 de março de 2012, pois o medicamento é da classe terapêutica C06A0 – OUTROS PRODUTOS CARDIOVASCULARES com participação de genéricos em faturamento abaixo de 15%.

Com base nestes preços, calculou-se o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e o custo mensal de tratamento com a ambrisentana. Para o cálculo do custo de tratamento com a sildenafil, utilizou-se o valor de R\$ 11,66 por comprimido de 20mg, conforme estabelecido no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde.

Tabela 1: Custos de Tratamento com Sildenafil e Ambrisentana

Medicamento	Sildenafil	Ambrisentana	
Apresentação	20 mg X 90 comp	5 mg x 30 comp	10 mg x 30 comp
Preço Fábrica (ICMS 18%)		1.363,93	2.727,86
PF sem ICMS 18%		1.118,42	2.236,85
PF com CAP (21,87%)		873,82	1.747,65
Posologia diária	60 mg	5 a 10 mg	
Custo de Tratamento Mensal por paciente	R\$ 1.049,40	R\$ 873,82 a R\$ 1.031,86	

Fontes: PORTARIA GM/MS Nº 2981 DE 26 DE NOVEMBRO DE 2009 e www.anvisa.gov.br.

Nota: O preço máximo de venda ao governo (PMVG) foi calculado com base no Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%, conforme Comunicado CMED nº 3, de 16 de março de 2012.

“O número de pacientes elegíveis para o tratamento com ambrisentana foi calculado a partir da estimativa populacional do Brasil, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Não existem dados epidemiológicos de prevalência e incidência de HAP no Brasil. Portanto, nesta análise utilizou-se como premissa básica o valor de prevalência de 15 casos por milhão, número médio relatado em estudos internacionais. Desses casos estimados de HAP CF II e III da OMS, espera-se que 78,9% dos pacientes estejam cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e, portanto foram considerados elegíveis para esta análise.

Tabela 9: Pacientes elegíveis para a análise.

Ano	População estimada pelo IBGE*	Incidência (0,0015%)**	População coberta pelo SUS (78,9%) Pacientes elegíveis*
2012	198.043.320	2.970	2.343
2013	199.492.433	2.992	2.360
2014	200.881.685	3.013	2.377
2015	202.219.061	3.033	2.393
2016	203.510.422	3.052	2.408

* Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2010;

** Humbert M, 2006;

Como premissa inicial da análise de impacto orçamentário, considerou-se que a taxa anual de adoção da ambrisentana, como alternativa terapêutica à sildenafil, será de 10%. O período de análise foi de 5 (cinco) anos (correspondendo 2012 – 2016) e espera-se que ao final do quinto ano, a tecnologia alternativa atinja o número esperado de pacientes quando posicionado como alternativo à uma terapia já existente no SUS (i.e., sildenafil). Ou seja 50% ou metade dos pacientes elegíveis para as terapias. Uma vez que não existem dados que demonstrem superioridade clínica entre a tecnologia incorporada (sildenafil) e a tecnologia

proposta como alternativa (ambrisentana), espera-se, com a incorporação desta última, que a divisão de consumo de ambrisentana e sildenafil fique dividido meio-a-meio ao final de um período de cinco anos.

Com isso, o impacto orçamentário (favorável à redução de custos) ao final dos cinco primeiros anos da adoção de ambrisentana é estimado em cerca de R\$ 9 mil, considerado economicamente neutro. Ou seja, sem elevação de custos ou economia para o Sistema Único de Saúde.”

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Foram realizadas buscas nas bases de dados de algumas agências internacionais de avaliação e recomendação de cobertura de tecnologias em saúde (Tabela abaixo).

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
NICE ^{iv}	Ambrisentan	1	0	0
CADTH ^v	Ambrisentan	7	0	0
PBAC ^{vi}	Ambrisentan	1	0	0

No *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE, não foi selecionada nenhuma referência. No CADTH foram encontradas sete publicações e nenhuma foi selecionada: duas notas de revisão rápida sobre o uso de terapias combinadas para HAP^{18,19}, mas em nenhuma delas foram encontrados estudos com a ambrisentana, uma recomendação sobre financiamento da ambrisentana²⁰, quatro atualizações ou correções de informações.

Em julho de 2009, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* da Austrália, recomendou a incorporação da ambrisentana no sistema público australiano, com base em uma análise de custo-minimização que comparou a ambrisentana com a bosentana.

Foi também realizada pesquisa nas agências reguladoras americana (FDA – *U.S. Food and Drug Administration*) e europeia (EMA – *European Medicines Agency*) para verificar as indicações aprovadas para comercialização da ambrisentana, sildenafil e bosentana, em relação à classificação funcional OMS e ao uso pediátrico, e compará-las com as indicações aprovadas no Brasil (Quadro II).

^{iv} *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Disponível em: <www.nice.org.uk>

^v *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Disponível em: <www.cadth.ca>

^{vi} *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*. Disponível em: <www.health.gov.au>

Quadro II: Indicação de acordo com a classe funcional OMS (II, III ou IV) dos medicamentos bosentana, ambrisentana e sildenafil, no Brasil, EUA e União Europeia.

	Bosentana (Tracleer)	Ambrisentana (Volibris)	Sildenafil (Revatio)
Brasil	II, III e IV Uso adulto e pediátrico (>3 anos)	II e III Não recomendado em menores de 18 anos	Geral: Tratamento da HAP Não recomendado em menores de 18 anos
FDA (EUA)	Aprovado em 20/11/2001 De 2001 a 2009: III e IV A partir de 30/09/2009: II, III e IV Bula de 02/08/2011: <i>Não recomendado em menores de 12 anos;</i> há informação limitada de eficácia e segurança em crianças entre 12 e 18 anos.	Aprovado em 15/06/2007 (Letairis) Bula de 15/02/2012: II e III Não recomendado em menores de 18 anos	Aprovado em 06/03/2005 Até 2009 era indicado para melhorar habilidade ao exercício. A partir de 2010: melhorar habilidade ao exercício e retardar piora clínica. Estudos estabelecendo efetividade incluem predominantemente pacientes com classe II e III. Bula de 19/11/2010: Não recomendado em menores de 18 anos
EMA (União Europeia)	Aprovado em 15/05/2002 Bula de 01/04/2011: <i>II e III</i> Uso adulto e pediátrico (>2 anos)	Aprovado em 29/04/2008 Bula de 17/01/2012: II e III Não recomendado em menores de 18 anos	Aprovado em 17/08/2009 Bula de 21/06/2011: II e III Uso adulto e <i>pediátrico (de 1 a 17 anos)</i>

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar já foi intensamente discutido nas instâncias de recomendação sobre a incorporação de tecnologias no Ministério da Saúde. A primeira vez em que se discutiram os medicamentos para tratamento da doença foi em 2009, na 10ª reunião da antiga Comissão de Incorporação de Tecnologias – CITEC. Nesta ocasião, foram discutidos três medicamentos para a doença: bosentana, sildenafil e iloprostá.

Posteriormente a algumas outras reuniões, onde lacunas do conhecimento apontadas sobre os medicamentos foram esclarecidas, em novembro de 2009 a CITEC deliberou pela incorporação dos medicamentos iloprostá, para uso adulto, e sildenafil, para uso adulto e pediátrico. Na época, verificou-se não haver superioridade em eficácia entre bosentana e sildenafil e, considerando o preço muito superior da bosentana, optou-se pela sildenafil. Logo, a Comissão também deliberou pela não incorporação do medicamento bosentana.

A bosentana é um antagonista não seletivo dos receptores A e B da endotelina, comercializada no Brasil sob o nome de Tracleer® e que já possui medicamento genérico. Está indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar em pacientes de classe funcional III e IV, segundo classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) para aumentar a capacidade física e diminuir os índices de piora clínica. A bosentana mostrou ser segura nos estudos clínicos avaliados. Houve superioridade da bosentana frente ao placebo nos desfechos melhora na capacidade física (distância caminhada) e diminuição no tempo até piora clínica.

Depois de três novas propostas para incorporação da bosentana, uma solicitação de reconsideração e dois aditamentos com modificação do preço proposto, os membros da CITEC, em sua 8ª reunião em outubro de 2011, deliberaram pela “incorporação do medicamento bosentana, indicado para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), conforme critérios estabelecidos em Protocolo do Ministério da Saúde e condicionada a oferta do medicamento ao SUS a custo de tratamento equivalente ao do sildenafil, já incorporado no sistema, visto que ambas as terapias têm eficácia semelhante; e redução do preço de fábrica do bosentana na CMED ao valor oferecido pelo fabricante para incorporação no SUS, visando a que o mesmo desconto oferecido ao Ministério da Saúde seja mantido nas compras governamentais de estados e municípios”.

No entanto, como na época os condicionantes não foram alcançados, a bosentana não foi incorporada ao SUS.

A partir da demanda incorporação da ambrisentana, a CONITEC decidiu retomar também a avaliação da bosentana para HAP. Desta forma, os membros da CONITEC presentes

na reunião do plenário do dia 09/05/2013 apreciaram a incorporação da ambrisentana e da bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

Decidiu-se que seria realizada negociação de preço com os produtores da ambrisentana e bosentana para a finalização da demanda. O preço negociado foi de R\$530,00 para a aquisição da ambrisentana e da bosentana, incluindo também a redução de preço para sildenafil, que vinha sendo reembolsada pelo Ministério da Saúde a R\$ 11,66 o comprimido, o que representava um custo mensal de tratamento de R\$ 1.049,00. Assim, a proposta equiparou o custo de tratamento da sildenafil com o da ambrisentana e bosentana.

Dessa forma, os membros da CONITEC presentes deliberaram, após discussão, por unanimidade, pela incorporação da ambrisentana e da bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar como segunda linha de tratamento (falha da sildenafil), mediante prática do novo preço negociado com o Ministério da Saúde.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 26/07/2013 e 05/08/2013. Foram recebidas 51 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 32, que tratou da demanda sobre Ambrisentana e Bosentana para Hipertensão Arterial Pulmonar. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 39% (n= 20) se referiram a contribuições de associações de pacientes, 20% (n= 10) de outros – principalmente representados por pacientes, 8% (n= 4) do Ministério da Saúde, instituições de saúde/hospitais, instituições de ensino e empresas, 4% (n= 2) de sociedade médica e secretarias municipais de saúde, e 2% (n = 1) de secretarias estaduais de saúde.

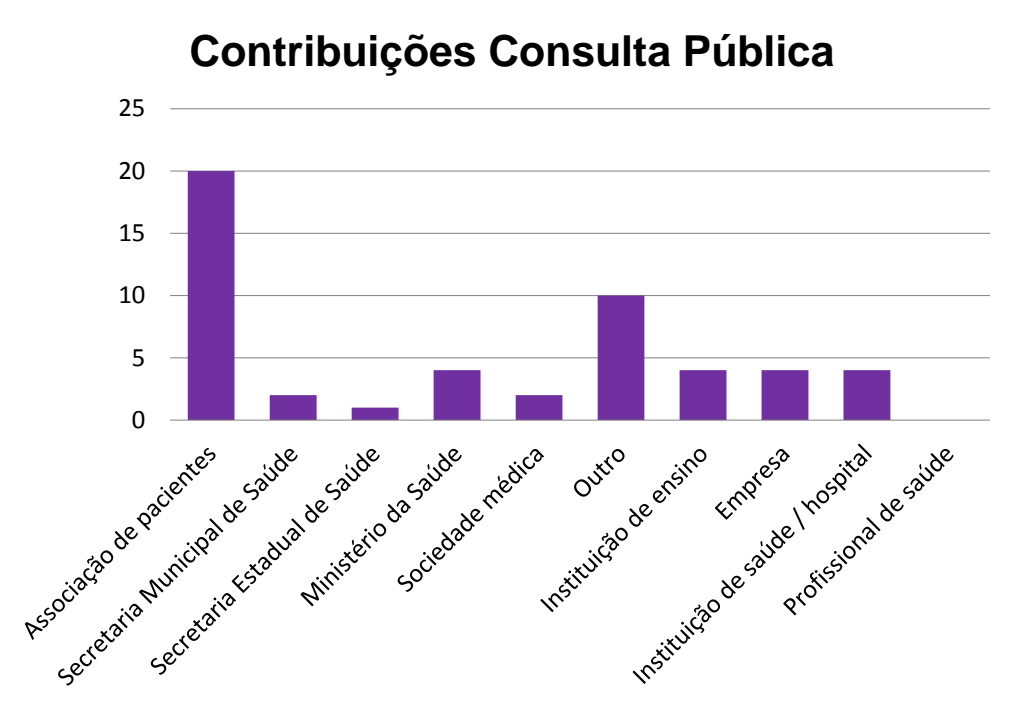


Gráfico 1 – Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As **51** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública
Direitos dos pacientes	Os pacientes precisam ter mais opções de medicamentos, porque muitos não respondem ao tratamento já disponível! E o protocolo precisa ser nacionalizado, para que os pacientes de todos os estados tenham acesso! = 33
Direitos dos pacientes	O paciente de HP sofre com a falta de medicamentos disponíveis , já que o tratamento básico padrão não é eficaz para todos. (...) Precisamos de todas as alternativas possíveis , como o Ambrisentana, o Iloprosta e o Tadalafila! Além disso, é imprescindível que o protocolo seja adotado em todo o território nacional , para que todos os pacientes tenham acesso aos medicamentos! Muitos morrem enquanto movem suas ações judiciais e aguardam o julgamento. E muitos morrem por não terem acesso a isso. É justo que todos possam ter acesso ao que é de direito!
Associação entre os medicamentos	Necessidade de inclusão nos protocolos de tratamento de ambrisentana, bosentana, sildenafil, assim como disponibilização no Brasil de iloprosta, porque os protocolos para tratamento desta doença grave e fatal nos mostram que necessitamos associação destas drogas para prolongarmos

	<p>expectativa de vida e melhorarmos a qualidade de vida desta população. Incorporar a Terapia Combinada (utilização simultânea de mais de uma classe de drogas). Justificativa: Mais de 30% dos pacientes que iniciam uma classe, ao longo do tratamento, necessitam a inclusão de outra classe como terapia combinada.</p>
<p>Utilização em primeira linha</p>	<p>Sou contra, como o texto deixa a entender, que os antagonistas de receptores de endotelina (bosentana ou ambrisentana) sejam reservados a tratamento de segunda linha (para serem usados somente no caso de falência da sildenafil). Os principais <i>guidelines</i> de tratamento de Hipertensão Pulmonar mundiais (...), em momento algum preconizam que sildenafil ou qualquer outro inibidor de 5 fosfodiesterase seja tratamento de primeira linha, reservando os antagonistas de receptores de endotelina para tratamento de segunda linha! Portanto solicito que esta incoerência seja resolvida, deixando, como é preconizado em nível mundial que a escolha da classe terapêutica, seja decisão do médico que lida com Hipertensão Arterial Pulmonar em acordo o perfil do paciente. Sou pela aprovação da incorporação da ambrisentana e manutenção da indicação sem ordem de preferência para as classes funcionais II e III das drogas ambrisentana, bosentana e sildenafil, respeitando-se as aprovações respectivas de cada droga quanto às doenças de base e idade dos pacientes.</p> <p>Recomendar a incorporação das drogas ambrisentana, bosentana e sildenafil como drogas de primeira linha no tratamento da HAP do grupo 1 da Classificação Diagnóstica. Justificativa: As três drogas são específicas para o tratamento da HAP, sem superioridade conhecida de uma droga sobre a outra.</p> <p>Na prática clínica, alguns pacientes têm contraindicação a uma das classes em discussão (inibidores da fosfodiesterase 5 – sildenafil ou bloqueadores dos receptores de endotelina – ambrisentana e bosentana), sendo necessário substituir por outra classe.</p> <p>Exemplos: sildenafil não deve ser utilizada: em pacientes que utilizam nitratos (insuficiência coronariana), em indivíduos HIV + em uso de alguns antiretrovirais, em pacientes menores de 18 anos; ambrisentana e bosentana não devem ser utilizadas em pacientes com transaminases hepáticas elevadas.</p>
<p>Segurança da sildenafil</p>	<p><i>Barst e colaboradores publicaram um estudo que aponta a ineficácia do uso de sildenafil na dose de 10mg 3 vezes ao dia para tratamento de pacientes pediátricos, portadores de HAP associada a doença cardíaca congênita. Nessa mesma publicação ficou demonstrado que doses de 80mg 3 vezes ao dia estão associadas a um aumento do risco de morte (Barst et al, 2012). Tal fato resultou na publicação de advertência pelo FDA americano contra o uso desse medicamento em pediatria. (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm). Tal advertência foi incluída na bula americana da sildenafil.</i></p>

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Após análise das contribuições da consulta pública, os membros da CONITEC justificaram a escolha da sildenafil em primeira linha por se tratar de medicamento com maior experiência de uso no País para esta doença. Além disso, o PCDT do Ministério da Saúde irá contemplar o tratamento de todos os casos especiais, como por exemplo, os pacientes menores de 18 anos.

Desta forma, os presentes na reunião do plenário do dia 05/09/2013 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação dos medicamentos ambrisentana e bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil, conforme preço negociado e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 64/2013.

9. DECISÃO

PORTARIA Nº 53, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013

Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos ambrisentana e bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil, conforme preço negociado e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde no Sistema Único de Saúde -SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado os medicamentos ambrisentana e bosentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) na falha primária, secundária ou contra-indicação da sildenafil, conforme preço negociado e protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 218, de 8 de novembro de 2013, pág. 43

10. REFERÊNCIAS

- 1- GAINE, S.P.; RUBIN, L.J. Primary Pulmonary Hypertension. *The Lancet*, Oxford, v. 352, n. 9129, pp.719-725, 29 ago 1998.
- 2-McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1573-619.
- 3-Ravetti C. Diagnóstico não-invasivo da hipertensão pulmonar. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2006;16(2):79-86.
- 4- Galiè N et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.
- 5- Oudiz RJ et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1971-81.
- 6- Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1653-9.
- 7- Tamborrini G, Distler M, Distler O. [Systemic sclerosis]. *Med Monatsschr Pharm*. 2008 May;31(5):162-70; quiz 171-2.
- 8- Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61(10):1756-65.
- 9- Blalock SE et al. Long-term outcomes with ambrisentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *J Card Fail*. 2010 Feb;16(2):121-7.
- 10- Spence R et al. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 2009 Dec;98(12):4962-74.
- 11- Spence R et al. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008 Dec;48(12):1451-9.
- 12- Galiè N et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):529-35.
- 13- Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010; 11:12
- 14- Martinez L, Paladio N. Ambrisentan (Volibris) en el tratamiento de la hipertension arterial pulmonar. [Ambrisentan (Volibris) in the treatment of pulmonary arterial hypertension] Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA. 2010
- 15- National Horizon Scanning Centre. Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension: horizon scanning technology briefing Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2007.
- 16- Spagnolo Paolo, Del Giovane Cinzia, Luppi Fabrizio, Cerri Stefania, Balduzzi Sara, Walters E. Haydn, D'Amico Roberto, Richeldi Luca. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.pub3

17- Liu Chao, Chen Junmin, Gao Yanqiu, Deng Bao, Liu Kunshen. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub1

18- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Clinical Effectiveness. 18 January 2011.

19- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: a Review of the Clinical Effectiveness. 01 December 2011.

20- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Common Drug Review. AMBRISENTAN (Volibris™ – GlaxoSmithKline Inc.) Notice of CEDAC Final Recommendation – December 17, 2008; Revised – February 4, 2009© 2009 CADTH