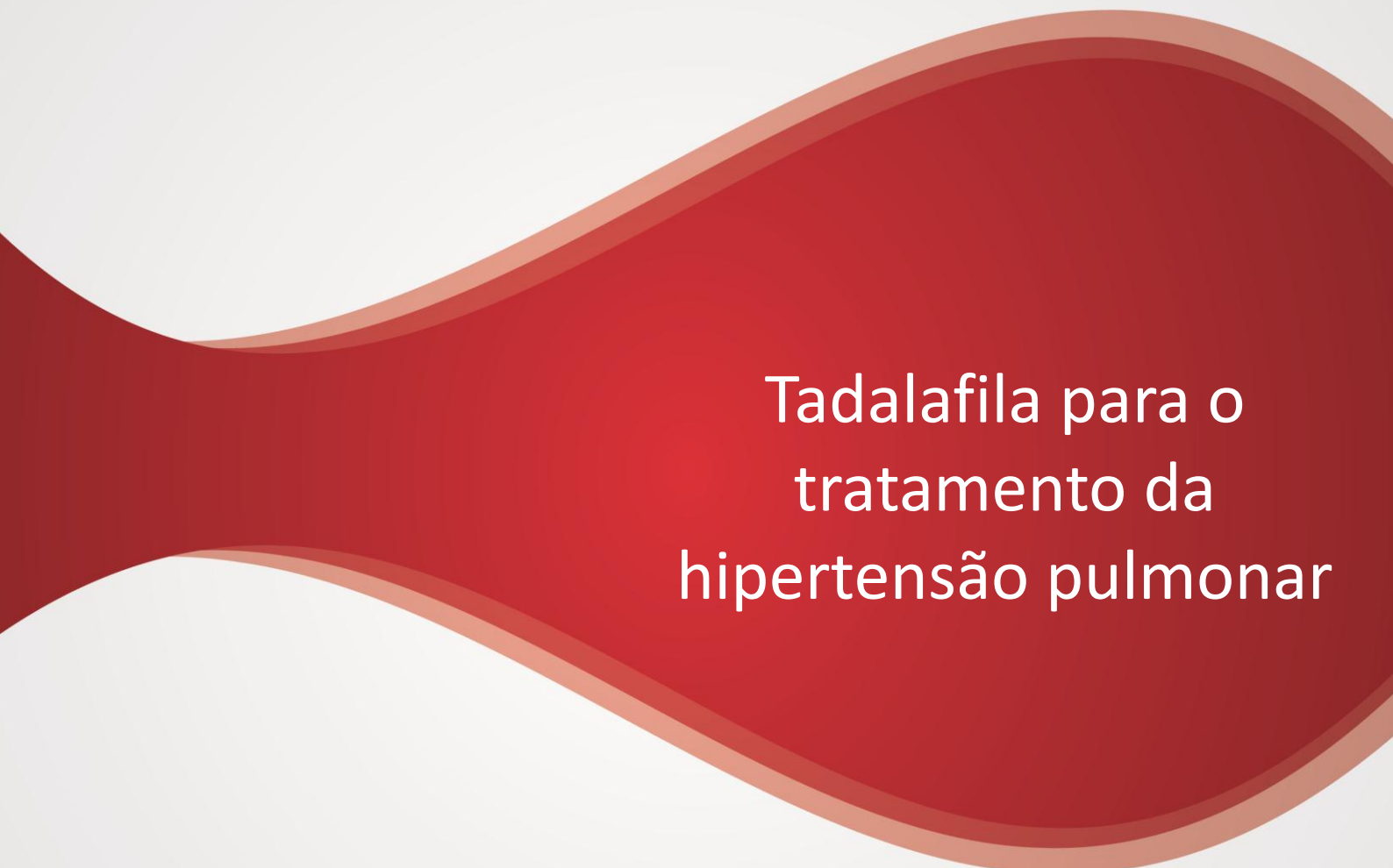


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



Tadalafila para o tratamento da hipertensão pulmonar

Março de 2013

2012 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 (DGITS) 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.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	ANÁLISE DA EVIDENCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	8
3.2	ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	11
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	14
5.	IMPACTO.....	18
6.	RECOMENDAÇÃO	20
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	20
8.	DELIBERAÇÃO FINAL	23
9.	DECISÃO	23
10.	REFERÊNCIAS	25

1. A DOENÇA

A hipertensão pulmonar é uma síndrome clínica e hemodinâmica, que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 25mmHg em repouso ou maior que 30mmHg ao fazer exercícios, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão de átrio direito menor ou igual a 15mmHg, medidas por cateterismo cardíaco¹.

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico. A HAP idiopática é uma doença rara, com maior ocorrência entre mulheres (1,7 mulheres para 1 homem) e incidência de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes por ano. Compromete principalmente indivíduos jovens. Entre as mulheres a prevalência é maior na terceira década e entre os homens na quarta década de vida. As cardiopatias congênitas são relativamente comuns, e a presença de HAP é considerada um dos maiores desafios no tratamento destes pacientes. O desenvolvimento de HAP e a reversão de um shunt esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente associados ao defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do tronco arterial¹.

A HAP é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, na qual apresenta uma prevalência de 12%. Também pode estar associada ao lupus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatóide. Nestes pacientes, as complicações pulmonares tais como doença intersticial pulmonar e HAP são hoje as principais causas de morte. A HAP é uma complicação rara da infecção por HIV, com prevalência estimada de 0,5% em pacientes com HIV, mas relativamente bem documentada. Estudos hemodinâmicos estimam uma prevalência de HAP de 2%-6% em pacientes com cirrose. A esquistossomose também é importante causa de hipertensão pulmonar no Brasil, na qual se estima que existam entre 8 a 10 milhões de indivíduos parasitados. A prevalência varia de 1% a 5% de todos os casos infectados, sendo maior em pacientes com a forma hepato-esplênica.

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 dispnéia 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 dispnéia 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 dispnéia 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. Dispnéia e/ou fadiga podem estar presentes durante o repouso.

Não há Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas publicado para o tratamento da hipertensão pulmonar aguda do Ministério da Saúde. No ano de 2010, uma consulta pública foi realizada (Consulta Pública SAS/MS nº 08/2010)¹, cujo texto incluía a seguinte proposta de tratamento para a hipertensão pulmonar: para pacientes com teste de reatividade pulmonar positivo, a 1ª opção seria o uso de bloqueador canal de cálcio e, como 2ª opção, sildenafil ou iloprosta; para pacientes com teste de reatividade pulmonar negativo sem cardiopatia congênita, a 1ª opção seria o uso de sildenafil ou iloprosta; e, no caso de teste de reatividade pulmonar negativo com cardiopatia congênita, a 1ª opção seria o uso de sildenafil.

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Nome do princípio ativo: Tadalafila.

Nome comercial: Adcirca®.

Indicação aprovada na Anvisa: ADCIRCA é destinado ao tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP).²

Indicação proposta: tratamento de primeira linha para a hipertensão pulmonar aguda.

Posologia²: por via oral e ingerido inteiro, uma vez ao dia e independente das refeições.

A dose recomendada é de 40 mg (dois comprimidos de 20 mg) tomada uma vez ao dia. Não é recomendado dividir a dose (40 mg) ao longo do dia.

Forma da Administração²: Via oral, dois comprimidos de 20 mg, uma vez ao dia.

Apresentações disponíveis²: Comprimidos revestidos contendo 20 mg de tadalafila. Embalagem de 60 comprimidos.

Contraindicações²: A bula do medicamento informa que *“Em estudos clínicos, tadalafila mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos nitratos. Portanto, a administração de ADCIRCA a pacientes que estão usando qualquer forma de nitrato orgânico é contraindicada. ADCIRCA não deve ser usado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à tadalafila ou a qualquer componente do comprimido. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos”*.

Eventos adversos: Os eventos adversos apresentados na bula² do medicamento comercializado no Brasil estão listados na tabela abaixo.

Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça, mialgia, rubor facial, nasofaringite (incluindo congestão nasal, sinusite e rinite), náusea, dor na extremidade (incluindo desconforto nos braços e pernas), dor lombar e dispepsia (incluindo dor/desconforto abdominal).

Reação comum (> 1/100 e 1/10): vômito, sangramento menstrual anormal/excessivo (incluindo menorragia, metrorragia, menometrorragia ou hemorragia vaginal), visão borrada e hipotensão.

No acompanhamento pós-comercialização, os eventos adversos que foram relatados muito raramente (**reação muito rara < 1/10.000**) em associação temporal nos pacientes usando tadalafila incluem:

Corpo como um todo: reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea, urticária, edema facial, síndrome de Stevens-Johnson e dermatite esfoliativa.

Cardiovascular e cerebrovascular: eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca, acidente vascular cerebral, dor torácica, palpitações e taquicardia foram relatados pós lançamento em associação temporal com o uso de tadalafila. A maioria dos pacientes que relataram estes eventos tinham fatores de risco cardiovascular pré-existente. Entretanto, não é possível determinar definitivamente se estes eventos estão relacionados diretamente a estes fatores de risco, à tadalafila, à atividade sexual, ou à combinação destes e outros fatores. Hipotensão (mais comumente relatada quando a tadalafila é usada por pacientes que já estão tomando agentes anti-hipertensivos), hipertensão e síncope.

Gastrointestinal: dor abdominal e refluxo gastroesofágico.

Pele e tecidos subcutâneos: hiperidrose.

Sentidos especiais: visão borrada, neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, oclusão da veia retiniana, alteração do campo visual.

Urogenital: priapismo e ereção prolongada.

Sistema Nervoso: enxaqueca.

Sistema Respiratório: epistaxe.

Otológicos: na pós-comercialização foram relatados casos de diminuição ou perda repentina da audição em associação temporal com o uso de inibidores PDE5, incluindo tadalafila. Em alguns casos, foram relatadas condições médicas e outros fatores que podem igualmente ter causado eventos adversos otológicos. Em muitos casos, a informação no acompanhamento médico foi limitada. Não é possível determinar se estes eventos estão relacionados diretamente ao uso de tadalafila, a fatores de risco subjacentes do paciente para a perda de audição, uma combinação destes fatores ou a outros fatores.

Tempo de tratamento: indeterminado.

Preço CMED da apresentação (60 comprimidos): R\$ 1.870,55 (mil e oitocentos e setenta reais e cinquenta e cinco centavos).

Preço proposto para incorporação da apresentação (60 comprimidos): R\$ 1.050,00 (mil e cinquenta reais). O demandante propõe que o custo por dia do tratamento medicamentoso com tadalafila seja equivalente ao custo por dia do comparador sildenafil, com base na paridade do reembolso indicado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Portaria GM/MS nº 2.981 26 de novembro de 2009), de R\$ 35,00 PMVG (Preço Máximo de Venda ao Governo) (equivalente a dois comprimidos de 20mg, R\$ 17,50 por comprimido).

Necessidade de uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, no caso da incorporação da tecnologia em questão: não há.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE:

Demandante: Indústria Farmacêutica Eli Lilly do Brasil.

3.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA:

O demandante encaminhou um parecer técnico-científico que considerou estudos do tipo ensaio clínico randomizado e controlado, além de série de casos e estudos observacionais. Estes últimos foram desconsiderados, por fornecerem menor nível de evidência.

O principal estudo clínico apresentado foi o *Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil* (PHIRST), publicado em 2009³. O único estudo de fase III

apresentado foi placebo-controlado, randomizado e duplo-cego, e financiado pelo demandante, que é o produtor do medicamento.

O número de pacientes incluídos no estudo foi limitado (n=405), porém a HAP é uma doença rara, o que pode limitar o recrutamento de sujeitos para o estudo. Os 5 diferentes grupos (placebo, tadalafila 2,5mg, 10mg, 20 mg e 40 mg) foram homogêneos entre si quanto à idade, peso, e gênero dos pacientes, além da classe funcional de gravidade da doença⁴ e demais parâmetros. Dos 405 pacientes, 53% já tinham sido tratados com bosentana.

O estudo foi conduzido por 16 semanas em 84 centros de diferentes países: Canadá, Estados Unidos, Europa e Japão. Dos 405 pacientes, 341 concluíram as 16 semanas de estudo.

Uma avaliação crítica do estudo foi realizada a seguir:

- **Quanto à eficácia:**

O principal desfecho utilizado no estudo para avaliar eficácia da tadalafila foi um desfecho intermediário, o qual avalia a distância percorrida no teste de 6 minutos de caminhada (6MWT), deixando como desfechos secundários aqueles que são clinicamente relevantes, como a frequência de piora clínica, os parâmetros hemodinâmicos, o tempo entre a randomização e a piora clínica e a qualidade de vida.

Neste estudo, 36 dos 37 pacientes tratados com 40 mg por dia de tadalafila (dose recomendada) estavam classificados como classe funcional II ou III da OMS⁴ e a maioria tinha HAP idiopática/hereditária.

A eficácia da tadalafila foi demonstrada quando o grupo que recebeu 40 mg do medicamento aumentou a distância percorrida na caminhada de seis minutos em 11 metros em relação ao grupo placebo. Assim, o grupo placebo percorreu 33 metros em 6 minutos de caminhada, variando de 15 a 50 metros (IC=95%), enquanto que o grupo tratado com tadalafila que não recebeu bosentana anteriormente percorreu 44 metros, variando de 20 a 69 metros (IC=95%). Embora tenha significância estatística ($p < 0,01$), questiona-se a importância clínica do resultado.

Os pacientes que receberam a bosentana anteriormente ao tratamento com a tadalafila caminharam em média 23 metros, distância menor do que a percorrida pelos pacientes que receberam placebo, variando de -2 a 48 metros (IC=95%).

Ressalta-se que, apesar de limitado, este foi também foi o principal desfecho estudado para determinar a eficácia do citrato de sildenafil no tratamento da HAP.

O estudo não apresenta claramente os resultados obtidos com o grupo placebo quando avaliados subgrupos, como os grupos de pacientes de

classes funcionais I ou II e III ou IV, não permitindo, portanto, avaliação adequada dos resultados destes e demais subgrupos.

Quanto aos demais desfechos analisados:

- Melhora da gravidade da doença segundo a classificação funcional da OMS: não foi observada diferença significativa entre o grupo placebo e os grupos tratados com dose de 40 mg tadalafila. Destaca-se que a mudança de gravidade da doença é um desfecho clinicamente relevante para avaliar a eficácia de um medicamento para o tratamento da HAP;
- Mudança da escala de Borg (episódios e gravidade de dispneia): não foi observada diferença significativa entre o grupo placebo e os grupos tratados com dose de 40 mg tadalafila;
- Tempo de piora clínica: houve significância estatística quando comparado o grupo que recebeu 40 mg de tadalafila e o grupo placebo. Segundo os autores, o risco relativo de uma piora clínica entre os pacientes que utilizaram tadalafila 40 mg reduziu em 68%. Cabe salientar que o risco atribuível seria a medida mais adequada para avaliar o benefício da tadalafila, visto que a doença HAP é de baixa prevalência na população;
- Parâmetros hemodinâmicos: a melhora hemodinâmica foi estatisticamente significativa, com reduções da resistência vascular pulmonar, da pressão média da artéria pulmonar e melhora do índice cardíaco. Entretanto, no estudo PHIRST se analisou somente o número de pacientes suficiente para análise estatística (n=93), ou seja, não foi realizada em todos os pacientes. A seleção dos pacientes para a análise hemodinâmica não ficou clara no estudo. Apesar de os autores informarem que os grupos anteriormente selecionados terem sido formados aleatoriamente, a seleção destes 93 pacientes não foi informada, podendo haver viés de seleção dos mesmos, impedindo que se avalie a confiabilidade dos resultados.
- Qualidade de vida: dos 8 domínios avaliados, houve melhora de 6 para o grupo que utilizou a dose de 40 mg de tadalafila em relação ao grupo placebo.

▪ **Quanto à segurança:**

Os eventos adversos mais comuns apresentados pelos pacientes do grupo intervenção (administração de tadalafila) foram dor de cabeça, estafisagite, mialgia, e rubor. A maioria dos eventos adversos foram relatados como

leve ou moderada. As taxas de descontinuação foi de 16%, sendo semelhante em todos os grupos de tratamento.

Cinqüenta e quatro pacientes apresentaram 74 eventos adversos graves, igualmente distribuídos por todos os grupos de tratamento. No entanto, os investigadores apenas considerado 12 eventos como possivelmente relacionados ao medicamento do estudo, estes incluíram náuseas, vômitos, oclusão da artéria da retina, dispnéia, priapismo, hemorragia das varizes esofágicas, gastrite, hipotensão, menorragia, hematofágica histiocitose estes náuseas incluído, vômitos, oclusão da artéria da retina, dispnéia, priapismo, hemorragia das varizes esofágicas, gastrite, hipotensão, menorragia, síndrome de histiocitose hematofágica, dor de cabeça, e de hipersensibilidade a fármacos.

Três mortes ocorreram durante o estudo de 16 semanas: uma paciente no grupo placebo morreu por causa da progressão da doença, um paciente do grupo tratado com 10 mg de tadalafila (causa da morte não definida no estudo), e outro paciente do grupo tratado com 20 mg de tadalafila morreu devido à síndrome de histiocitose hematofágica evento adverso grave associado ao uso do medicamento.

Os eventos adversos não foram significativamente diferentes entre os pacientes virgens de tratamento quando comparados com os pacientes tratados previamente com bosentana.

Outros dois estudos apresentados pelo demandante são derivados do PHIRST: um avaliou a qualidade de vida entre pacientes em tratamento da HAP com tadalafila comparados aos que usaram placebo⁵ e o segundo foi uma análise de subgrupo pré-planejada para avaliar a eficácia da tadalafila entre os pacientes virgens de tratamento *versus* aqueles que já usavam bosentana⁶. Ambos estudos não foram analisados porque se tratam de estudos derivados de um estudo de fase III e estes desfechos foram analisados no estudo original, o PHIRST.

Diante dos resultados limitados de eficácia em desfechos clinicamente relevantes, faz-se necessário realizar estudos de fase IV para avaliar os resultados de efetividade do medicamento para reduzir mortalidade entre os pacientes com HAP e reavaliar a relação risco-benefício do medicamento.

3.2. ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA:

O estudo de avaliação econômica apresentado pelo demandante é do tipo custo-minimização, pois considerou que a eficácia da tadalafila e da sildenafil são semelhantes⁷. Segundo o demandante, quando ambos os medicamentos foram comparados a placebos, tiveram resultados semelhantes de eficácia para os mesmos desfechos, especialmente para o desfecho intermediário considerado como principal desfecho analisado, o de distância percorrida em uma caminhada de 6 minutos.

A avaliação considerou a perspectiva do SUS ao comparar o valor proposto pelo demandante para incorporação da tadalafila com o valor reembolsado pela tabela do Ministério da Saúde para o medicamento sildenafil 20 mg, dose diária de 60 mg (Figura 1).

Custo dia tadalafila / Adcirca® PF 18%				Preço Proposto Componente Especializado		
Preço Fábrica 18% Caixa	Unids 20mg	Preço/unid	Custo dia	Unids 20mg	Preço/unid	Custo dia
R\$ 1.870,55	60	R\$ 31,18	R\$ 62,35	60	R\$ 17,50	R\$ 35,00

Custo dia Sildenafil / Revatio® PF18%				Preço Reembolso Componente Especializado (Port. 2981)		
Preço Fábrica 18% Caixa	Unids 20mg	Preço/unid	Custo dia	Unids 20mg	Preço/unid	Custo dia
R\$ 1.843,86	90	R\$ 20,49	R\$ 61,46	90	R\$ 11,66	R\$ 35,00

Figura 1 – Tabela apresentada pelo demandante comparando os preços dos medicamentos tadalafila e sildenafil⁷.

Em estudo publicado recentemente⁸, o qual também foi financiado pelo demandante, calculou-se os custos totais de tratamento com cada uma das estratégias, segmentados por categoria, bem como a proporção do custo correspondente a cada categoria de recurso, conforme Figura 2.

Estado de Saúde	Tadalafila	Sildenafil	Incremental
Piora Clínica	R\$276,63	R\$273,10	R\$3,53
Melhora Clínica ou Estabilidade	R\$1.510,54	R\$1.490,08	R\$20,46
Hospitalização por Piora Clínica	R\$19,37	R\$19,37	R\$0,00
Óbito após Piora Clínica	R\$1,75	R\$1,75	R\$0,00
Óbito sem Piora Clínica	R\$3,78	R\$3,78	R\$0,00
Custo total por ciclo	R\$1.812,08	R\$1.788,09	R\$23,99
Custo cumulativo anual	R\$23.360,22	R\$23.048,30	R\$311,92

Figura 2 – Tabela sobre custos totais de tratamento por paciente segundo categoria⁸.

Segundo os autores da publicação⁸, estes resultados indicam que, no caso base, assumindo um cenário de minimização de custos (eficácias similares), seria necessário

um investimento adicional de R\$ 23,99 por ciclo de tratamento para substituir sildenafil por tadalafila, resultando em um custo incremental ao final do primeiro ano de R\$ 311,92 (considerando doses fixas de TAD 40 mg/dia e SIL 60 mg/dia).

A análise de sensibilidade univariada apresentada pelo demandante testou diversos parâmetros para avaliar as possíveis incertezas nas premissas e nos dados de entrada empregados no modelo⁷. O parâmetro que demonstrou maior impacto no tratamento foi a dose média de sildenafil, uma vez que acréscimos de qualquer ordem na dose média do medicamento alteraram o resultado de um custo incremental positivo para uma economia de recursos com a substituição de sildenafil por tadalafila, conforme demonstra a figura a seguir.

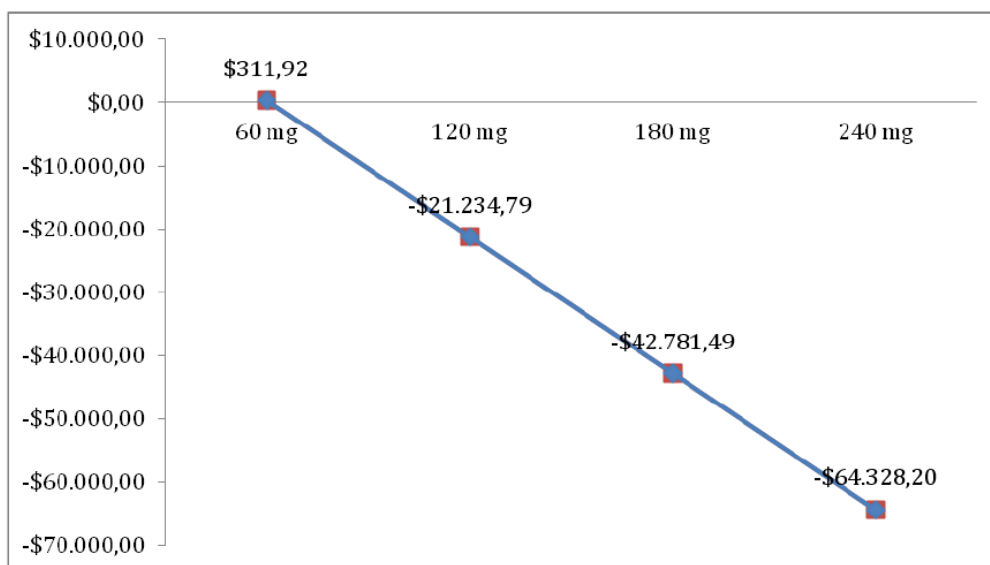


Figura 3 – Gráfico apresentado pelo demandante contendo o custo incremental de substituição da sildenafil (doses variáveis) pela tadalafila⁷.

O custo incremental calculado pelo demandante da tadalafila *versus* a dose fixa de sildenafil (60 mg) foi positivo. Entretanto, as doses utilizadas de sildenafil, variando-se a dose de sildenafil até a dose máxima (240 mg), observou-se significativa economia de recursos a partir da incorporação de TAD no SUS (Figura 4): o resultado obtido após 1.000 iterações evidenciou um custo incremental médio negativo (economia) de -R\$ 21.608,27, com desvio padrão de R\$ 19.492,92. A mediana foi de -R\$ 18.675,94 (IC de 95%: -R\$ 22.816,43 a -R\$ 20.400,10). Em 10,70% dos cenários avaliados o custo incremental foi positivo⁷.

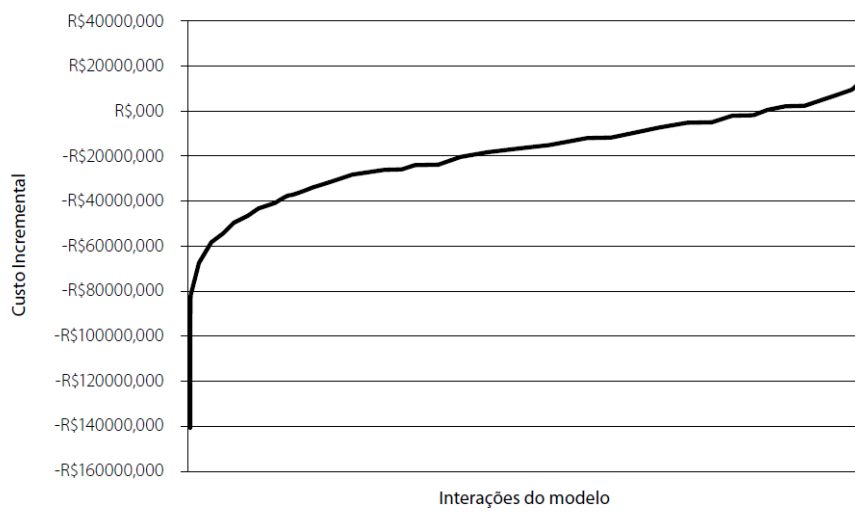


Figura 4 - Custo incremental calculado pelo demandante da tadalafila *versus* a dose variável de sildenafil (até a dose máxima de 240 mg)⁷.

No entanto, além do Revatio (sildenafil de 20 mg) da Pfizer, encontra-se em comercialização no País, a sildenafil genérica de 20 mg da empresa Medley e registrada pela Anvisa em 25/06/2012, que tem o Preço Fábrica ICMS 18% de R\$ 804,50 para a apresentação de 20 mg com 90 comprimidos. Considerando que a sildenafil de 20 mg consta da lista medicamentos sujeitos ao CAP – Coeficiente de Adequação de Preço, conforme Comunicado CMED nº. 2, de 15 de fevereiro de 2012, o preço máximo de venda ao governo – PMVG seria de R\$ 515,42, já descontado o ICMS de 18%.

Desta forma, o custo de tratamento mensal por paciente com a sildenafil de 20mg com 90 comprimidos seria de R\$ 515,42, enquanto que com a tadalafila de 20 mg com 60 comprimidos seria de R\$ 1.050,00.

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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), estudos que são considerados a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia usada para tratamento.

As bases pesquisadas foram The Cochrane Library (via Bireme)^A Medline (via PubMed)^B, e CRD (Centre for Reviews and Dissemination)^C. Os termos utilizados na

busca foram “pulmonary arterial hypertension”, “tadalafil”. Foram considerados os estudos publicados até o dia 25/07/2012, nos idiomas inglês, português ou espanhol, conforme tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas.

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) ^A	tadalafil and pulmonary arterial hypertension (RS e ECR)	18	1	1
<i>Medline</i> (via Pubmed) ^B	("tadalafil" [Supplementary Concept]) AND ("pulmonary arterial hypertension "[Mesh]) Filtros ativados: Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, English, Portuguese, Spanish	47	6	4
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) ^C	tadalafil and pulmonary arterial hypertension	1	1	1

RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado.

Os estudos, que avaliaram a eficácia e a segurança da tadalafila para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, encontrados na busca e que foram considerados elegíveis também foram apresentados pelo demandante, com exceção de uma meta-análise. A descrição e avaliação desta meta-análise serão realizadas adiante e as dos demais estudos já foram realizadas no item **3.1 Evidência Clínica**.

A meta-análise, publicada em 2010 por Ryerson e colaboradores⁹. Os autores compararam as diversas terapias farmacológicas para o tratamento da HAP, incluindo os inibidores da fosfodiesterase tipo 5, classe que inclui a tadalafila. O estudo comparou a tadalafila ao outro medicamento disponível no SUS para o tratamento de HAP, o citrato de sildenafil, quanto aos desfechos avaliados nos três ensaios clínicos incluídos na metanálise.

^A*The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acessado em: 05/06/2012.

^B*Medline* (via Pubmed). Disponível em: www.pubmed.gov. Acessado em: 04/06/2012.

^C*Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acessado em: 08/06/2012.

Conforme figura 5, não há diferença significativa entre os dois medicamentos quanto à eficácia para redução de mortalidade (RR de 0,30; IC 95% de 0,08-1,08).



Figura 5 – Meta-análise de comparação entre sildenafil e tadalafila para redução da mortalidade frente comparados ao placebo.

Benefícios foram observados no teste de 6 minutos de caminhada para os dois medicamentos, tadalafila e sildenafil frente ao placebo (média de melhoria de 33,7 m, IC 95% 22,5-44,8).

A qualidade da meta-análise fica comprometida pelo baixo número de estudos publicados e por diferirem quanto aos desfechos analisados. Em relação ao único estudo da tadalafila, observou-se uma substancial imprecisão nos seus resultados em virtude do grande intervalo de confiança.

Além da busca por evidências, os relatórios de órgãos de avaliação e incorporação de tecnologias da Austrália, Canadá, Escócia e Inglaterra também foram analisados, conforme quadro 2.

Quadro 2 - Avaliações de solicitação por incorporação de tadalafila para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar realizadas por outros países.

País	Recomendação por Incorporação	Justificativa
Escócia (<i>Scottish Medicines Consortium</i> - SMC)	Recomendou, condicionado a: - Pacientes que apresentem Classificação de Estado Funcional dos doentes com Hipertensão Pulmonar Classes II e III ⁴ . - Prescrição do medicamento será restrita a médicos especialistas da <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i> ou equivalentes.	A tadalafila foi associada à melhora na caminhada de seis minutos em comparação com o placebo.
Canadá (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - CADTH)	Recomendou condicionado a: - Custo da tadalafila deve ser igual ou inferior à sildenafil.	<ul style="list-style-type: none"> – No Canadá, o custo diário de tratamento com tadalafila, na época da avaliação, era menor do que o custo diário com sildenafil e ainda menor do que o custo do tratamento com as demais tecnologias necessárias para tratamento de pacientes que não esponderam à terapia convencional. – Consideraram que um estudo duplo-cego a tadalafila foi associada à melhora na caminhada de seis minutos e na qualidade de vida em comparação com o placebo.
Austrália (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> - PBAC)	Não analisou esta demanda.	
Inglaterra (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> - NICE)	Não analisou esta demanda.	

5. IMPACTO

Na análise de impacto orçamentário, o demandante estima que 411 pacientes no Brasil fariam uso de tadalafila no primeiro ano após disponibilização do medicamento no SUS, 555 no ano 2 e 702 pacientes nos anos 3 a 5, substituindo a sildenafil paulatinamente.

O impacto orçamentário foi calculado pelo demandante da seguinte maneira:

- O número de doses de 20 mg de sildenafil dispensadas de janeiro a outubro de 2011 no Sistema Único de Saúde (SUS) foi levantado no Banco de Dados do DATASUS. Esse número corresponde a **1.275.443 comprimidos**. Assumindo a dose máxima de 60 mg por paciente dia e 93 comprimidos paciente mês – APAC (Portaria 2.981), chegou-se a **1.371** pacientes tratados nesse período;
- De acordo com o valor do repasse por comprimido de sildenafil 20 mg definido na Portaria no 2.981, o Governo Federal reembolsa **R\$ 11,66** a cada comprimido dispensado de sildenafil, o que leva a um custo diário de tratamento de **R\$ 35,00**. Considerando estes pacientes tratados de Janeiro a Outubro de 2011 (n=1371) como o número de pacientes tratados no ano, o custo total estimado desses pacientes foi de **R\$ 17.280.195,48**;
- Uma vez realizada a incorporação da tadalafila ao SUS, o demandante estimou que 30% a 50% do número total de pacientes elegíveis ao tratamento com a sildenafil venham a utilizar a tadalafila, considerando um horizonte de tempo de três anos;
- Para estimativa do custo do tratamento com a tadalafila, foi utilizado o mesmo custo por dia que o Governo Federal tem com a sildenafil, na dose de 20mg 3xdia (Portaria 2981), chegando-se a um valor de **R\$ 17,50** pelo comprimido da tadalafila 20 mg (cuja dose diária é de 40 mg), mas igualando-se o valor de reembolso por comprimido da tadalafila com o valor de reembolso definido na portaria no 2.981 para a sildenafil 20 mg;
- Para cada ano foi acrescentada a estimativa de aumento populacional, segundo o IBGE
(http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/projecao.pdf) Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 (Figura 6).

Figura 6 – Comparação de impacto orçamentário entre o cenário atual e o cenário ao incorporar a tadalafila no SUS, conforme apresentado pelo demandante da tecnologia.

<i>Cenário Atual</i>	2011	2012	2013
N estimado de pacientes com sildenafil	1371	1387	1403
Custo anual da sildenafil 60mg/dia (R\$)	R\$ 17.280.195,48	R\$ 17.470.277,63	R\$ 17.679.920,97
Custo total (R\$)	R\$ 17.280.195,48	R\$ 17.470.277,63	R\$ 17.679.920,97
Inclusão % pacientes tadalafila	30%	40%	50%
N estimado de pacientes com tadalafila	411	555	702
Custo anual da tadalafila 40mg/dia (R\$)	R\$ 5.184.058,65	R\$ 6.988.111,05	R\$ 8.839.960,48
Custo anual da sildenafil 60mg/dia (R\$)	R\$ 12.096.136,84	R\$ 10.482.166,58	R\$ 8.839.960,48
Custo total inclusão tadalafila	R\$ 17.280.195,48	R\$ 17.470.277,63	R\$ 17.679.920,97

O demandante fez, ainda, uma análise quanto à necessidade clínica de alguns pacientes de aumentar a dose de sildenafil em até 240 mg, comparando, então, sildenafil (em doses variáveis) e com tadalafila (em dose fixa). Segundo o demandante, a necessidade de titulação de dose da sildenafil entre diferentes pacientes é uma desvantagem desta tecnologia frente à tadalafila.

Assim, segundo o demandante, a economia estimada para o SUS seria de R\$ 5.179.617,17 no ano 1; R\$ 6.982.121,24 no ano 2 e de R\$ 8.832.383,37 nos anos 3 a 5, conforme Figura 7.

Figura 7 – Comparação de impacto orçamentário entre o cenário com variação de dose da sildenafil e o cenário ao incorporar a tadalafila no SUS, conforme apresentado pelo demandante da tecnologia.

<i>Cenário Atual</i>	2011	2012	2013
N estimado pacientes sildenafil 60mg/d	686	693	702
N estimado pacientes sildenafil 120mg/d	343	347	351
N estimado pacientes sildenafil 240mg/d	343	347	351
Custo anual sildenafil 60mg/d (R\$)	R\$ 8.640.097,74	R\$ 8.735.138,82	R\$ 8.839.960,48
Custo anual sildenafil 120mg/d (R\$)	R\$ 8.635.160,54	R\$ 8.730.147,31	R\$ 8.834.909,08
Custo anual sildenafil 240mg/d (R\$)	R\$ 17.270.321,09	R\$ 17.460.294,62	R\$ 17.669.818,15
Custo total (R\$)	R\$ 34.545.579,37	R\$ 34.925.580,74	R\$ 35.344.687,71
<i>Cenário após introdução tadalafila</i>	2011	2012	2013
Inclusão % pacientes tadalafila	30%	40%	50%
N estimado de pacientes com tadalafila	411	555	702
Custo anual da tadalafila 40mg/dia (R\$)	R\$ 5.184.058,65	R\$ 6.988.111,05	R\$ 8.839.960,48
N estimado pacientes sildenafil 60mg/d	480	416	351
N estimado pacientes sildenafil 120mg/d	240	208	175
N estimado pacientes sildenafil 240mg/d	240	208	175
Custo anual da sildenafil 60mg/dia (R\$)	R\$ 6.048.068,42	R\$ 5.241.083,29	R\$ 4.419.980,24
Custo anual sildenafil 120mg/d (R\$)	R\$ 6.044.612,38	R\$ 5.238.088,39	R\$ 4.417.454,54
Custo anual sildenafil 240mg/d (R\$)	R\$ 12.089.224,76	R\$ 10.476.176,77	R\$ 8.834.909,08
Custo total sildenafil várias doses (R\$)	R\$ 24.181.905,56	R\$ 20.955.348,45	R\$ 17.672.343,86
Custo total (R\$)	R\$ 29.365.964,21	R\$ 27.943.459,50	R\$ 26.512.304,34
<i>Economia de Recurso (R\$)</i>	R\$ 5.179.615,17	R\$ 6.982.121,24	R\$ 8.832.383,37

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Atualmente, não existe evidência disponível que comprove superioridade de eficácia da tadalafila em relação à sildenafil. Existe um único estudo (ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego) com tadalafila comparado a placebo para o tratamento de HAP, no qual se observou uma substancial imprecisão nos seus resultados em virtude do grande intervalo de confiança.

Ademais, o custo de tratamento mensal por paciente com a tadalafila para HAP seria o dobro do com sildenafil, medicamento já incorporado ao SUS.

Assim, os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião ordinária, do dia 06/09/2012, por unanimidade, recomendaram a não incorporação da tadalafila para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar no SUS.

7. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 98 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 23, que tratou da demanda sobre “Tadalafila para tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar”. A consulta se deu no período de 10 a 19 de outubro de 2012 e as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

O perfil de contribuições enviadas está apresentado nos gráficos 1 e 2.

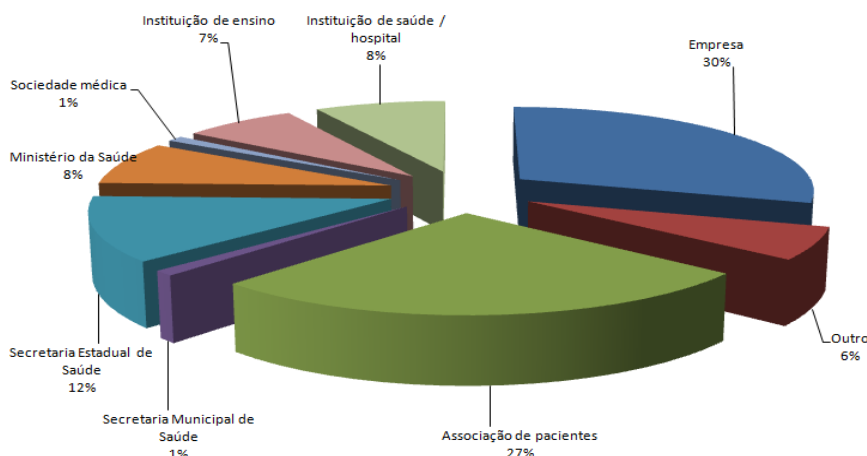


Gráfico 1 – Proporção relacionada à forma como os participantes tomaram conhecimento da Consulta Pública.

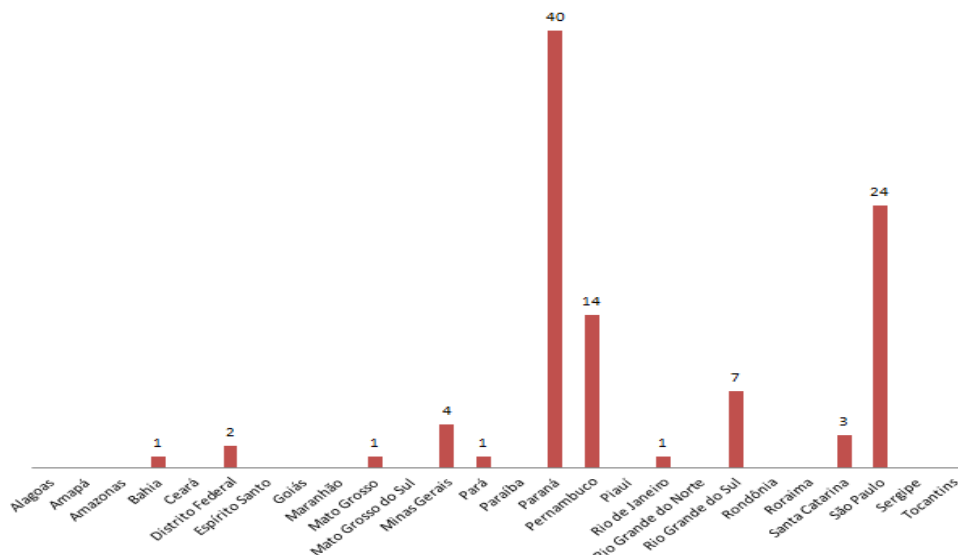


Gráfico 2 – Número de contribuições encaminhadas por cada Estado da Federação durante a Consulta Pública.

As 98 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, comentadas conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Eficácia da tecnologia.	Tadalafila é eficaz para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar.	<p>Conforme item 4 deste relatório, “Evidências Científicas”, foi apontada evidência de eficácia da tadalafila para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.</p> <p>Apesar de ter sido publicado novo estudo (PHIRST-2) que foi apresentado na consulta pública, por ser uma continuação do anterior (PHIRST-1), não traz fatos novos por continuar apresentando as mesmas limitações do anterior, que foram agravadas pelo <i>crossover</i> dos grupos do PHIRST-1.</p> <p>O motivo pelo qual a incorporação do medicamento</p>

		<p>não foi recomendada pela CONITEC é referente à evidência de que <i>“não há diferença significativa entre os dois medicamentos quanto à eficácia para redução de mortalidade (RR de 0,30; IC 95% de 0,08-1,08)”</i>, ou seja, <i>“não existe evidência disponível que comprove superioridade de eficácia da tadalafila em relação à sildenafil”</i>. Além disso, <i>“o custo de tratamento mensal por paciente com a tadalafila para HAP seria o dobro do com sildenafil, medicamento já incorporado ao SUS”</i>.</p>
<p>Custos da tecnologia.</p>	<p>A tadalafila pode ter custo equivalente pois a dose é de 40 mg durante todo o tratamento, enquanto que a da sildenafil varia.</p>	<p>As razões pelas quais a tadalafila não foi incorporada vão além dos custos. O relatório é bem completo neste sentido e aponta deficiências nas evidências sobre a tadalafila. Como os dois medicamentos atuam de forma semelhante, tem que haver vantagem clara de eficácia, segurança e custos para que um produto seja incorporado e venha beneficiar de fato a população.</p>
<p>Necessidade de haver Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hipertensão Pulmonar</p>	<p>Há necessidade de fazer protocolo para tratamento da HAP.</p>	<p>A CONITEC, preocupada com a ausência de protocolo publicado sobre o tratamento da HAP, está avaliando todo o mercado, as tecnologias disponíveis e as evidências de eficácia, segurança e os custos para que seja publicado um protocolo que contemple toda a linha de cuidado da doença, ou seja, possa ser o mais adequado possível</p>

Arterial		para tratar os pacientes em diferentes estágios da doença.
----------	--	--

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 07/12/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento tadalafila para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS. Segundo decisão do CNS, os seus representantes na CONITEC participam das discussões em pauta, entretanto não podem votar nas matérias que são deliberadas pela Comissão.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 28/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA No- 9, DE 5 DE MARÇO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento tadalafila para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar 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 não incorporado o medicamento tadalafila para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 44, de 6 de março de 2013, pág. 43.

10. REFERÊNCIAS

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão arterial pulmonar. Consulta Pública SAS/MS nº 8, de 25 de fevereiro de 2010.
2. Bula do Medicamento Adcirca®. comercializado no Brasil, apresentada pela empresa quando submeteu o processo.
3. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani H a, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2894-903.
4. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J AM Coll Cardiol*. 2004; 43:S5-12.
5. Pepke-Zaba, J. et al., 2009. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Current Medical Research and Opinion*, 25(10), p.2479-2485.
6. Barst RJ, Oudiz RJ, Beadsworth A et al. Tadalafil monotherapy and as add-on to back-ground bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011: Vol 30, 632-643.
7. Eli Lilly do Brasil. Paracer Técnico Científico: Adcirca® no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Março de 2012. Pág. 1-84.
8. Paiva BLC, Monteiro RDC, Fernandes RA, Takemoto MLS. Análise de minimização de custos da tadalafila no tratamento da hipertensão arterial pulmonar sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. *J Bras Econ Saúde* 2012; 4(2):406-412
9. Ryerson *et al*. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 2010 11:12.
10. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Grades of Recommendation - Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
11. Frantz, RP et al., 2011. Conversion from Sildenafil To Tadalafil: Initial Results From The Sildenafil To Tadalafil In Pulmonary Arterial Hypertension (SITAR) Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(1 Meeting Abstracts), p. A5892.