


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



Ambrisentana para o
tratamento da
Hipertensão Arterial
Pulmonar

Maio de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 02

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 (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.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA.....	6
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	8
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	8
3.2	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	9
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	10
5.	ANÁLISE ECONÔMICA	15
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	16
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	197
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	18
9.	DECISÃO.....	19
10.	REFERÊNCIAS.....	19

1. 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 25mmHg 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 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.

2. 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 Volibris 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\$ 1.019,40
10 MG COM REV CT BL AL PVC X 30	R\$ 2.039,10

*Considerando o Coeficiente para Adequação de Preços (CAP) de 24,38%, conforme Resolução nº 3, de 2 de março de 2011.

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.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

3.1 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.

3.2 Estudos de Avaliação Econômica

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 que já está 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

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.

O horizonte temporal da ACM foi de 1 ano e, por isso, não houve aplicação de taxa de desconto. O estudo conclui que sildenafil e ambrisentana têm custos de tratamentos semelhantes e inferiores ao da bosentana.

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 Clínico Randomizado (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
Medline (via Pubmed) ⁱ	systematic[sb] AND (AMBRISENTAN)	3	1	0
	ambrisentan Limits: Randomized Controlled Trial	6	2	2
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) ⁱⁱ	(ambrisentan) IN DARE, HTA	4	1	1
The Cochrane Library (via	Ambrisentan	2 Revisões	1	0

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

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

Bireme) ⁱⁱⁱ		Sistemáticas		
NICE ^{iv}	Ambrisentan	1	0	0
CADTH ^v	Ambrisentan	7	0	0
PBAC ^{vi}	Ambrisentan	1	0	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 outros medicamentos, estudos de fase II, estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, notícias, revisões narrativas, duplicatas, estudos sobre farmacocinética, escaneamento do horizonte tecnológico, recomendações.

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 uma 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 e que incluiu os estudos ARIES-1 e

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

^{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>

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.

No *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE, não foi encontrada 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.

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 no item 3. Análise da Solicitação – Resumo das conclusões dos estudos.

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 Register of Controlled Trials 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, iloprosta 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.

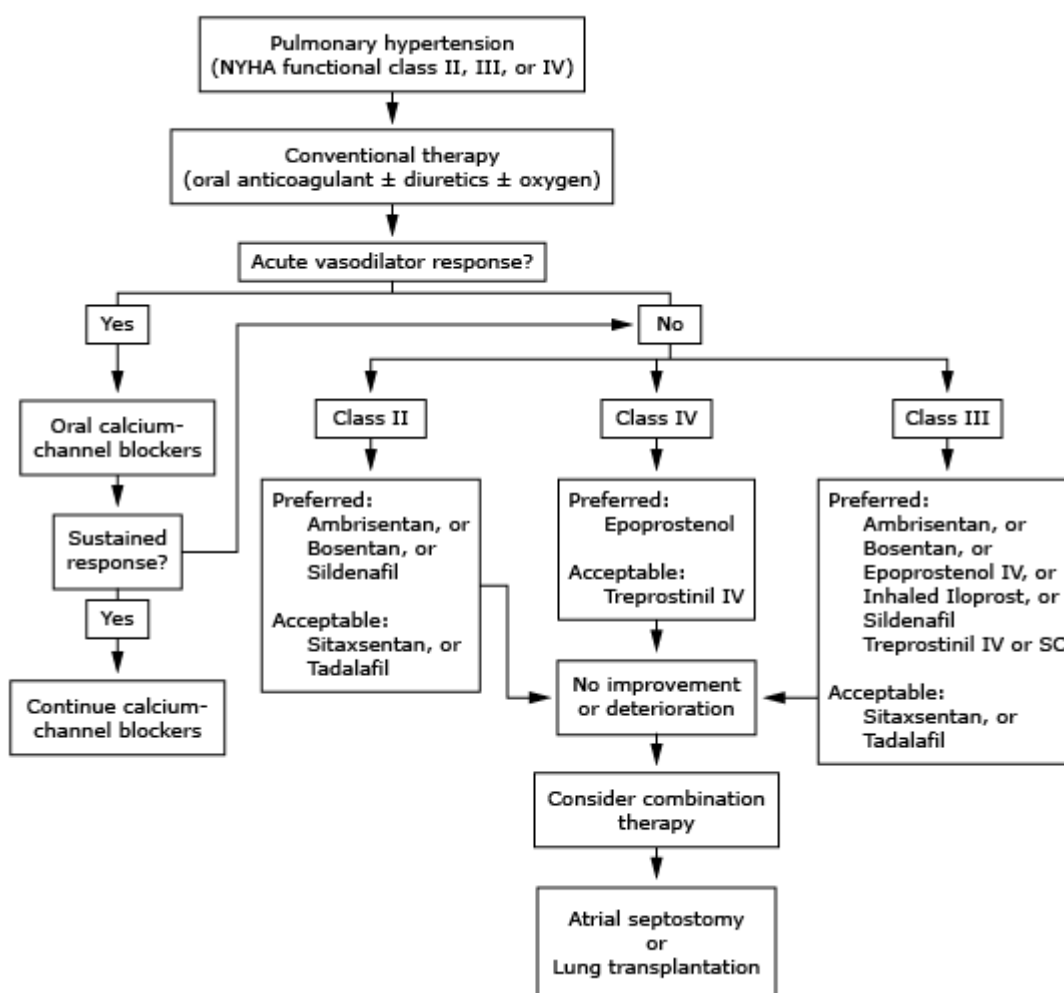
Oito estudos (n = 1273) avaliaram o uso de antagonistas de receptores de endotelina (ambrisentana, bosentana e sitaxsentana orais) e demonstraram que, em relação ao placebo, eles não foram associados com mudanças significativas na mortalidade (RR = 0,58; IC 95%: 0,21-1,60), nem quando avaliados separadamente: 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), treprostínila IV ou subcutâneo, iloprostá 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 treprostínila estão com registro inativo.

Foi realizada pesquisa nas agências americana (FDA – *U.S. Food and Drug Administration*) e européia (EMA – *European Medicines Agency*) para verificar as indicações 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).

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 Européia

	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: Não recomendado em menores de 12 anos; 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 Européia)	Aprovado em 15/05/2002 Bula de 01/04/2011: II e III 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 pediátrico (de 1 a 17 anos)

5. ANÁLISE ECONÔMICA

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\$ 1.363,93 e R\$ 2.727,86 para as apresentações de 5 MG COM REV CT BL AL PVC X 30 e de 10 MG COM REV CT BL AL PVC X 30, 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 20 mg, 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\$ 1.747,65	

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.

6. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/04/2012 apreciaram a proposta de incorporação da ambrisentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

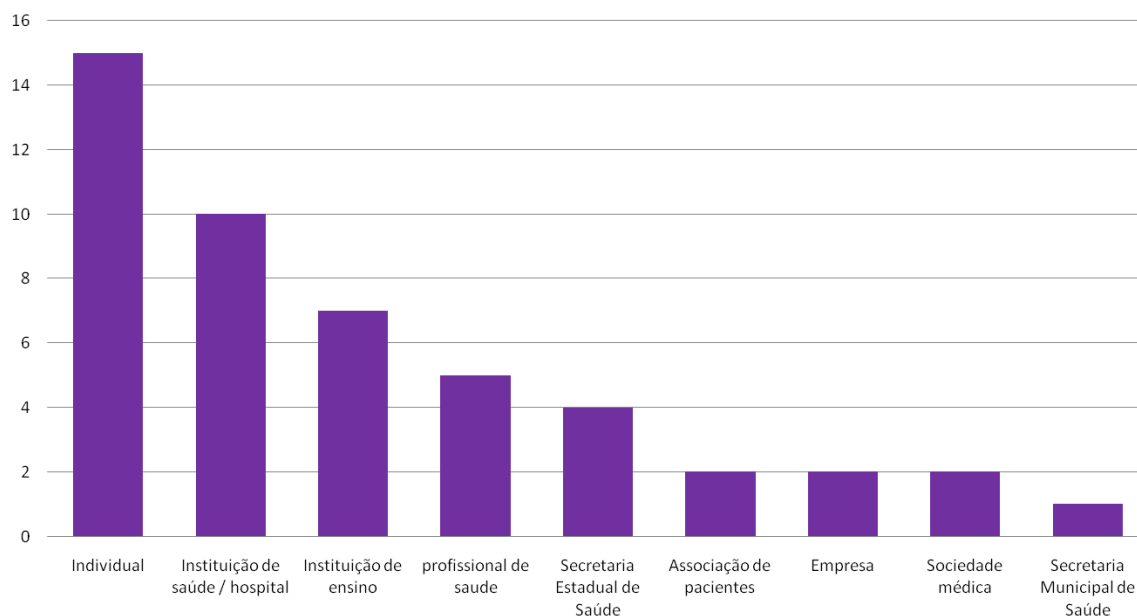
No tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, as evidências indicam que a ambrisentana apresenta eficácia similar à da sildenafil, medicamento já disponibilizado no SUS. A posologia da ambrisentana na bula brasileira preconiza a

utilização de dose inicial de 5mg/dia e de 10mg/dia caso 5mg/dia sejam bem tolerados pelo paciente. Portanto, entende-se que a dose de manutenção do tratamento com ambrisentana é 10mg/dia e, nessa posologia, seu custo de tratamento se torna superior ao da sildenafil, implicando em aumento de gastos para o SUS sem ganho de eficácia para os pacientes. Por esses motivos, a CONITEC recomenda a não incorporação da ambrisentana no SUS.

7. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 16/04/2012 ao dia 25/04/2012. Foram enviadas 48 contribuições à consulta pública, tendo sido um número maior de contribuições individuais e de instituições de saúde/hospitais, como se segue:

48 Contribuições na Consulta Pública – Não incorporação do Ambrisentana para o tratamento do HAP



A síntese e a análise das contribuições encontram-se no quadro abaixo:

Contribuição	Análise da contribuição
Medicamento indicado para patologia de alta mortalidade com fácil posologia,	A ambrisentana, apesar do menor número de tomadas diárias, possui

uma vez ao dia.	eficácia semelhante e custo de tratamento superior ao da sildenafil, medicamento já disponibilizado pelo SUS para o tratamento da HAP.
O iloprosta que se encontra no Protocolo do Ministério da Saúde não está sendo disponibilizado aos pacientes porque não está sendo comercializado no Brasil.	A Secretaria-Executiva da CONITEC confirmou junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) que o medicamento iloprosta não está em comercialização no País, no entanto o produto encontra-se registrado na Anvisa e consta no PCDT do Ministério da Saúde no sentido de facilitar a importação do produto;
Observa-se que muitos pacientes necessitam aumento de dose de sildenafil para 40 mg 3x /dia e mesmo assim não tem a doença compensada, sendo necessário a utilização de uma nova classe terapêutica.	O PCDT do Ministério da Saúde define que a dose máxima de sildenafil é 300 mg;
Seria uma opção com preço mais acessível que o outro medicamento da mesma classe (bosentana), sendo uma opção para os pacientes que não possam usar sildenafil por alguma contra-indicação, efeito colateral sério ou não resposta.	Não existem estudos que avaliaram o uso da ambrisentana na falha da sildenafil.
Menor hepatotoxicidade em relação à bosentana e menor interação com outros medicamentos.	Foi identificada uma meta-análise que indica que o medicamento possui menor toxicidade em relação à bosentana, mas não houve análise comparativa com a sildenafil;

8. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 10/05/2012, por unanimidade, ratificaram a deliberação de não recomendar a incorporação do medicamento ambrisentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 02/2012.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 28, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento ambrisentana 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 Não incorporar no SUS o medicamento ambrisentana para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 179, de 14 de setembro de 2012, pág. 73.

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- Galié 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. AMBRISANTAN (Volibris™ – GlaxoSmithKline Inc.) Notice of CEDAC Final Recommendation – December 17, 2008; Revised – February 4, 2009© 2009 CADTH