

ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE PLANEJAMENTO EM SAÚDE
DIRETORIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO FINAL PARA ADOÇÃO DE UM
PROTOCOLO ESTADUAL NO ESTADO DE SANTA CATARINA
COMPLEMENTAR AO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA
HIPERTENSÃO PULMONAR NO ÂMBITO DO SUS**

Florianópolis - SC
19 de maio de 2022

Governador do Estado de Santa Catarina

Carlos Moisés da Silva

Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina

Aldo Baptista Neto

Superintendente de Planejamento em Saúde

Carmem Regina Delziovo

Diretora de Assistência Farmacêutica

Adriana Heberle

Elaboração:

Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas DIAF - GT-PIT/DIAF/SES/SC

Portaria Estadual nº 28 de 18/01/2022

Coordenação:

Andréia Rosa Borges (DIAF/SES/SC)

Membros Autores:

Amanda Faqueti (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Andréia Rosa Borges (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Cíntia Lhullier (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Lívia Maria de Souza Gonçalves (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Mariana Goveia Melo Ribeiro (Farmacêutica - DIAF/SES/SC)

Colaboradores:

Roger Pirath Rodrigues (Médico Pneumologista - Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago)

Thiago Spiazzi Bottega (Médico Pneumologista - Hospital Regional de São José)

Fabiano Scwingel (Médico Pneumologista - Hospital Regional Hans Dieter Schmidt)

Pablo Moritz (Médico Pneumologista - Comissão Médica de Pneumologia – DIAF/SES/SC)

Revisão Técnica

Angela Schmidt da Rosa

Paula Sanhudo da Silva

Declaração de conflito de interesse:

Todos os profissionais envolvidos no desenvolvimento deste documento declaram não ter conflito de interesse com relação à matéria.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S232r Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Planejamento em Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica
Relatório de recomendação final para adoção de um protocolo estadual no Estado de Santa Catarina complementar ao protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do ministério da saúde para tratamento farmacológico da hipertensão pulmonar no âmbito do SUS / Diretoria de Assistência Farmacêutica ; [Coordenação de Andréia Rosa Borges]. – 1. ed. – Florianópolis : SES/SC, 2022. 127 p. ; il. color.

ISBN 978-85-62522-14-7

1. Hipertensão pulmonar – Diagnóstico – Santa Catarina. 2. Hipertensão pulmonar – Tratamento. 3. Tratamento farmacológico. 4. Hipertensão pulmonar – Protocolo estadual. I. Borges, Andreia Rosa. II. Título.

CDD 23. ed. 616.24075

Índice para o catálogo sistemático:

1. Relatório de Recomendação - Hipertensão pulmonar - Santa Catarina
Angela Schmidt da Rosa – Bibliotecária – CRB-14/1171

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Classificação clínica de Hipertensão Pulmonar (HP) atualizada	14
QUADRO 2 – Classificação funcional da OMS	15
QUADRO 3 - CID-10 contemplados HAP e HPTEC	39
QUADRO 4 - CID-10 contemplados para HAP	42
QUADRO 5 - Proporção de pacientes por perfil de doses de Selexipague	61
QUADRO 6 - Recomendações do GT-PIT	66
QUADRO 7 – Posicionamento do participante	85
QUADRO 8 – Contribuições científicas	92
QUADRO 9 – Experiências Práticas	118

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Algoritmo de tratamento para pacientes com HAP	34
FIGURA 2 – Algoritmo de tratamento para pacientes com HP grupo 1 (HAP)	35
FIGURA 3 – Fluxograma da seleção de evidências	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar	16
Tabela 2 - Doses e apresentações utilizadas para o cálculo dos cenários alternativos 1 e 2	54
Tabela 3 - Doses e apresentações utilizadas para o cálculo do cenário alternativo 3	55
Tabela 4 – Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP de cada uma das associações propostas pela ACAPTI e pelo GT-PIT	56
Tabela 5 - Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP dos cenários gerais propostos pela ACAPTI e pelo GT-PIT	58
Tabela 6 – Avaliação do Impacto Orçamentário dos cenários propostos pela ACAPTI para HPTEC	58
Tabela 7 – Avaliação do Impacto Orçamentário para a titulação com o Selexipague	57

LISTA DE SIGLAS

ACAPTI	Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia
AIO	Avaliação do Impacto Orçamentário
ALT/TGP	Aminotransferase de Alanina
ANVISA	Agência Nacional Vigilância Sanitária
AST/TGO	Aminotransferase de Aspartato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo-B
CCD	Cateterismo Cardíaco Direito
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CF	Classe Funcional
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNH	Carteira Nacional de Habilitação
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPF	Cadastro de Pessoas Físicas
CYP2C8	Citocromo P4502C8
DIAF/SES/SC	Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
DM	Diabetes Mellitus
EMEA	Agência Europeia de Medicamentos
ERA	Antagonistas do Receptor de Endotelina
FDA	Food and Drug Administration
FPI	Fibrose Idiopática
GT-PIT	Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAPI	Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HP	Hipertensão Pulmonar

HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
HTPPRN	Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-nascido
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MS	Ministério da Saúde
NT-proBNP	N-terminal Pró-Peptídeo Natriurético Tipo - B
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAPm	Pressão Arterial Pulmonar Média
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PDE5i	Inibidores da Fosfodiesterase 5
PE	Protocolo Estadual
PG2	Análogo Sintético das Prostaglandinas
RG	Registro Geral
RVP	Teste de Reatividade Vascular Pulmonar
SES/SC	Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
SISMEDEX	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais
SISREG	Sistema Nacional de Regulação
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste de Caminhada de 6 Minutos
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TVR	Teste de Vasorreatividade Pulmonar com Óxido Nítrico
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UAF	Unidade de Assistência Farmacêutica
VD	Ventrículo direito

SUMÁRIO

1 CONTEXTO	11
2 APRESENTAÇÃO	13
3 CONDIÇÃO CLÍNICA	14
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	14
3.2 DIAGNÓSTICO	16
3.2.1 Diagnóstico Clínico e Exames Confirmatórios	16
3.2.2 Exames Complementares	17
3.2.3 Estratificação de Risco	18
4 AS TECNOLOGIAS	20
4.1 AMBRISENTANA	20
4.2 BOSENTANA	20
4.3 SILDENAFILA	21
4.4 ILOPROSTA	21
4.5 SELEXIPAGUE	22
4.6 RIOCIGUATE.....	24
5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA	25
5.1 TERAPIA MEDICAMENTOSA	25
5.1.1 Evidências apresentadas no documento enviado pelo demandante para terapia medicamentosa	25
5.1.2 Críticas às evidências para terapia medicamentosa e recomendação do GT-PIT ..	26
5.2 INCORPORAÇÃO DO SELEXIPAGUE.....	30
5.2.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para incorporação do Selexipague	30
5.2.2 Críticas às evidências para incorporação do Selexipague	31
5.3 INCORPORAÇÃO DO RIOCIGUATE	32
5.3.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para incorporação do Riociguate	32
5.3.2 Críticas às evidências para incorporação do Riociguate e recomendação do GT-PIT	32
5.4 ALGORITMO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	33
5.4.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para algoritmo de tratamento medicamentoso	33

5.4.2 Críticas às evidências para algoritmo de tratamento medicamentoso e recomendação do GT-PIT	34
5.5 ACESSO AOS MEDICAMENTOS.....	37
5.5.1 Solicitação apresentada no Documento enviado pelo demandante para acesso aos medicamentos.....	37
5.5.1.1 Critérios de solicitação	37
5.5.1.1.1 <i>Critérios de Inclusão</i>	37
5.5.1.1.2 <i>Critérios de Exclusão</i>	38
5.5.1.1.3 <i>CID contemplados e especialidades médicas</i>	39
5.5.1.2 Fluxo de acesso.....	39
5.5.2 Críticas à solicitação para acesso aos medicamentos e recomendação do GT-PIT.	40
5.5.2.1 Critérios de solicitação	40
5.5.2.1.1 <i>Critérios de Inclusão para HAP</i>	40
5.5.2.1.2 <i>Para Selexipague em CF III</i>	41
5.5.2.1.3 <i>Critérios de Exclusão para HAP</i>	42
5.5.2.1.4 <i>CID-10 contemplados</i>	42
5.5.2.1.5 <i>Especialidades médicas para solicitações de medicamentos</i>	42
5.5.2.1.6 <i>Documentos necessários para a solicitação</i>	43
5.5.2.1.7 <i>Renovações de solicitações</i>	44
5.5.2.1.8 <i>Adequações de solicitações</i>	44
5.5.2.2 Recomendação de fluxo de acesso	45
6 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	46
6.1 BUSCA NA LITERATURA E BANCOS DE DADOS	47
6.2 CENÁRIOS	48
6.2.1 Cenário Referência para HAP.....	48
6.2.1.1 Referência Geral.....	48
6.2.1.2 Referência para cada Associação	48
6.2.2 Cenários Alternativos para HAP	49
6.2.2.1 Associações e incorporações Gerais - Recomendações do demandante (ACAPTI) concordantes com a do GT-PIT	49
6.2.3 Cenários incrementais para HAP	49
6.2.4 Cenário Referência para HPTEC	49
6.2.5 Cenário Alternativo para HPTEC	49
6.2.6 Cenário Incremental para HPTEC.....	50

6.3 CÁLCULOS DA AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	50
6.3.1 Cálculos Gerais da Avaliação do Impacto Orçamentário	50
6.3.2 Cálculo do Impacto Orçamentário da Titulação do Selexipague.....	52
6.4 RESULTADOS	55
6.4.1 Resultados das Avaliações do Impacto Orçamentário gerais para HAP e HPTEC	55
6.4.2 Avaliação do Impacto Orçamentário da Titulação com o Selexipague.....	59
7 REVISÃO DE LITERATURA.....	63
8 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
REFERÊNCIAS	68
ANEXO A - ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.....	72
ANEXO B – CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	85
ANEXO C – PARECER DA COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA	127

1 CONTEXTO

Em julho de 2021, por meio do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde de Santa Catarina, a Diretoria de Assistência Farmacêutica (DIAF) da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES/SC) recebeu a solicitação de elaboração de um Protocolo Estadual (PE) para tratamento farmacológico da Hipertensão Pulmonar (HP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no estado de Santa Catarina, sendo o demandante a Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia (ACAPTI).

Em agosto de 2021 houve o encaminhamento de documentos à DIAF/SES/SC por parte da demandante com a finalidade de apoiar a sua solicitação. No mês de setembro ocorreu a primeira reunião do Grupo de Trabalho Permanente para Produção de Informações Técnicas (GT-PIT) da DIAF/SES/SC, para avaliar o documento, desenvolver um cronograma e estruturar os trabalhos para produção do PE.

Outros profissionais, especialistas na área de Pneumologia foram convidados a colaborar com o trabalho e em outubro de 2021 foi realizada a primeira reunião entre o GT-PIT e colaboradores (equipe de médicos da ACAPTI e médico da Comissão Médica DIAF/SES/SC) para a definição do escopo do PE e esclarecimentos a respeito do levantamento de evidências clínicas apresentadas. Após a reunião, a elaboração do Relatório de Recomendação Preliminar foi iniciada pelo GT-PIT.

A solicitação do demandante visa a adição da terapia combinada entre os medicamentos já padronizados para HP grupo 1, Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e a incorporação do medicamento Selexipague para HAP, além da incorporação do medicamento Riociguate para tratamento de HP grupo 4, Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). A justificativa apresentada pelo demandante é de que o uso dos medicamentos em terapia combinada, além do uso de Selexipague e de Riociguate, não estão previstos no protocolo do Ministério da Saúde, havendo tratamento somente em monoterapia.

Inicialmente, avaliou-se o documento “Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão Pulmonar” encaminhado pela ACAPTI em relação às evidências científicas apresentadas. Após a análise elaborou-se o Relatório de Recomendação Preliminar.

O Relatório de Recomendação foi realizado por meio de revisão sistematizada de literatura, com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que respaldassem o uso seguro e eficaz da terapia combinada, subsidiando um possível escalonamento de tratamento. A revisão também objetivou avaliar a segurança e eficácia dos medicamentos solicitados para

o tratamento de HP grupo 1 (HAP) e grupo 4 (HPTEC). Também foi realizada a Avaliação do Impacto Orçamentário para a incorporação das tecnologias solicitadas no âmbito estadual.

O Relatório supracitado foi enviado ao Secretário de Estado da Saúde e à Direção da DIAF, recebendo autorização de todas as partes envolvidas para prosseguir sem alterações. A partir da aprovação do mesmo, foi publicado e posteriormente realizou-se Consulta Pública, com prazo de vinte dias. Após a análise das Contribuições dessa Consulta, foram realizados ajustes ao Relatório Preliminar, originando o Relatório de Recomendação Final, que passará pela homologação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e posteriormente pelo Secretário de Estado da Saúde para a homologação.

Posteriormente, o GT-PIT encaminhará o Protocolo Estadual, para que o Secretário de Estado da Saúde o publique por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina.

2 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica do documento “Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão Pulmonar”, elaborado pela ACAPTI e enviado como proposta para elaboração de Protocolo Estadual de Hipertensão Pulmonar, contemplando o tratamento farmacológico de HP grupo 1 (HAP) e grupo 4 (HPTEC).

No documento encaminhado pelo demandante consta uma breve introdução e contextualização da patologia, diagnóstico clínico e exames complementares, critérios de inclusão e exclusão, especialidades médicas, estratificação de risco e seguimento, tratamento medicamentoso, algoritmo de tratamento medicamentoso, acessos aos medicamentos e centros de referência. Os itens relacionados ao diagnóstico foram mantidos neste relatório, conforme o documento enviado pelo demandante.

Este relatório visa avaliar e emitir um parecer técnico embasado em evidências científicas sobre a disponibilização do medicamento Selexipague, a disponibilização da terapia combinada (Ambrisentana, Bosentana, Sildenafil, Iloprost e Selexipague) para o tratamento da HP grupo 1 (HAP), a disponibilização do medicamento Riociguate para tratamento de HP grupo 4 (HPTEC), algoritmo de tratamento medicamentoso e fluxo de acesso aos medicamentos, para posterior elaboração de um Protocolo Estadual para a patologia solicitada.

O Protocolo Estadual será elaborado complementarmente ao protocolo do Ministério da Saúde, assim, caso os medicamentos englobados nele sejam incorporados para a patologia em questão pela CONITEC, o fornecimento dos mesmos passa a ser por meio do CEAF.

3 CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A Hipertensão Pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica ampla¹. O conceito recente, apresentado no 6º Simpósio Mundial em 2018², define a HP como uma pressão média da artéria pulmonar > 20 mm/Hg e o Teste de Reatividade Vascular Pulmonar (RVP) ≥ 3 woods em repouso, aferidos obrigatoriamente pelo cateterismo cardíaco direito.

A patologia engloba um subgrupo de doenças de evolução clinicamente grave como a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e a Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). A HAP e a HPTEC são patologias definidas como pré-capilares, apresentando a pressão capilar pulmonar normal (≤ 20 mm/hg).

Nestes casos ocorre a perda e a obstrução do leito vascular pulmonar, gerando aumento da resistência vascular pulmonar, assim como da pressão arterial pulmonar, evoluindo para a insuficiência cardíaca direita e declínio funcional. Na HAP, essa obstrução advém da vasoconstrição e da parede arteriolar, enquanto na HPTEC advém da oclusão da circulação pulmonar por material fibrótico residual de coágulos.

Uma classificação clínica atualizada de Hipertensão Pulmonar, que categoriza as condições clínicas associadas a HP baseadas em mecanismos similares fisiopatológicos, apresentação clínica, características hemodinâmicas e tratamento terapêutico, foi proposta por Simonneau G. et al. (2019)² (Quadro 1).

QUADRO 1 – Classificação clínica de Hipertensão Pulmonar (HP) atualizada

1. HAP

1. HAP idiopática
2. HAP hereditária
3. HAP induzida por drogas e toxinas
4. HAP associada com:
 - 4.1. Doenças do Tecido Conjuntivo
 - 4.2. Infecção HIV
 - 4.3. Hipertensão portal
 - 4.4. Doenças cardíacas congênitas
 - 4.5. Esquistossomose
5. HAP por bloqueadores de canal de cálcio de longo prazo
6. HAP com significativo envolvimento venoso e/ou capilar (DVOP/HCP)
7. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

2. HP causada por doença cardíaca esquerda

1. HP por insuficiência cardíaca com FEVE preservado
2. HP por insuficiência cardíaca com FEVE diminuído
3. Doença valvar
4. Defeitos congênitos ou adquiridos que geram HP pós-capilar
- 3. HP causada por doença pulmonar e/ou hipóxia**
 1. Doença obstrutiva
 2. Doença restritiva
 3. Padrão obstrutivo e restritivo combinados
 4. Hipóxia sem doença parenquimatosa
 5. Defeitos do desenvolvimento pulmonar
- 4. HP tromboembólica crônica (HPTEC)**
 1. Tromboembolismo crônico
 2. Outras obstruções
- 5. HP com mecanismos multifatoriais e/ou não esclarecidos**
 1. Doenças hematológicas
 2. Doenças sistêmicas ou metabólicas
 3. Outras
 4. Cardiopatias congênitas complexas

Fonte: adaptado de Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913².

Nota: HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar; DVOP: Doença Venó-Oclusiva Pulmonar; HCP: Hemangiomas Capilares Pulmonares; FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.

Para determinar a condução farmacoterapêutica para cada indivíduo deve-se utilizar, além da classificação clínica, a classificação funcional de acordo com New York Heart Association (NYHA)/Organização Mundial da Saúde (OMS)³ (Quadro 2).

QUADRO 2 – Classificação funcional da OMS

Classe	Achados na anamnese
Classe I	Ausência de sintomas nas atividades físicas habituais, como dispneia, fadiga, dor torácica e pré-síncope.
Classe II	Atividades físicas habituais causam sintomas acarretando discreta limitação. Não apresenta sintomas no repouso.
Classe III	Mínima atividade física habitual causa importante limitação.
Classe IV	Incapacidade para qualquer tipo de atividade física habitual. Sintomas podem estar presentes mesmo em repouso. Sinais de falência de ventrículo direito.

Fonte: adaptado por Dolgin M, et al. Criteria Committee. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994³.

A avaliação de gravidade e prognóstico em pacientes com HAP e HPTEC é um importante aliado no cuidado e acompanhamento dos pacientes e conta com uma série de

parâmetros clínicos, de imagem, laboratoriais invasivos e não invasivos. Estes parâmetros foram estudados e correlacionados com a gravidade da doença (Tabela 1).

Tabela 1 – Determinantes prognósticos e classes de risco de morte em um ano de pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar.

Determinantes prognósticos	Risco Baixo < 5% 1 ponto	Risco Intermediário 5-10% 2 pontos	Risco Alto > 10% 3 pontos
Classe Funcional	I, II	III	IV
TC6M (m)	> 440	165 – 440	< 165
BNP (ng/L) ou NT-proBNP (ng/L)	< 50 < 300	50 – 300 300 – 1400	> 300 > 1400
Ecocardiograma (átrio direito em cm²)	< 18 cm ²	18 – 26 cm ²	> 26 cm ²

Fonte: Adaptado de Hoepfer MM, et al. 2017⁴.

Nota: BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral; NT-pró-BNP: Fração N-terminal do Peptídeo Natriurético Cerebral.

Considerando que a população de interesse neste documento são pacientes com HAP e HPTEC, o estudo de Hoepfer et al. (2016) descreve a prevalência de cerca de 6,6 casos/milhão de habitantes com HAP na Inglaterra e Irlanda⁴. Recentemente, um artigo que descreve a epidemiologia de HAP no Caribe Colombiano relata a prevalência de 28 casos/milhão de habitantes⁵. No que se refere à HPTEC foram encontrados dois artigos de revisão^{4,6} que compilaram estudos epidemiológicos sobre a HP grupo 4. A prevalência dos dados varia de 2,2 a 38,4 casos/milhão de habitantes. Não foram encontrados estudos que abordem a epidemiologia dessas patologias no Brasil.

3.2 DIAGNÓSTICO

3.2.1 Diagnóstico Clínico e Exames Confirmatórios

Os sintomas de HP são inespecíficos, como dispneia, cansaço, fadiga, dor torácica, síncope e dificuldade para as atividades diárias. Na evolução para a falência de ventrículo direito pode haver edema, ascite e distensão abdominal. Mais raramente hemoptise e arritmias. Na HPTEC os sintomas podem ser precedidos por um episódio de tromboembolia venosa.

O comprometimento funcional expressivo dos pacientes com HP exige a utilização de uma graduação para caracterizar o impacto inicial da doença e sua influência nas atividades físicas habituais, servindo também para orientação prognóstica. Sendo assim, adotou-se com fins diagnósticos a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) modificada para Hipertensão Pulmonar, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (Quadro 2).

No exame físico há um aumento de intensidade da segunda bulha (P2), assim como os sinais de sobrecarga de câmaras cardíacas direitas (estase jugular, visceromegalia, ascite, edema). As cardiopatias congênitas são reconhecidas por seus sinais específicos, incluindo a cianose. Outros sinais de doenças hematológicas podem ser a primeira manifestação da doença, como o fenômeno de Raynaud na Esclerose Sistêmica⁷. Na HPTEC sinais e sintomas de trombose venosa profunda podem estar presentes.

O Cateterismo Cardíaco Direito (CCD) é um exame confirmatório para HAP e HPTEC, também utilizado para acessar a gravidade e estratificação do risco do paciente e aplicar o Teste de Vasorreatividade Pulmonar com Óxido Nítrico (TVR) podendo confirmar uma doença específica num seletivo grupo de pacientes^{8,9}.

3.2.2 Exames Complementares

- Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm²: É o mais importante teste de rastreamento que avalia a probabilidade diagnóstica da doença através da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar. Tal exame deve mostrar a suspeita de HP. É a condição inicial para o início da investigação de HP⁹.

- Ecocardiograma Transesofágico: Deve ser feito em pacientes selecionados na suspeita de shunt E-D⁹, é exame imprescindível no monitoramento de pacientes em avaliação de transplante hepático¹⁰.

- Ultrassom Abdominal: Utilizado para descartar formas de HAP como a Hipertensão Porto-Pulmonar, podendo apenas confirmar, mas não excluir a Hipertensão Portal⁸.

- Prova de Função Pulmonar e/ou Pletismografia: A espirometria pode fazer diagnóstico de HP do grupo 3, na presença de pneumopatias. Na HAP pode-se realizar a pletismografia em que se pode observar a capacidade pulmonar total e difusão do monóxido de carbono levemente reduzidas⁸.

- Angiotomografia de Tórax: Deve ser solicitado sempre na primeira avaliação para descartar HPTEC (grupo 4) e a presença de alterações no parênquima sugestivas de

pneumopatias (grupo 3)^{7,11}. Também pode mostrar alterações sugestivas de HP como dilatação das cavidades direita e da artéria pulmonar ($\geq 29\text{mm}$) ou relação artéria pulmonar/aorta ≥ 1 ¹⁰.

- Cintilografia de Ventilação/Perfusão Pulmonar: É imprescindível quando ainda há suspeita de HPTEC sendo o exame de escolha por sua alta sensibilidade (96%) e especificidade (95%), mesmo com angiotomografia normal^{8,10}. Recomenda-se que seja feito em todos os pacientes com suspeita final de HAP idiopática. Em pacientes com Esclerose Sistêmica e Cardiopatia Congênita definida, a angiotomografia é suficiente.

- Angiografia Pulmonar Digital: É útil nos casos de HPTEC, quando existe intenção de programação da cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar¹⁰.

- Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M): O TC6M é um teste de exercício submáximo e permanece como o principal teste de avaliação funcional na maioria dos centros de tratamento. Deve ser utilizado para estratificar o risco do paciente e para acompanhar a resposta terapêutica e evolução. Não há limite de distância caminhada de seis minutos para iniciar o tratamento, porém valores absolutos podem indicar um pior ou melhor prognóstico^{11,12}.

- Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP): É um teste de exercício máximo e fornece informações importantes da capacidade de exercício, troca gasosa, eficácia ventilatória e função cardíaca durante o exercício¹⁰. É um exame complementar ao TC6M é um bom instrumento nas decisões terapêuticas, podendo ser utilizado em necessidade de escalonamento de tratamento, principalmente nos casos de pacientes com DC normal no TC6M^{8,9}.

3.2.3 Estratificação de Risco

A avaliação da gravidade e prognóstico em pacientes com HAP e HPTEC é um importante aliado no cuidado e acompanhamento dos pacientes e conta com uma série de parâmetros clínicos, de imagem, laboratoriais invasivos e não-invasivos.

Estes parâmetros foram estudados e correlacionados com a gravidade da doença. Recentemente o registro francês¹³ simplificou os parâmetros de estratificação de risco na análise da Classe Funcional (CF) da OMS, Distância Percorrida no TC6M e concentração sanguínea de Peptídeo Natriurético tipo-B (BNP) ou N-terminal Pró-peptídeo Natriurético tipo-B (NT-pró BNP) e exames complementares, conforme necessário. Outros estudos evidenciaram que o uso da metodologia não invasiva com 3 critérios (TC6M, CF [OMS] e BNP/NT pró-BNP) associados a uma análise de imagem como o ecocardiograma torácico, com a medida da área

do átrio direito feita em cm^2 , tem semelhante poder discriminatório do que quando utilizado os parâmetros invasivos com hemodinâmica^{14,15}.

A estratificação de risco se refere ao percentual de risco do paciente evoluir para óbito no período de um ano, sendo baixo risco equivalente a menos de 5%, risco intermediário de 5-10% e risco alto 10%. A partir de estudos realizados^{14,15}, percebe-se a importância de manter os pacientes em baixo risco e da reavaliação frequente. A CF é um importante parâmetro utilizado para a estratificação de risco e constitui valor prognóstico de mortalidade futura. Esforços devem ser feitos para manter o paciente em CF I e II^{10,13,14,16}.

Recentemente estudos realizaram uma abordagem qualitativa afim de facilitar a estratificação de risco na prática clínica, com base nos cortes propostos nas diretrizes anteriores¹³. Cada variável de risco foi graduada de 1 a 3, onde 1 foi definido como “baixo”, 2 “intermediário” e 3 de “alto risco”. O valor médio foi calculado dividindo a soma de todas as notas pelo número de variáveis (Tabela 1). A categoria de risco é definida com base na média das pontuações dos parâmetros presentes na tabela 1, em que baixo equivale a resultado de 1 a 1,49, intermediário de 1,5 a 2,49 e alto de 2,5 a 3,0¹³.

4 AS TECNOLOGIAS

4.1 AMBRISENTANA

- **Apresentação:** 5 mg e 10 mg (comprimido).
- **Indicação:** Hipertensão Arterial Pulmonar do Grupo 1, classes II e III.
- **Posologia:** Inicial: 5 mg/dia. Dose máxima: 10 mg/dia.
- **Quantidade máxima mensal:** 31 comprimidos.
- **Contraindicações:** Hepatopatia grave, insuficiência cardíaca sistólica, gravidez, mulheres lactantes, pacientes com Fibrose Idiopática (FPI) com ou sem HAP secundária.
- **Efeitos adversos:** Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): anemia (reduções na hemoglobina e/ou nos hematócritos); 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. Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): hipersensibilidade (por exemplo: angioedema e erupção cutânea).
- **Monitorização:** Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e após semestral; AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e após trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso. Hemograma mensal durante 4 meses e após trimestral.

4.2 BOSENTANA

- **Apresentação:** 62,5 mg e 125 mg (comprimido).
- **Indicação:** Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) grupo 1, classe funcional II III e IV.
- **Posologia:** 62,5 mg 2x/dia.
- **Dose máxima:** 125 mg 2x/dia.
- **Quantidade máxima mensal:** 62 comprimidos.
- **Contraindicações:** Deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C), pacientes com uso de ciclosporina A e gravidez.

- **Efeitos adversos:** Reações muito comuns ($\geq 1/10$): edema, retenção de líquidos, função hepática anormal e cefaleia. Reações comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Anemia, diminuição da hemoglobina; reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea), síncope, palpitações, rubor, hipotensão, congestão nasal, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia e eritema. Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, elevação das aminotransferases associada com hepatite e/ou icterícia. Reações raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): anafilaxia e/ou angioedema, cirrose hepática e insuficiência hepática.
- **Monitoramento:** Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e após semestral; AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e após trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso; Hemograma mensal durante 4 meses e após trimestral.

4.3 SILDENAFILA

- **Apresentação:** 20 mg (comprimido).
- **Indicação:** Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) grupo 1, classe funcional I, II, III e IV.
- **Posologia:** 60 mg/dia (3x de 20 mg). Dose máxima: 240 mg/dia.
- **Quantidade máxima mensal:** 372 comprimidos.
- **Contraindicações:** Coadministração com doadores de óxido nítrico (como o Nitrato de Amila) ou nitratos em qualquer forma é contraindicada. Coadministração com estimuladores da guanilato ciclase, tais como Riociguat, está contraindicada, uma vez que pode potencialmente levar a hipotensão sintomática. Gestação (categoria B de risco).
- **Efeitos adversos:** Reações comuns ($\geq 10\%$) são: rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.
- **Monitoramento:** Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e após semestral.

4.4 ILOPROSTA

- **Apresentação:** 10 mcg/mL, solução em ampola de 1 mL

- **Indicação:** Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) grupo I para pacientes adultos com classe funcional III e IV.
- **Critérios de Inclusão Específicos:** Para HAP, grupo 1 classe funcional III, terapia tripla com Iloprostá: Relato médico com justificativa e novo cateterismo cardíaco direito comprovando risco intermediário/alto mesmo após terapia combinada dupla por 3 meses;
- **Posologia:** 2,5 mcg/dia- 5 mcg por nebulização de 6-9 vezes/dia. Dose máxima: 45 mcg/dia.
- **Quantidade máxima mensal:** 279 ampolas.
- **Contraindicações:** Situações em que os efeitos do Iloprostá sobre as plaquetas podem aumentar o risco de hemorragia. Doença coronária grave ou angina instável; Enfarte do miocárdio nos últimos seis meses; Insuficiência cardíaca descompensada se não se encontrar sob vigilância médica rigorosa; Arritmias graves; acidentes cerebrovasculares nos últimos 3 meses; Hipertensão pulmonar devido à doença oclusiva venosa; Defeitos valvulares congênitos ou adquiridos com perturbações da função do miocárdio clinicamente relevantes não relacionadas com a Hipertensão Pulmonar.
- **Efeitos adversos:** Efeitos hemodinâmicos (vasodilatação, vermelhidão da pele, hipotensão, inibição da função plaquetária, dificuldades respiratórias) e sinais gerais de intoxicação como apatia, perturbações da marcha e alterações posturais.
- **Monitoramento:** Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e após semestral; AST e ALT mensal no primeiro ano de tratamento e após trimestral, se estiver 3 vezes acima do limite de normalidade suspender o uso; Hemograma mensal durante 4 meses e após trimestral.

4.5 SELEXIPAGUE

- **Apresentação:** comprimido a) 200 mcg, b) 400 mcg, c) 600 mcg, d) 800 mcg, e) 1000 mcg, f) 1200 mcg, g) 1400 mcg, h) 1600 mcg.
- **Indicação:** Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) grupo I, classe funcional II e III.
- **Critérios de Inclusão Específicos:** Para terapia tripla com Selexipague: Relato médico no Formulário Médico com justificativa, além da delimitação de Classe Funcional, TC6M, BNP ou NT-pró BNP e Ecocardiograma torácico com a medida

da área do átrio direito feita em cm² comprovando risco intermediário/alto mesmo após terapia combinada dupla por 3 meses.

- **Posologia da Titulação:** A utilização de Selexipague é iniciada com uma fase de titulação. A dose inicial recomendada é de 200 microgramas administrado duas vezes ao dia, com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos adversos que não possam mais ser tolerados ou manejados com uso de outros medicamentos. A titulação pode levar até 8 semanas considerando os pacientes com dose tolerada de até 1600 microgramas.
- **Posologia da dose de manutenção:** De 200 mcg a 1600 mcg, segundo titulação, de 12/12 h. Dose máxima: 1600 mcg de 12/12 h.
- **Quantidade máxima mensal:** a) 496, b) 248, c) 155, d) 124, e) 93, f) 62, g) 62, h) 62 comprimidos.
- **Contraindicações:** Doença coronária grave ou angina instável; Enfarte do miocárdio nos últimos seis meses; Insuficiência Cardíaca descompensada, caso não esteja sob supervisão clínica estreita; Arritmias graves; Eventos cerebrovasculares (ex: acidente isquêmico transitório, AVC) nos últimos 3 meses; Defeitos valvulares congênitos ou adquiridos com disfunções clinicamente relevantes da função miocárdica não relacionadas com Hipertensão Pulmonar. Uso concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 (ex: Genfibrozila). Gestação (categoria B de risco).
- **Efeitos adversos:** Cefaleia, diarreia, náusea (enjoo) e vômito, dor na mandíbula, mialgia (dor nos músculos), dor nas extremidades, rubor (vermelhidão) e artralgia (dor nas articulações). Estas reações são mais frequentes durante a fase de tratamento inicial. A maioria destas reações é de intensidade leve a moderada.
- **Monitoramento da Fase de Titulação:** A fase de titulação é realizada visando encontrar a dose de estabilização de cada paciente. Nesse processo objetiva-se reconhecer a dose máxima tolerada de cada indivíduo, por meio do aparecimento de eventos adversos. Estes devem ser acompanhados semanalmente pelo médico e profissionais de saúde para manejo clínico e reconhecimento da dose máxima tolerada. Durante o ajuste de dose, recomenda-se não descontinuar o tratamento no caso de efeitos colaterais farmacologicamente esperados, uma vez que, geralmente, estes efeitos são transitórios ou gerenciáveis com tratamento sintomático. Se o paciente atingir uma dose que não pode mais ser tolerada, a dose deve ser reduzida

para o nível de dosagem anterior. A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida, sendo esta a dose de estabilização.

- **Monitoramento da dose de manutenção:** Após o reconhecimento da dose de estabilização esta será a dose de manutenção do medicamento. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose de manutenção, deve ser considerado tratamento sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo. A reavaliação clínica e exames laboratoriais devem ser feitos após 3 meses do início da dose de manutenção e após semestralmente, exceto hemograma que deve ser mantido trimestral. Se AST e ALT apresentarem-se 3 vezes acima do limite de normalidade, deve-se suspender o uso.

4.6 RIOCIQUATE

- **Apresentação:** Comprimidos revestidos a) 0,5 mg, b) 1,0 mg, c) 1,5 mg, d) 2,0 mg, e) 2,5 mg.
- **Indicação:** Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da OMS.
- **Posologia:** A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Em intervalos de 2 semanas, a dose deve ser aumentada em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia
- **Dose máxima:** 7,5 mg/dia.
- **Quantidade máxima mensal:** a) 465, b) 217, c) 155, d) 93, e) 93 comprimidos.
- **Contraindicações:** Durante a gravidez. Quando coadministrado com nitratos ou doadores de óxido nítrico. Quando coadministrado com inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (como a Sildenafil, Tadalafila, Vardenafila). Em pacientes com Hipertensão Pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas.
- **Efeitos adversos:** As reações adversas mais graves foram tosse com sangue (hemoptise) e sangramento dos pulmões (hemorragia pulmonar), sendo observados casos fatais. Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça, tontura, indigestão (dispepsia), inchaço nos membros (edema periférico), náusea, diarreia e vômito.
- **Monitoramento:** Reavaliação clínica após 3 meses do início do tratamento e após semestral e controle pressórico feito pelo paciente.

5 ANÁLISE DE EVIDÊNCIA

A partir da análise do GT-PIT sobre as justificativas apresentadas pelo demandante, foi elaborado um parecer contendo informações provenientes do PCDT de HAP do MS¹⁷, das referências citadas pelo demandante e dos artigos científicos oriundos de revisão bibliográfica realizada sobre o tema.

5.1 TERAPIA MEDICAMENTOSA

5.1.1 Evidências apresentadas no documento enviado pelo demandante para terapia medicamentosa

O primeiro passo é identificar os pacientes diagnosticados com HAP e com Teste de Vasoreatividade (TVR) positivo^{8,17}. Estes pacientes podem ser tratados com Anlodipino 15 - 20 mg/dia^{7,13} ou Diltiazem 240 - 480 mg/dia⁸. Repetir o TVR após 1 ano na suspeita de perda da vasoreatividade ou se houver piora clínica em vigência do tratamento com bloqueadores de canal de cálcio.

Nos pacientes com TVR negativo existem três vias de tratamento com respectivas classes de medicamentos disponíveis atualmente e conforme aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso no Brasil:

- Via do óxido nítrico – Sildenafil e Tadalafila;
- Via da endotelina – Bosentana e Ambrisentana;
- Via da prostaglandina – Iloprost e Selexipage.

Estes medicamentos devem ser utilizados em monoterapia ou em terapia combinada dupla ou tripla, conforme estratificação de risco. Como todos os medicamentos citados acima já estão contemplados no PCDT do Ministério da Saúde, exceto o Selexipage, que já foi incorporado e aguarda a inclusão no Protocolo para HAP do Ministério da Saúde de 2014¹⁷ é desnecessário embasar o uso destes medicamentos neste documento. Apesar da terapia combinada ainda não estar contemplada no PCDT de HAP, a combinação de dois fármacos como terapia inicial tem base no estudo AMBITION¹⁸, além dos estudos com terapia sequencial SERAPHIN¹⁹ e GRIPHON²⁰, com desfechos já amplamente utilizados na prática clínica.

A terapia tripla deve ser feita apenas de forma sequencial para os pacientes que já estão em uso da terapia combinada dupla e que, durante a reavaliação, permaneçam em risco

intermediário ou alto^{8,16}. A terapia tripla sequencial deve ser feita com os análogos e agonistas da prostaciclina, por terem maior custo.

Os pacientes idosos e com comorbidades cardiopulmonares são alocados paralelamente e, independente da estratificação de risco, devem iniciar com monoterapia¹⁶ com Sildenafil ou Tadalafila e ser avaliados a cada 3 a 4 meses conforme as Diretrizes para o tratamento de HAP enviada pelo demandante.

A sugestão do documento é utilizar Iloprosta inalatório em pacientes em risco intermediário a alto e CF III ou IV, e/ou utilizar Selexipague via oral em risco intermediário a alto e em pacientes em CF II ou III. O demandante sugere que sempre que for indicada a terapia tripla seja feita nova avaliação hemodinâmica para estratificação de risco e que esta indicação seja feita em centro de referência especializado.

Para HAP grupo 1 foram sugeridos três tipos de indicação terapêutica:

A – Pacientes em monoterapia Sildenafil;

B – Pacientes em terapia combinada dupla – Sildenafil + Ambrisentana ou Bosentana;

C – Pacientes em terapia combinada tripla – Sildenafil + Ambrisentana ou Bosentana + Iloprosta ou Selexipague.

A ordem de prescrição sugerida pelo demandante foi baseada no custo dos medicamentos, conforme segue:

1 – Sildenafil

2 – Ambrisentana ou Bosentana

3 – Iloprosta ou Selexipague

A terapia combinada dupla é sugerida no item B para iniciar diretamente no primeiro diagnóstico no centro de referência, conforme decisão clínica. O demandante sugere que a terapia tripla do item C deve ser prescrita após falha terapêutica, estabelecida pela estratificação de risco, após início da terapia combinada dupla e reavaliação hemodinâmica.

5.1.2 Críticas às evidências para terapia medicamentosa e recomendação do GT-PIT

De acordo com as informações descritas no PCDT de HAP¹⁷ para as Classes Funcionais (CF) II, III ou IV (NYHA/OMS), a conduta terapêutica está dividida em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados e tratamento específico (terapia medicamentosa). O PCDT do MS¹⁷ não aborda o tratamento para HPTEC.

A terapia medicamentosa para HP grupo 1 (classes funcionais II, III ou IV), deve ser realizada em monoterapia, terapia dupla ou tripla. A monoterapia inclui o uso de bloqueadores

de canais de cálcio, Nifedipino ou Anlodipino; medicamentos que atuam na via do óxido nítrico, Sildenafil (inibidor da fosfodiesterase-5 - PDE5i); medicamentos que atuam na via da endotelina, Ambrisentana e Bosentana, (antagonistas do receptor de endotelina - ERA) e um medicamento que atua na via da prostaglandina, Iloprosta (análogo sintético das prostaglandinas - análogo PG2).

Os demandantes do Protocolo Estadual para HP citam, além dos medicamentos descritos no PCDT, outros dois medicamentos aprovados pela ANVISA: a Tadalafila (inibidor da fosfodiesterase-5 - PDE5i) e o Selexipague (análogo sintético das prostaglandinas - análogo PG2). O Selexipague foi aprovado para incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS (CONITEC) em maio de 2021²¹, e solicitado para terapia tripla no documento elaborado pelo demandante, porém ainda não está disponível no CEAF. Ressaltamos que a incorporação da Tadalafila não foi solicitada pelo demandante, além de não constar no PCDT de HAP¹⁷.

Os demandantes citam que o primeiro passo da conduta terapêutica é distinguir os pacientes com TRV positivo e negativo. Nos casos de TRV positivo o tratamento se dá com bloqueadores de canais de cálcio. Nos pacientes com TRV negativo existem medicamentos que atuam em três vias de ação. Essa proposta terapêutica está de acordo com o que é preconizado no PCDT de HAP¹⁷.

Em relação à terapia combinada proposta pelos demandantes, segue abaixo o resultado das análises de evidências encontradas pelo GT-PIT.

O primeiro estudo que merece destaque é a metanálise conduzida por Lajoie et al. (2016), que comparou a terapia combinada e a monoterapia para HP grupo 1 (HAP)²². Esse estudo englobou 17 trabalhos publicados entre os anos de 1990 e 2015. Os resultados apontam que a terapia combinada reduziu o risco de piora clínica comparado com a monoterapia. Dentre os 17 artigos avaliados, 10 deles possuíam a predominância de pacientes em CF III²².

De acordo com Klinger et al. (2019)²³, pacientes com HP grupo 1 (HAP) em condição leve ou prognóstico de risco baixo devem iniciar com monoterapia, mantendo acompanhamento e avaliação da classe de risco. É recomendado para pacientes com HAP com prognóstico de classificação de risco intermediário a alto iniciarem o tratamento com terapia combinada. Para pacientes com doença severa o estudo recomenda terapia combinada com fármaco vasodilatador pulmonar parenteral e prostaciclina intravenosa. Uma nova avaliação de classe de risco deve ser realizada após 3 a 6 meses de uso da terapia prescrita, caso o paciente não seja responsivo, uma terapia sequencial é recomendada combinando as diferentes classes de medicamentos.

Em relação ao estudo clínico, randomizado, duplo cego, controlado AMBITION¹⁸ citado pelo demandante para a utilização de dois medicamentos como terapia inicial, o mesmo contou com uma população de 500 participantes entre 18 e 75 anos, com peso acima de 40 Kg, com diagnóstico de HP grupo 1 (HAP), CF II e III (NYHA/OMS) e duração de 24 semanas. Os participantes elegíveis foram estratificados de acordo com a causa da Hipertensão Pulmonar (idiopática ou hereditária vs não idiopática) e classe funcional NYHA/OMS (II vs III), randomizados em proporção 2:1:1, recebendo Ambrisentana e Tadalafila (grupo de terapia combinada - 253 participantes), Ambrisentana e placebo (grupo de monoterapia Ambrisentana - 126 participantes) e Tadalafila e placebo (grupo de monoterapia Tadalafila - 121 participantes).

As conclusões descritas pelos autores de AMBITION¹⁸ indicaram uma redução de 50% no risco em relação ao tempo de falha terapêutica em pacientes que receberam a terapia combinada dupla (Ambrisentana e Tadalafila) quando comparado aos pacientes que receberam monoterapia, além de uma melhora nos parâmetros TC6M e NT-pró BNP. O desfecho do estudo se mostrou favorável à implementação de uma terapia inicial combinada com Ambrisentana e Tadalafila.

Os autores do estudo apontam algumas limitações. As mais relevantes para este relatório são as seguintes: Apesar das melhorias na variedade de fatores que compõem a terapia combinada, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto às classes funcionais durante as 24 semanas avaliadas; não podendo extrapolar os dados deste estudo para os outros medicamentos que pertencem às mesmas classes estudadas e que são aprovados para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar por não saber se produziram resultados similares¹⁸.

Em relação aos outros dois estudos sugeridos para justificar a terapia sequencial (SERAPHIN e GRIPHON) o estudo denominado SERAPHIN¹⁹ foi clínico randomizado, teve como objetivo avaliar um grupo tratado com duas dosagens de Macitentan e comparar com grupo placebo para observar a melhora da morbidade e mortalidade em pacientes com HP grupo 1 (HAP), classes funcionais II e III, não se aplicando a uma justificativa de terapia sequencial. Já o estudo GRIPHON²⁰ será analisado no item de incorporação do medicamento Selexipague.

A terapia combinada dupla ainda não foi contemplada no PCDT de HAP do MS, com isso abordaremos nesta análise crítica, as sugestões baseadas em evidências científicas de terapia dupla para cada um dos medicamentos já existentes no PCDT de HAP do MS.

A terapia tripla tem a vantagem de atuar em três diferentes alvos moleculares, mas também aumenta a complexidade farmacológica e o potencial de risco de efeitos adversos. Os

estudos que apontam melhora terapêutica com terapia tripla sequencial são os apresentados por Simmoneau et al. 2012²⁴ e Sibton et al. 2015²⁵, os quais serão avaliados no item sobre a incorporação do Selexipague.

Ressalta-se que o acesso aos medicamentos pelos usuários será feito por meio do fluxo já estabelecido pelo CEAF/SC (ver item 5.5.1.2. Fluxo de acesso) e não nos centros de referência propostos pelo demandante.

- **Sildenafil:**

Dentre os estudos clínicos, duplo-cegos, randomizados, utilizando terapia combinada de Sildenafil com Bosentana, temos o conduzido por Vizza et al. (2017) (NCT00323297), que foi realizado com 103 pacientes com HP grupo 1 (HAP), predominante em classes II e III (NYHA/OMS) e usuários de Bosentana por três meses ou mais, foram randomizados com Sildenafil (n=50) ou placebo (n=53) por 12 semanas. Os resultados indicam que não houve benefícios em relação à melhora do parâmetro avaliado (TC6M) entre os grupos²⁶.

Outro estudo, conduzido por McLaughlin et al. (2015)²⁷, COMPASS-2, avaliou 334 pacientes com HP grupo 1 (HAP) pertencentes às classes II e III (predominante) com uso de Sildenafil por três meses ou mais, foram randomizados com placebo (n=175) ou Bosentana (n=159) em uma média de 38 meses. Os resultados não demonstraram um efeito superior com a adição de Bosentana em pacientes com terapia de Sildenafil em relação ao tempo do primeiro evento de morbidade/mortalidade e uma melhora estatisticamente significativa, nos parâmetros TC6M e NT-pró BNP, após 16 semanas, sem comprometimento da segurança dos pacientes.

- **Ambrisentana:**

Em relação a terapia combinada de Ambrisentana com Sildenafil, o estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado conduzido por Mohammed e colaboradores²⁸, avaliou 27 pacientes, onde 5 pacientes possuíam HP idiopática e 22 possuíam Síndrome de Eisenmenger. Dos pacientes com HP idiopática, três receberam monoterapia com Sildenafil e placebo e dois receberam terapia combinada de Sildenafil com Ambrisentana e dos pacientes com Síndrome de Eisenmenger, 10 receberam Sildenafil e placebo e 12 receberam Sildenafil e Ambrisentana durante 24 semanas.

Os autores concluíram que a combinação de Sildenafil com Ambrisentana proporcionou uma melhora significativa na classe funcional e na pressão arterial média, além de uma melhora no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) e a saturação de oxigênio.

- **Bosentana:**

A Bosentana é o mais antigo medicamento da classe dos que atuam via endotelina e seu uso é autorizado desde 2001 nos Estados Unidos. De acordo com o relatório preliminar elaborado pelo GT-PIT, a não incorporação desta associação deve-se à existência da interação medicamentosa destes dois fármacos, evidenciada em estudos clínicos controlados²⁹ ou não³⁰⁻³³, que gera o aumento da concentração plasmática de Bosentana, e a redução da concentração de Sildenafil. No entanto, após a análise criteriosa dos documentos enviados e das contribuições de cunho clínico realizadas na consulta pública, foi possível verificar que a interação não afeta a segurança da associação, mas apenas interfere na eficácia dos medicamentos²⁷.

- **Iloprostá:**

Em relação aos dados de eficácia em combinação da Iloprostá com outros fármacos as evidências são: No estudo clínico, randomizado, duplo cego, denominado STEP³⁴, foram avaliados 67 pacientes com HP grupo 1 (HAP), CF III (NYHA/OMS). Durante 12 semanas, 33 participantes receberam placebo e 34 receberam Iloprostá, após terapia com Bosentana. Foi observado um aumento em relação ao parâmetro TC6M com diferenças significativas entre os grupos e uma melhora na classe funcional.

No estudo randomizado, aberto, controlado, denominado COMBI³⁵, participaram 40 pessoas com HP grupo 1 (HAP), classe III e com uso prévio de Bosentana. Os pacientes seriam avaliados por 12 semanas e randomizados entre grupo placebo e grupo com Iloprostá. O trabalho foi encerrado prematuramente após uma análise que previu a falha com relação ao tamanho da amostra, não obtendo dados de melhora clínica.

5.2 INCORPORAÇÃO DO SELEXIPAGUE

5.2.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para incorporação do Selexipague

Trata-se de um agonista seletivo do receptor de prostaciclina administrado por via oral⁷. Embora possua mecanismo de ação similar ao da prostaciclina endógena, o fármaco é química e farmacologicamente diferente dela. O Selexipague possui perfis de segurança e eficácia satisfatórios²⁴ e foi testado em um grande ensaio clínico (1.156 participantes) que teve o desfecho primário composto pelos eventos de morbimortalidade: (progressão da doença,

TC6M, CF, necessidade de adição de novos medicamentos), hospitalização por piora clínica, necessidade de realização de septoplastia atrial, transplante pulmonar ou de uso de oxigênio contínuo, e morte. O resultado foi a redução dos desfechos primários em 39% dos participantes tratados em relação ao placebo, independentemente de os pacientes estarem ou não em tratamento prévio²⁰. O fármaco está registrado e disponível no Brasil.

O Selexipague tem uma indicação mais precoce, devendo ser utilizado em pacientes com risco intermediário e CF II e III. Em pacientes com vida diária ativa pode ser uma melhor opção pela posologia e via de administração.

A sugestão do demandante é utilizar Selexipague via oral em risco intermediário e em pacientes em CF II ou III, como recomendação em bula. A terapia tripla deve ser prescrita após falha terapêutica estabelecida pela estratificação de risco por pelo menos 4 meses após início da terapia combinada dupla, após nova reavaliação hemodinâmica.

A ordem de prescrição sugerida foi baseada no custo dos medicamentos, sendo o Selexipague a terceira opção terapêutica.

5.2.2 Críticas às evidências para incorporação do Selexipague

Os demandantes apresentaram duas referências^{24,25} com relação a segurança, eficácia²⁴, melhora clínica e recomendação de classe funcional para o uso de Selexipague²⁵. Em relação ao primeiro estudo referenciado, este não foi avaliado no relatório de recomendação emitido pela CONITEC, com isso emitimos nosso parecer para este estudo e corroboramos com a avaliação da CONITEC para o segundo estudo.

O estudo de Simonneau et al. (2012), avaliou 43 pacientes de HP grupo 1 (HAP), em CF II ou III, durante 17 semanas²⁴. A investigação se pautou em três parâmetros clínicos (mortalidade, classe funcional e teste de caminhada de 6 minutos). Comparou-se dois grupos de pacientes, que estavam em tratamento há 12 semanas ou mais com monoterapia ou terapia combinada (ERA e ou PDE5i). O primeiro grupo adicionou-se Selexipague (n = 33) e no segundo grupo adicionou-se placebo (n = 10). Os resultados apontam que o grupo em que se adicionou Selexipague obteve redução na resistência vascular periférica de 30%, e não se observou resultados estatisticamente significativos para os parâmetros TC6M e NT-proBNP.

Sibton et al. (2015) investigou em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego, placebo, controlado 1.156 participantes com HP grupo 1 (HAP) predominantemente em CF III²⁵. Dentre os participantes, 20,4% estavam sem terapia, 14,7% estavam em monoterapia com ERA, 32,4% em monoterapia com PDE5i e 32,5% em terapia combinada de ERA + PDE5i. Os

pacientes foram divididos em 2 grupos, 582 participantes receberam placebo e 574 Selexipague. Os parâmetros avaliados foram: hospitalização, mortalidade e piora clínica-investigados no período de 70 semanas e a classe funcional e teste de caminhada de 6 minutos foram avaliados durante 26 semanas. Os resultados apontam que os pacientes que receberam Selexipague tiveram o risco reduzido de complicações relacionadas à patologia, quando comparado ao placebo. Já no que se refere à mortalidade, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

No Relatório de Recomendação da CONITEC, não foi recomendado o uso do Selexipague para pacientes com HP grupo 1 (HAP), CF III, por conta do baixo número de estudos, evidências frágeis e ausência de evidência direta que compare Selexipague ao Iloprosta. Após o relatório de recomendação passar por consulta pública, a CONITEC emitiu parecer favorável para incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o Selexipague para pacientes adultos com HP grupo 1 (HAP) em CF III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a Iloprosta.

5.3 INCORPORAÇÃO DO RIOCIGUATE

5.3.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para incorporação do Riociguate

O Riociguate é atualmente o único medicamento aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e ANVISA para o tratamento da HPTEC tecnicamente inoperável ou HP residual^{7,10}. Quanto aos eventos adversos, os mais frequentemente observados foram cefaleia e tonturas³⁶. Em avaliações subsequentes, após 1 ano de uso do Riociguate, foram mantidas as melhoras na distância percorrida em caminhada de seis minutos (DC6M) e na classe funcional, mostrando a segurança e eficácia do fármaco. A sobrevida global em 2 anos foi de 93% (IC95% 89-96).

5.3.2 Críticas às evidências para incorporação do Riociguate e recomendação do GT-PIT

Os demandantes apresentam duas referências sobre o uso de Riociguate^{37,38} que descrevem a efetividade do medicamento no tratamento da HPTEC. Os dois artigos também fizeram parte da revisão de literatura apresentada no relatório de recomendação da CONITEC,

N519 publicado em 2020. Tal parecer recomendou a não incorporação do Riociguate no SUS para tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. O estudo apresentado CHEST-1³⁷, demonstrou ser seguro e eficaz, porém, realizou-se em apenas dezesseis semanas, considerado pelos autores do relatório um tempo curto para avaliar a progressão de doenças crônicas. Além disso, a análise de custo/efetividade e impacto orçamentário não foram favoráveis, o elevado custo da incorporação não se justificaria frente às incertezas da efetividade a longo prazo.

Em outubro de 2021 a CONITEC recebeu nova solicitação de incorporação do Riociguate no SUS, porém agora de outro demandante. A revisão apresentada no relatório foi mais extensa e incluiu mais artigos, além do estudo CHEST-1³⁷. Os demais estudos contemplados no relatório foram considerados de baixo nível de evidência, e, portanto, foram referidos apenas como complementares à discussão. Sobre o estudo CHEST-2³⁸, multicêntrico e aberto, é importante destacar que pelo menos 10% dos 237 participantes foram tratados concomitantemente com antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides em dois anos. Os avaliadores da CONITEC destacam que isso é um importante fator de confusão para a análise dos desfechos de segurança.

O parecer de recomendação foi novamente desfavorável à incorporação do Riociguate para HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se a ausência de evidências quanto ao uso do Riociguate a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário e a ausência de fatores que pudessem modificar as recomendações feitas pelo Plenário em apreciações anteriores.

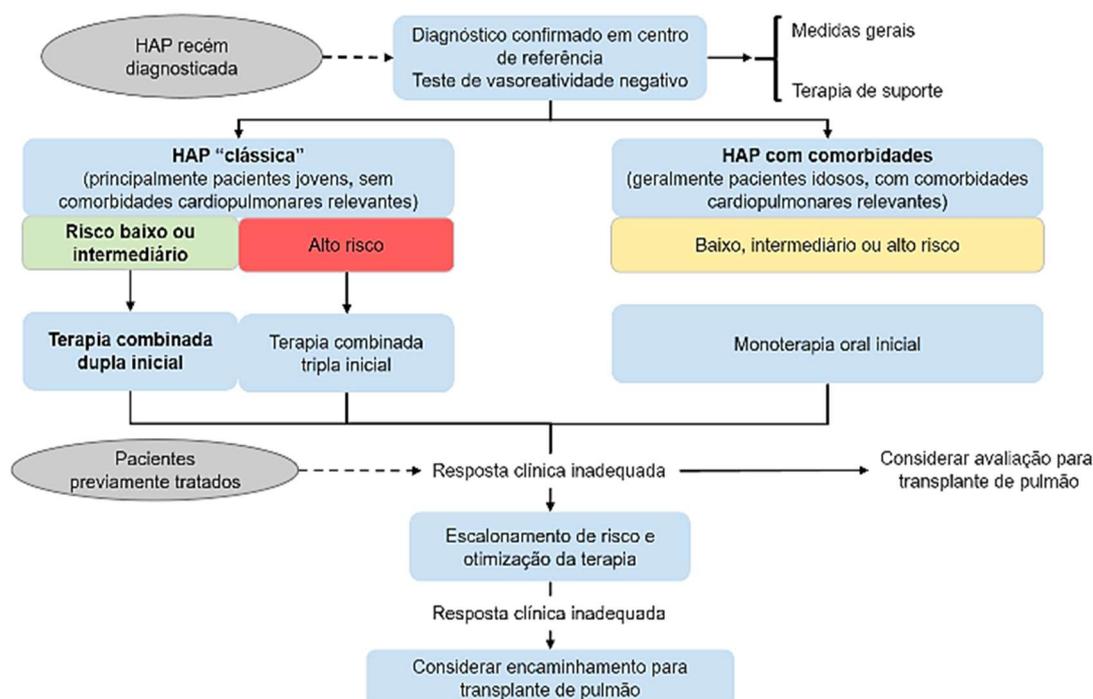
5.4 ALGORITMO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

5.4.1 Evidências apresentadas no Documento enviado pelo demandante para algoritmo de tratamento medicamentoso

O algoritmo de tratamento recomendado tem base no consenso das sociedades europeias de cardiologia e respiratória publicado em 2015 e revisado no ano de 2019⁷.

O documento enviado pelo demandante recomenda que este algoritmo fique reservado para pacientes jovens sem comorbidades cardiopulmonares, o que chamam de “HAP Clássica”⁹ (Figura 1).

FIGURA 1 – Algoritmo de tratamento para pacientes com HAP



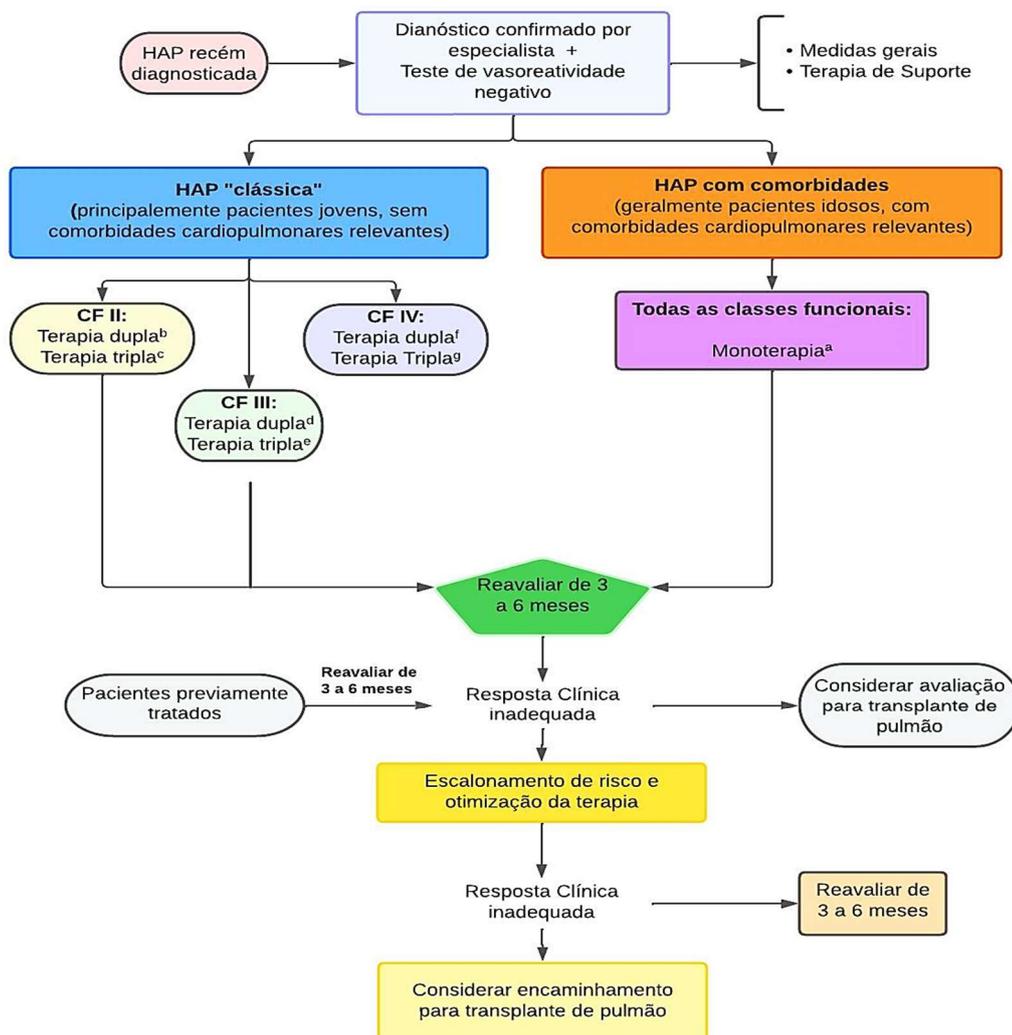
Fonte: Adaptado de Hoepfer MM, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. International journal of cardiology. 2018;272S:37-45.

Estes pacientes devem preferencialmente iniciar com terapia combinada em sua avaliação inicial. A sugestão do demandante é a utilização de Sildenafil + Ambrisentana ou Bosentana neste caso^{7,30,39}.

5.4.2 Críticas às evidências para algoritmo de tratamento medicamentoso e recomendação do GT-PIT

O algoritmo de tratamento recomendado pelo GT-PIT (Figura 2) tem base no Consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia e Respiratória, publicado em 2015 e revisado em 2018 por Hoepfer e colaboradores³⁰; além do trabalho publicado por Klinger, 2019²³ e PCDT complementar de Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão arterial Pulmonar do estado de Goiás⁴⁰.

FIGURA 2 – Algoritmo de tratamento para pacientes com HP grupo 1 (HAP)



Fonte: Adaptado de Hoeper MM, et al. 2018

a) Recomendações de monoterapia (não fornecida pelo protocolo estadual):

- Pacientes já tratados por longo período (5 a 10 anos) com monoterapia e perfil de baixo risco;
- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) com mais de 75 anos e fatores de risco para ICFEp (HAS, DM, doença coronariana, fibrilação atrial, obesidade);
- Pacientes com diagnóstico ou alta suspeita de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar;
- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) associada ao HIV, à hipertensão portal ou à cardiopatia congênita não corrigida;

- Pacientes com doença leve (CF I, RVP 3-4WU, PAPm < 30 mmHg, VD normal no ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm²) - contraindicação para terapia combinada.

b) Recomendações de terapia dupla para CF II:

- (Ambrisentana ou Bosentana) e Sildenafil.

c) Recomendações de terapia tripla para CF II:

- (Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E Selexipague.

d) Recomendações de terapia dupla para CF III:

- (Ambrisentana ou Bosentana) e Sildenafil.

e) Recomendações de terapia tripla para CF III:

- (Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E (Selexipague ou Iloprosta).
- Sildenafil + Ambrisentana + Selexipague de forma sequencial, para pacientes que não alcançaram resposta satisfatória com terapia tripla sequencial com Iloprosta.

f) Recomendações de terapia dupla para CF IV:

- Bosentana e Sildenafil.

g) Recomendações de terapia tripla para CF IV:

- Bosentana e Sildenafil e Iloprosta – mediante comprovação de falha terapêutica com dupla associação de (Ambrisentana ou Bosentana) + Sildenafil.
- Na CF IV não é recomendada a terapia tripla com Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague ou Iloprosta, pois a Ambrisentana só possui registro na ANVISA para pacientes em CF II e III e o Selexipague não possui indicação terapêutica (ANVISA) para CF IV.

Este protocolo abrange o fornecimento de terapias medicamentosas para HAP Grupo 1 CF II, III e IV.

5.5 ACESSO AOS MEDICAMENTOS

5.5.1 Solicitação apresentada no Documento enviado pelo demandante para acesso aos medicamentos

5.5.1.1 Critérios de solicitação

A solicitação será feita no Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) padrão, junto com o receituário.

5.5.1.1.1 Critérios de Inclusão

- Para HAP

1. Cateterismo Cardíaco Direito com pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg. Não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de Hipertensão Arterial Pulmonar;
2. Relato médico confirmando HAP Grupo 1 e CF II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS e, se necessário, exames complementares que comprovem o diagnóstico;
3. Teste de Reatividade Vascular Pulmonar - somente para Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI);
4. Para terapia combinada dupla: Relato médico com justificativa da estratificação de risco do paciente;
5. Para terapia tripla com Iloprosta ou Selexipage: Relato médico com justificativa e novo cateterismo cardíaco direito comprovando risco intermediário/alto mesmo após terapia combinada dupla por 3 meses;
6. Selexipage para classe II ou III (NYHA/OMS) e Iloprosta para classe III ou IV (NYHA/OMS);
7. Para Ambrisentana: idade mínima de 18 anos e CF II ou III.

- Para HPTEC

Pacientes que apresentarem TODOS os critérios a seguir:

1. Cateterismo Cardíaco Direito com pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg. Não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de hipertensão arterial pulmonar;
2. Relato médico com a negativa de possibilidade de tratamento cirúrgico por um centro de referência que realize tromboendarterectomia pulmonar;
3. Angiotomografia de tórax ou cintilografia pulmonar V/Q comprovando TEP crônico;
4. Relato médico de anticoagulação com varfarina por pelo menos 3 meses;
5. Para Riociguate: relato médico de falha terapêutica com uso de Sildenafil por pelo menos 3 meses.

5.5.1.1.2 Critérios de Exclusão

- Para HAP:

1. Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HP Grupo 1;
2. Pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar;
3. Pacientes com HTPPRN;
4. Pacientes com Hipertensão Arterial Pulmonar em decorrência de outras condições:
 - Grupo 2: HP por Doença Cardíaca Esquerda;
 - Grupo 3: HP por Doença Pulmonar e/ou Hipoxemia;
 - Grupo 4: HP por Doença Tromboembólica Crônica;
 - Grupo 5: HP por Mecanismo Multifatorial Desconhecido.
5. Hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos;
6. Para uso de Iloprost e Selexipague: pressão arterial sistólica menor que 85 mmHg;
7. Para terapia tripla: pacientes prescritos fora do centro de referência.

- Para HPTEC:

1. Pacientes sem angiotomografia de tórax e/ou cintilografia pulmonar V/Q comprovando TEP crônico;
2. Pacientes anticoagulados por menos de 3 meses;
3. Pacientes sem avaliação técnica de um centro de referência em tromboendarterectomia pulmonar.

5.5.1.1.3 CID contemplados e especialidades médicas

QUADRO 3 - CID-10 contemplados HAP e HPTEC.

CID	Doença
I26.0	Embolia pulmonar com menção de cor pulmonale agudo
I26.9	Embolia pulmonar sem menção de cor pulmonale agudo
I27.0	HAP idiopática
I27.2	HAP secundária a outras doenças
I27.8	HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger

Fonte: CID-10, Organização Mundial da Saúde, adaptado pelo ACAPTI, 2021

Poderão solicitar medicamento pelo protocolo estadual profissionais habilitados nas especialidades: Pneumologia; Reumatologia; Cardiologia.

5.5.1.2 Fluxo de acesso

O Centro de Referência do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) atende à demanda pela regulação estadual, com pacientes de cidades distantes. Em convênio a ser firmado com a SES, o paciente sairá da consulta com a prescrição e o medicamento será disponibilizado pela farmácia do hospital. Os demais centros que atendem localmente, inicialmente, seguirão o modelo atual de acesso.

Existem três centros de referência cadastrados hoje pelo SISREG, dois localmente e um de regulação estadual:

- Hospital Universitário UFSC (Florianópolis) – regulação estadual SISREG;
- Hospital Santa Isabel (Blumenau) – regulação municipal;
- Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (Joinville) – regulação municipal.

5.5.2 Críticas à solicitação para acesso aos medicamentos e recomendação do GT-PIT

5.5.2.1 Critérios de solicitação

Os medicamentos disponibilizados pelo MS contemplados pelo PCDT para tratamento de HAP são hoje dispensados pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), sendo a operacionalização deste componente totalmente descentralizada aos municípios de Santa Catarina.

O modelo já estabelecido no CEAF permite maior acessibilidade ao medicamento, em virtude de a dispensação ser realizada na Unidade de Assistência Farmacêutica (UAF) do município em que o usuário reside.

O fluxo de acesso proposto pelo demandante não corresponde ao modelo já estabelecido pelo CEAF de Santa Catarina, que vai ao encontro do princípio IX da Lei Orgânica de Saúde 8.080 de 1990⁴¹, e com a Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017⁴², que preveem a descentralização político-administrativa e a regionalização como estratégia de melhor atenção ao usuário do SUS.

Atualmente o estado não conta com uma rede definida de encaminhamento estadual para dispensação de medicamentos via centro de referência, dessa forma, nossa recomendação é de que o acesso a esses medicamentos se dê por meio da estrutura operacional já prevista no CEAF.

5.5.2.1.1 Critérios de Inclusão para HAP

Serão candidatos ao tratamento aqueles que:

1. Apresentarem cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar (pressão capilar pulmonar) abaixo ou igual a 15 mmHg - não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de Hipertensão Arterial Pulmonar;
2. Forem diagnosticados com comprovação de HAP (Grupo 1) conforme os exames complementares que caracterizam este grupo;
 - Apresentarem CF II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS; e
 - Apresentarem distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500m.
3. Apresentem teste de reatividade vascular negativo ou, no caso de teste de reatividade vascular positivo, comprovação de falha terapêutica com uso de bloqueadores de

canal de cálcio por pelo menos três meses. O diagnóstico de HAP associada à doença cardíaca congênita dispensa a realização de teste de reatividade vascular;

4. Tenham idade igual ou superior a 18 anos;
5. Apresentarem Beta-HCG negativo para pessoas com útero < 55 anos;
6. Para solicitação de terapia tripla é necessário apresentar relato médico de falha terapêutica na associação dupla (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil) após uso por pelo menos três meses, no Formulário Médico Obrigatório e comprovação através dos parâmetros de estratificação de risco (Classe Funcional (CF), BNP/NT-pró BNP, TC6M e ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm^2) demonstrando que o paciente apresenta risco intermediário ou alto;
7. Para solicitação de terapia tripla com Selexipague para CF III é necessária comprovação de falha terapêutica com (Ambrisentana ou Bosentana + Sildenafil + Iloprosta) após uso por pelo menos três meses, por meio de relato médico no Formulário Médico Obrigatório e parâmetros de estratificação de risco (Classe Funcional (CF), BNP/NT-pró BNP, TC6M e ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm^2), demonstrando que o paciente apresenta risco intermediário ou alto.

5.5.2.1.2 Para Selexipague em CF III

Relato médico no Formulário Médico Obrigatório comprovando que o paciente já fez uso de terapia tripla com Iloprosta (Ambrisentana/Bosentana + Sildenafil + Iloprosta) e teve falha terapêutica e comprovação através dos parâmetros de estratificação de risco (Classe Funcional (CF), BNP/NT-pró BNP, TC6M e ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm^2) demonstrando que o paciente apresenta risco intermediário ou alto.

- O tratamento com Selexipague em esquema terapêutico de terapia tripla (Ambrisentana/Bosentana + Sildenafil + Selexipague) para classe funcional II não requer uso anterior de terapia tripla com Iloprosta (Ambrisentana/Bosentana + Sildenafil + Iloprosta).

5.5.2.1.3 Critérios de Exclusão para HAP

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- a) Pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HP Grupo 1 (HAP);
- b) Pacientes com Doença Venoso-Oclusiva Pulmonar;
- c) Pacientes com Hipertensão Pulmonar Persistente do Recém-Nascido (HTPRN);
- d) Pacientes com Hipertensão Pulmonar (HP) em decorrência de outras condições conforme Simonneau G, et al. (2019)²:
 - Grupo 2: HP causada por doença cardíaca esquerda;
 - Grupo 3: HP Tromboembólica Crônica (HPTEC);
 - Grupo 4: HP com mecanismos multifatoriais e/ou não esclarecidos;
- e) Hipersensibilidade ou contraindicação a medicamentos solicitados;
- f) Para uso de Iloprost: pressão arterial sistólica menor que 85 mmHg.

5.5.2.1.4 CID-10 contemplados

QUADRO 4 - CID-10 contemplados para HAP.

CID	Doença
I27.0	HAP idiopática
I27.2	HAP secundária a outras doenças
I27.8	HAP associada a cardiopatias congênicas/síndrome de Eisenmenger

Fonte: CID-10, Organização Mundial da Saúde, adaptado pelo GT-PIT, 2021

5.5.2.1.5 Especialidades médicas para solicitações de medicamentos

Serão avaliadas solicitações, adequações e renovações de medicamentos do Protocolo Estadual para HAP preenchidas por médicos das seguintes especialidades médicas: pneumologia, reumatologia ou cardiologia.

5.5.2.1.6 Documentos necessários para a solicitação

- Para todos os pacientes:
 - Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME), com todos os campos preenchidos, de forma legível e devidamente assinado e carimbado pelo médico assistente;
 - Formulário Médico Obrigatório DIAF/SES/SC para HAP completamente preenchido, carimbado e assinado;
 - Termo de Esclarecimento e Responsabilidade completamente preenchido, carimbado e assinado;
 - Termo de Adesão ao Protocolo Estadual completamente preenchido, carimbado e assinado;
 - Prescrição médica devidamente preenchida em conformidade com a legislação vigente;
 - Cópias dos documentos do paciente: RG ou CNH ou Certidão de Nascimento, CPF (e, quando aplicável, documento do responsável pelo paciente) e cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS);
 - Comprovante de Residência atual em nome do paciente ou declaração de residência de próprio punho do titular do comprovante de residência;
 - Cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média maior ou igual a 20 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo **abaixo ou igual a 15 mmHg (Não será aceito resultado de ecocardiograma para fins de comprovação de hipertensão arterial pulmonar)**;
 - Teste de caminhada com distância percorrida em 6 minutos **inferior** a 500 m;
 - Relato médico confirmando HP Grupo 1(HAP) e Classe Funcional II, III ou IV na classificação da NYHA/OMS (Formulário Médico Obrigatório) e, se necessário, exames complementares que comprovem o diagnóstico;
 - Beta-HCG para pessoas com útero com idade < 55 anos;
 - Teste de Reatividade Vascular Pulmonar (TRVP);

Em caso de TRVP POSITIVO, anexar relato médico de falha terapêutica com uso de bloqueadores de cálcio por no mínimo 3 meses (Formulário Médico Obrigatório).

- Para terapia sequencial tripla:

- Teste de BNP ou pró-BNP;
- Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito em cm^2 (apenas para solicitações de terapia tripla);
- Relato médico comprovando que o paciente já fez uso de terapia dupla e teve falha terapêutica (Formulário Médico Obrigatório).

- Para solicitação de Selexipague - classe funcional III (terapia tripla sequencial):

- Teste de BNP ou pró-BNP (apenas para solicitações de terapia tripla);
- Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito em cm^2 (apenas para solicitações de terapia tripla);
- Relato médico comprovando que o paciente já fez uso de terapia tripla com Iloprostá e teve falha terapêutica (Formulário Médico Obrigatório).

Exames complementares que comprovem o diagnóstico podem ser solicitados a critério do médico assistente e do analista técnico da DIAF/SES/SC.

5.5.2.1.7 Renovações de solicitações

As renovações das solicitações dos medicamentos integrantes do rol de medicamentos do PE de HAP, deverão acontecer semestralmente, conforme fluxo do CEAF, com apresentação de LME e prescrição médica.

5.5.2.1.8 Adequações de solicitações

As adequações das solicitações (troca de medicamentos, aumento ou redução de posologia, adequação de CID-10) dos medicamentos integrantes do rol de medicamentos do PE de HAP, poderão acontecer a qualquer momento, quando necessário, conforme fluxo do CEAF, com apresentação de LME, prescrição médica e Formulário Médico Obrigatório DIAF/SES/SC para HAP. Para comprovar falha terapêutica o paciente deverá usar os medicamentos por pelo menos três meses.

5.5.2.2 Recomendação de fluxo de acesso

Seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos do CEAF, os pacientes que atenderem aos critérios de Inclusão do PE para tratamento de HAP terão acesso aos medicamentos por meio de processo administrativo formado por documentos e exames do paciente.

O usuário ou responsável legal portando os documentos e exames necessários deverá se dirigir à Unidade de Assistência Farmacêutica (UAF) do CEAF mais próxima de sua residência para realizar a solicitação inicial.

Após cadastro da solicitação na UAF em sistema informatizado da SES/SC, o processo será encaminhado para a DIAF/SES/SC, onde será avaliado pelo corpo de Analistas Técnicos e/ou Comissão Médica. Caso apresente critério de exclusão, ou ausência de critério de inclusão, a solicitação será indeferida. Se faltarem ao processo documentos, exames ou informações, o processo será devolvido para adequação. Se o processo estiver em conformidade com os critérios descritos no protocolo será deferido e autorizado.

Após avaliação da solicitação, em caso de deferimento o paciente irá retirar seus medicamentos mensalmente na UAF do seu município, onde realizou a solicitação dos mesmos.

Para continuidade do tratamento o paciente precisará realizar a renovação do seu processo de solicitação. Adequações no processo referentes ao tratamento medicamentoso poderão ser realizadas a qualquer momento. Em ambas as situações o paciente realizará a solicitação na UAF próxima à sua residência.

O acompanhamento clínico e monitoramento medicamentoso será realizado conforme PE de HAP e à critério médico.

6 AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO) seguiu as orientações das Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, elaborado pelo Ministério da Saúde ⁴³.

Conforme as Diretrizes supracitadas⁴³ uma das definições para a AIO é a “avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos”.

Para iniciarmos a análise, definimos as patologias em questão (HAP e HPTEC), os tratamentos medicamentosos em avaliação (incorporações e associações), a perspectiva da análise (estado de Santa Catarina), o horizonte temporal (5 anos) e os cenários adotados para comparação (referências, alternativos e incrementais). A partir de tais construções, utilizando o gasto atual com uma dada condição de saúde, a fração de indivíduos elegíveis para a nova terapia e o grau de inserção após sua incorporação, será possível prever o impacto financeiro da adoção da tecnologia, permitindo ao gestor utilizar tal previsão para a tomada de decisão.

Os dados populacionais para HAP foram obtidos por meio de método da demanda aferida, consultando dados internos de solicitação de medicamentos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e de demandas judiciais em Santa Catarina. O uso da demanda aferida ocorreu em virtude da ausência de dados de prevalência do Brasil, além de um grande intervalo de prevalência proveniente de estudos epidemiológicos internacionais^{4,5}.

Em relação a HPTEC, observou-se a inexistência de dados de prevalência do Brasil, além do longo intervalo de prevalência proveniente de estudos epidemiológicos internacionais^{4,6}. Porém existem dados epidemiológicos sobre a incidência de embolia pulmonar no Brasil, sendo que a HPTEC é uma patologia resultante de um episódio de embolia pulmonar, assim utilizamos tais dados epidemiológicos para calcular a população elegível.

Foram realizadas duas análises, uma para cada patologia, ambas possuíam os cenários: referência, alternativo e incremental, sendo que o último compara os dois primeiros. A descrição detalhada dos mesmos encontra-se no tópico “Cenários”.

Nestas avaliações integramos as informações por meio da modelagem estatística, utilizando planilhas eletrônicas, onde construímos as tabelas contendo os dados da demanda aferida para HAP e dados epidemiológicos para HPTEC, do uso de medicamentos no estado e os custos com os mesmos, além dos critérios para cada cenário e, por fim, a análise orçamentária.

6.1 BUSCA NA LITERATURA E BANCOS DE DADOS

Foi realizada uma busca de dados epidemiológicos nas bases de dados (PubMed e LiLACs), no entanto não foram encontrados estudos que abordam dados de prevalência de HAP e HPTEC no Brasil.

Na busca de dados epidemiológicos para HAP foram encontradas duas revisões^{4,44} que compilaram diferentes estudos em diversas regiões do mundo, e um artigo primário sobre a epidemiologia de HAP no Caribe Colombiano⁵, não inserido nas revisões anteriormente citadas. A prevalência reportada pelos estudos acima varia de 6,6 casos/milhões, Inglaterra e Irlanda⁴, a 28 casos/milhões de habitantes⁵.

Como os resultados epidemiológicos obtidos tinham uma grande variação de prevalência de HAP (casos/milhão) e nenhum era proveniente do Brasil, foi optado pela utilização do método de demanda aferida⁴³, utilizando os dados provenientes dos sistemas informatizados de operacionalização do CEAF e dos medicamentos solicitados por demanda judicial em Santa Catarina.

Por meio dos relatórios emitidos no banco de dados do sistema SISMEDEX (CEAF), listando o custo com cada medicamento e o número de usuários de cada medicamento de HAP em um ano, foi feita a somatória do número total de usuários do CEAF. Também foi utilizado um relatório do sistema CONECTA (medicamentos judiciais) sobre HAP no ano de 2021, contemplando o custo com os medicamentos e o número de usuários que faziam uso dos mesmos. A partir desses dados, foi obtido a quantidade de pessoas que fazem uso de cada um dos medicamentos e o número total de usuários da patologia, que foram utilizados para a avaliação do impacto orçamentário.

Para compor o cálculo do impacto orçamentário, foi realizada busca de estudos que apresentassem a proporção de cada uma das classes funcionais dentre os diagnosticados para HAP. Conforme Humbert et al. (2006)⁴⁵, que realizaram um estudo epidemiológico com pacientes de HAP na França, os participantes estavam nas respectivas classes funcionais (CF): 1% CF I, 24% CF II, 63% CF III e 12% CF IV. Também foi realizada uma busca para elucidar o percentual de pacientes que utilizam cada tipo de terapia, foi encontrado o estudo REVEAL⁴⁶ que cita que 46% dos participantes estavam em terapia dupla específica para HAP e 9% estavam em terapia tripla.

Por meio da busca de dados epidemiológicos para HPTEC foram obtidos dois artigos de revisão^{4,6} que compilam estudos epidemiológicos sobre a HP grupo 4, a prevalência dos dados varia de 2,2 a 38,4 casos/milhão de habitantes. Também se observou a ausência de dados

de prevalência do Brasil e grande intervalo de prevalência proveniente de estudos epidemiológicos internacionais^{4,6}. No entanto, existem dados epidemiológicos sobre a incidência de embolia pulmonar no Brasil, sendo que a HPTEC é uma patologia proveniente de um episódio de embolia pulmonar, assim utilizamos tais dados epidemiológicos para calcular a população elegível.

Os dados obtidos na busca na literatura e banco de dados foram utilizados para calcular a avaliação de impacto orçamentário dos cenários abaixo.

6.2 CENÁRIOS

Foram desenvolvidas duas análises, uma para cada patologia (HAP e HPTEC). A população alvo da primeira análise são os pacientes adultos com HAP CF II a IV. Para o cálculo da população foi utilizado o número anual (2021) de pacientes ativos na base de dados do CEAF e por demanda judicial em tratamento para a patologia, resultando em 160 pacientes com HAP. A seguir descrevemos os seguintes cenários para HAP, nos quais considera-se que os pacientes elegíveis para fazer uso do Selexipague já realizaram a fase de titulação.

6.2.1 Cenário Referência para HAP

6.2.1.1 Referência Geral

Corresponde aos custos com o CEAF e demanda Judicial para tratamento da patologia.

6.2.1.2 Referência para cada Associação

Foram desenvolvidos 9 cenários referência, um para cada uma das associações citadas. Nestes cenários foi considerado o número de usuários dos medicamentos incluídos na intervenção de todas as classes funcionais, devido à impossibilidade de distinção da população de cada classe funcional dentro dos dados provenientes do CEAF e de demandas judiciais.

6.2.2 Cenários Alternativos para HAP

6.2.2.1 Associações e incorporações Gerais - Recomendações do demandante (ACAPTI) concordantes com a do GT-PIT

Contempla a monoterapia através do PCDT do MS, associação dupla (Ambrisentana e Sildenafil/ Bosentana e Sildenafil) para pacientes das CF II, III e IV, associação tripla sequencial (Ambrisentana, Sildenafil e Iloprosta/ Bosentana, Sildenafil e Iloprosta/ Ambrisentana, Sildenafil e Selexipague/ Bosentana, Sildenafil e Selexipague) para classe funcional III e associação tripla sequencial (Bosentana, Sildenafil e Iloprosta) para classe funcional IV.

6.2.3 Cenários incrementais para HAP

Fazem a comparação entre o cenário referência e cada um dos seus respectivos cenários alternativos.

Foram desenvolvidos também nove cenários de referência, alternativos e incrementais, analisando o impacto de cada associação isoladamente. Nestes cenários, foi considerada toda a população elegível para a intervenção, por meio da demanda aferida e proporção das classes funcionais⁴⁵, sem considerar que parte da população estaria fazendo uso de outras terapias medicamentosas.

Na segunda análise, a Avaliação do Impacto Orçamentário para HPTEC, construímos os cenários abaixo:

6.2.4 Cenário Referência para HPTEC

Corresponde aos gastos com demandas judiciais atuais com a patologia (22 pacientes).

6.2.5 Cenário Alternativo para HPTEC

Contempla a incorporação do Riociguate, por meio de dados epidemiológicos: A população de HPTEC foi definida a partir da aplicação da taxa de incidência de embolia pulmonar de 0,1%⁴ na estimativa da população de Santa Catarina acima de 18 anos em dezembro de 2021, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴⁷.

Posteriormente, foi estimada a probabilidade (82,8%) de um paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar no Brasil e a probabilidade (3,2%) de um paciente que sobreviveu a um evento de embolia pulmonar evoluir para HPTEC. Finalmente, foi necessário considerar uma taxa de 62,9% de pacientes operáveis e aplicar o percentual de 35% de pacientes recorrentes/persistentes pós-cirurgia sobre a população operável, e por fim somar aos 37,1% de pacientes inoperáveis, formando a população elegível para o uso Riociguate. Após calcular a população, tal número foi multiplicado pelo custo anual do medicamento^{1*}.

6.2.6 Cenário Incremental para HPTEC

Faz a comparação entre o cenário referência e o alternativo.

6.3 CÁLCULOS DA AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.3.1 Cálculos Gerais da Avaliação do Impacto Orçamentário

Em todos os cenários de HAP, foi aplicada a proporção de cada um dos tratamentos avaliados, cada classe funcional de acordo com Humbert et al. (2006)⁴⁵ e os pacientes elegíveis a monoterapia ou terapia combinada segundo o registro REVEAL⁴⁶. Optou-se por não realizar o *Market Share*/Taxa de difusão, e não aplicar taxas para os ajustes de inflação e descontos devido ao curto tempo para realização da análise do impacto orçamentário.

Para desenvolver o horizonte temporal, foi utilizada a taxa de crescimento anual da população de Santa Catarina, 2022 (1,14%), 2023 (1,10%), 2024 (1,06%), 2025 (1,02%) e 2026 (0,96%) para estimar o número de pacientes. A taxa de difusão aplicada no horizonte temporal foi obtida através do *Market Share*/Taxa de difusão elaborado pelo Relatório de Recomendação do Selexipague da CONITEC²¹, sendo de 50% no primeiro ano, aumentando 5% ao ano, chegando a 70% em 2026. No entanto ressalta-se que a taxa de difusão anual utilizada não é específica para a população de Santa Catarina, nem para os medicamentos abordados neste estudo, configurando uma limitação da análise.

^{1*} ERRATA: Foi corrigido o Cálculo da população elegível para o Riociguate, apresentado no Relatório de Recomendação Preliminar (item 6.3, página 41), que considerou apenas a soma de 35% (recorrentes/persistentes) e 37,1% (inoperáveis), em vez de aplicar o percentual de recorrentes/persistentes sobre a população operável.

É importante salientar que foi considerado o custo do estado de Santa Catarina com os medicamentos do CEAF como zero, devido à maioria dos medicamentos do PCDT de HAP se enquadrarem no Grupo 1B de financiamento deste componente, que são adquiridos pelo Estado, mas recebem ressarcimento por transferência de recursos financeiros do Ministério da Saúde. A exceção é o medicamento Sildenafil que se enquadra no Grupo 1A, em que a aquisição e financiamento são realizados pelo Ministério da Saúde. Nos cálculos das terapias duplas e triplas para o tratamento de HAP, contabilizamos apenas um e dois medicamentos, respectivamente, devido à disponibilização dos medicamentos recomendados neste relatório pelo Ministério da Saúde para monoterapia.

Ressaltamos ainda que os usuários de medicamentos por demanda judicial podem escolher o laboratório que o medicamento será fabricado, sendo que muitas vezes é optado pelo medicamento de referência, e no CEAF o medicamento é comprado por meio de licitação, sem escolha de marca.

Para HAP foram utilizados os valores dos medicamentos do atendimento de demandas judiciais (Selexipague) e do CEAF (Ambrisentana, Bosentana, Sildenafil e Iloprost) para realizar o cálculo do impacto orçamentário, conforme as tabelas 4 e 5.

Nos cenários Referência para HAP foi utilizado o cálculo:

$\text{População em uso de cada medicamento} \times \text{custo anual de cada associação (custo unitário de cada medicamento} \times \text{posologia média mensal} \times 12) + \% \text{ de crescimento populacional no ano.}$

A fórmula utilizada para calcular a população elegível de HAP para cada uma das Classes Funcionais nos cenários alternativos foi:

$\text{Usuários de HAP} \times \% \text{ CF} \\ (47)$

Nos cenários gerais para HAP, para calcular a população elegível em casos que existiam mais de uma opção terapêutica de dupla ou tripla associação para a mesma classe funcional, foi calculado o percentual de uso de cada uma das terapias baseado na demanda já existente no estado e aplicado na quantidade de usuários elegíveis para dupla ou tripla, respectivamente:

$\text{Usuários de HAP} \times \% \text{ CF} (47) \times \text{proporção de associações dupla/tripla (REVEAL)} (\times \% \text{ do medicamento, quando aplicável)}$
--

Os cálculos dos cenários referências de HAP foram realizados por meio da fórmula:

População em uso de cada medicamento (demanda judicial do estado) x custo anual de cada medicamento (custo do medicamento x posologia média mensal x 12) + % crescimento anual

Os cálculos dos cenários alternativos de HAP foram realizados por meio da fórmula:

População (demanda aferida) x % de mono/dupla/tripla x % da classe funcional x custo anual de cada medicamento/associação (medicamento x posologia média mensal x 12) + % crescimento anual x Taxa de difusão

O cenário Referência de HPTEC (Riociguate) foi calculado por meio da fórmula:

Usuários do medicamento Riociguate por demanda judicial no estado x custo anual do medicamento (custo do medicamento x posologia média mensal x 12) + % de crescimento populacional no ano.

Para calcular a população elegível para o Riociguate, no cenário alternativo foi utilizada a fórmula:

$[(5724008,94 \text{ (população de SC acima de 18 anos em 2021)} (49) \times 0,1\% \text{ (incidência de embolia pulmonar)} (3) \times 80\% \text{ (probabilidade de sobreviver a um evento de embolia pulmonar)} \times 3,21\% \text{ (incidência de HPTEC para os sobreviventes)} \times 62,9\% \text{ (pacientes aptos à operação)} (50))] \times 35\% \text{ (HPTEC recorrente/persistente)} (50)] + [(5724008,94 \times 0,1\% \times 80\% \times 3,21\%) \times 37,1\% \text{ (HPTEC inoperável)} (50)]^1$

O cálculo do cenário alternativo de HPTEC foi realizado por meio da fórmula:

População elegível x custo mensal do medicamento (calculado a partir da posologia) + 12 x % crescimento anual x Taxa de difusão.

Os cenários incrementais foram calculados através da subtração do valor do cenário Referência de cada ano, pelo cenário alternativo do mesmo período.

6.3.2 Cálculo do Impacto Orçamentário da Titulação do Selexipague

O Selexipague é um medicamento utilizado para HAP que, diferentemente dos demais, possui duas fases de tratamento: a titulação e a manutenção. A titulação antecede o estágio de manutenção, sua finalidade é elucidar a maior dose tolerada para o tratamento de cada usuário e pode levar entre uma e oito semanas. Ela se baseia no aumento crescente (semanal) da dose diária, até atingir a dose máxima tolerável pelo usuário, que será a dose de manutenção.

O cálculo da AIO da titulação do Selexipague foi apresentado separadamente (seção 6.3), pois é um processo que pode ser realizado de diferentes formas, representando custos discrepantes, sendo apresentados nos cenários alternativos abaixo. Enfatiza-se que para calcular a AIO da titulação do Selexipague, considerou-se que toda a população elegível iria iniciar o tratamento e necessitar da titulação. No entanto, podem vir a existir exceções de usuários que já estejam em uso do medicamento Selexipague e venham a solicitar o medicamento por meio do Protocolo Estadual, os quais já realizaram previamente a titulação, e não terão a necessidade de repetir esta etapa.

Entende-se que o Impacto Orçamentário do cenário referência para a titulação do Selexipague é zero reais, pois o método de obtenção utilizado na análise é a demanda aferida e não foram identificados usuários em processo de titulação com o medicamento por via judicial em SC no momento da busca na base de dados do estado (2021). No entanto, sabe-se que este custo (zero reais) pode ser considerado um viés da análise devido ao momento em que foi realizada a busca, visto que existiam quatro pacientes em uso do medicamento via ação judicial em dose de manutenção. Assim, convém esclarecer que não foram calculados cenários incrementais em virtude do valor da AIO do cenário referência ser zero.

A população utilizada para o cálculo dos cenários alternativos da titulação com o Selexipague foi a mesma calculada para a AIO geral, por meio da demanda aferida - número de usuários em uso de medicamentos para HAP no estado e aplicação de percentuais para dividir o “grupo” em Classes Funcionais (CF) conforme o estudo REVEAL⁴⁶, e de uso de cada medicamento, obtidos nas bases de dados do estado. Assim, sabe-se que o número de usuários que fazem uso de medicamentos para HAP no estado é 160 e segundo os cálculos acima a população estimada de uso do Selexipague (CF II e III) são de 12 usuários.

Ressalta-se ainda que a população foi estimada por demanda aferida, devido à falta de dados epidemiológicos no Brasil e grande variação entre os dados internacionais, podendo assim representar um custo subestimado em relação a real prevalência e elegibilidade para o uso do medicamento no estado.

O primeiro cenário alternativo sugere que a aquisição do medicamento para a titulação seja realizada conforme proposto no Relatório de Recomendação da CONITEC²¹, em que a titulação será fornecida e financiada pelo detentor do registro do medicamento, por meio de um programa logístico de atendimento ao paciente no qual haverá fornecimento de medicamento suficiente para realização da fase de titulação de cada um dos pacientes até a fase de estabilização da dose, não representando custos ao SUS.

O segundo cenário alternativo prevê a aquisição do medicamento pelo estado e utilização das apresentações sugeridas pelo detentor de registro do medicamento nas doses de 200 mcg e 800 mcg, a fim de compor as concentrações necessárias por dose para cada etapa da titulação.

A tabela 2 descreve as apresentações utilizadas para compor as doses necessárias para cada uma das etapas da titulação, utilizada para o cálculo do impacto orçamentário do cenário alternativo 1 e 2 da titulação com o Selexipague. A diferença entre os cenários é que o primeiro prevê o financiamento da titulação pelo detentor do registro do medicamento e segundo cenário prevê que o mesmo será custeado pela SES/SC.

Tabela 2 - Doses e apresentações utilizadas para o cálculo dos cenários alternativos 1 e 2

	Apresentação/posologia	Dose diária
Etapa (semana) 1	1 cp 200 mcg (2x/dia)	400 mcg
Etapa (semana) 2	2 cp 200 mcg (2x/dia)	800 mcg
Etapa (semana) 3	3 cp 200 mcg (2x/dia)	1.200 mcg
Etapa (semana) 4	4 cp 200 mcg (2x/dia)	1.600 mcg
Etapa (semana) 5	1 cp 800mcg + 1 cp 200 mcg (2x/dia)	2.000 mcg
Etapa (semana) 6	1 cp 800 mcg + 2 cp 200 mcg (2x/dia)	2.400 mcg
Etapa (semana) 7	1 cp 800 mcg + 3 cp 200 mcg (2x/dia)	2.800 mcg
Etapa (semana) 8	1 cp 800 mcg + 4 cp 200 mcg (2x/dia)	3.200 mcg

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

O cálculo utilizado para obter a AIO do cenário alternativo 2 foi:

$$49.989,6 \text{ (custo por usuário)} \times 12 \text{ (total usuários)} \times \text{taxa de difusão} + \% \text{ crescimento populacional}$$

O terceiro cenário alternativo prevê a aquisição do medicamento pelo estado nas apresentações de 200 mcg, 400 mcg, 800 mcg e 1600 mcg, a fim de compor as concentrações necessárias por dose para titulação com o Selexipague (Tabela 3). Este cenário foi construído a fim de tentar reduzir os custos no processo de titulação, caso o estado assumira o financiamento, visto que o custo de todas as apresentações do medicamento é o mesmo (138,86 reais/comprimido) e o detentor do registro do medicamento sugere utilizar vários comprimidos

de concentrações inferiores (200 mcg e 800 mcg) para alcançar a dose diária, ao invés de utilizar apresentações de maior concentração, conforme a Tabela 3.

Tabela 3 - Doses e apresentações utilizadas para o cálculo do cenário alternativo 3

	Apresentações (por dia)	Dose diária
Etapa (semana) 1	1 cp 200 mcg (2x/dia)	400 mcg
Etapa (semana) 2	1 cp 400 mcg (2x)	800 mcg
Etapa (semana) 3	1 cp 200 mcg + 1 cp 400 mcg (2x/dia)	1.200 mcg
Etapa (semana) 4	1 cp 800 mcg (2x/dia)	1.600 mcg
Etapa (semana) 5	1 cp 800 mcg + 1 cp 200 mcg (2x/dia)	2.000 mcg
Etapa (semana) 6	1 cp 800 mcg + 1 cp 400 mcg (2x/dia)	2.400 mcg
Etapa (semana) 7	1 cp 800 mcg + 1 cp 400 mcg + 200 mcg (2x/dia)	2.800 mcg
Etapa (semana) 8	1 cp 1600 mcg (2x/dia)	3.200 mcg

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

O cálculo utilizado para obter a AIO do cenário alternativo 3 foi:

$$33.326,4 \text{ (custo por usuário)} \times 12 \text{ (total usuários)} \times \text{taxa de difusão} + \% \text{ crescimento populacional}$$

6.4 RESULTADOS

6.4.1 Resultados das Avaliações do Impacto Orçamentário gerais para HAP e HPTEC

As Tabelas 3 e 4 expressam os resultados da Avaliação do Impacto Orçamentário da incorporação dos medicamentos analisados para o tratamento HAP (resultados expressos em reais).

Tabela 4 – Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP de cada uma das associações propostas pela ACAPTI e pelo GT-PIT.

HAP - Associações					
Ano	2022	2.023	2.024,00	2.025,00	2.026,00
Crescimento populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Taxa de Difusão	50%	55%	60%	65%	70%
REFERÊNCIA 1: Ambrisentana + Sildenafil	162.306,64	164.092,01	165.831,39	167.522,87	169.131,09
Alternativo 1: Ambrisentana + Sildenafil	540.446,75	578.032,06	615.587,47	653.112,96	690.471,76
Incremental 1	-378.140,11	-413.940,05	-449.756,08	-485.590,09	-521.340,67
REFERÊNCIA 2: Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta	449.612,00	454.557,73	459.376,04	464.061,68	468.516,67
Alternativo 2: Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta	1.289.060,15	1.388.108,01	1.488.589,77	1.590.416,03	1.693.158,43
Incremental 2	-839.448,15	-933.550,28	-1.029.213,72	-1.126.354,35	-1.224.641,76
REFERÊNCIA 3: Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague	553.922,14	560.015,28	565.951,44	571.724,15	577.212,70
Alternativo 3: Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague	7.764.004,77	8.578.348,23	9.405.944,84	10.246.065,59	11.095.752,05
Incremental 3	-7.210.082,63	-8.018.332,95	-8.839.993,40	-9.674.341,44	-10.518.539,35
REFERÊNCIA 4: Bosentana + Sildenafil	186.224,03	188.272,49	190.268,18	192.208,91	194.054,12
Alternativo 4: Bosentana + Sildenafil	615.182,54	665.317,25	716.197,01	767.776,66	819.846,80
Incremental 4	-428.958,51	-477.044,76	-525.928,83	-575.567,75	-625.792,68
REFERÊNCIA 5: Bosentana + Sildenafil + Selexipague	577.836,69	584.192,89	590.385,34	596.407,27	602.132,78
Alternativo 5: Bosentana + Sildenafil + Selexipague	7.775.962,09	8.589.228,15	9.415.718,40	10.254.704,68	11.103.228,08
Incremental 5	-7.198.125,40	-8.005.035,26	-8.825.333,06	-9.658.297,41	-10.501.095,30

REFERÊNCIA 6: Bosentana + Sildenafil + Iloprosta	473.526,35	478.735,14	483.809,74	488.744,60	493.436,54
Alternativo 6: Bosentana + Sildenafil + Iloprosta	1.049.115,61	1.118.847,95	1.189.516,65	1.261.058,49	1.333.143,73
Incremental 6	-575.589,26	-640.112,81	-705.706,92	-772.313,89	-839.707,19

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

Nos cenários referência de cada uma das associações de HAP (Tabela 4), não foi possível separar a quantidade de usuários dos medicamentos por classe funcional, assim foi utilizado o número total de usuários por medicamento no cálculo. No cenário alternativo foi possível projetar a quantidade de usuários existentes do total da demanda aferida que faz parte de cada uma das classes funcionais. Assim, existe um importante viés nos cenários incrementais, que não pode ser evitado, quando é realizada a comparação do cenário referência das associações isoladas.

Os resultados negativos dos cenários incrementais representam os gastos extras que o estado terá com cada intervenção implementada nos respectivos cenários alternativos. Se o resultado for positivo, significa que o estado economizaria implementado os cenários alternativos propostos.

Para aprimorar a análise, foi desenvolvido o cálculo dos cenários gerais das incorporações propostas relacionadas à HAP feitas pelo demandante (ACAPIT) descrito na Tabela 2. Nesta avaliação o cenário referência representa o gasto total do estado com demandas judiciais relacionadas ao tratamento medicamentoso da patologia.

Devido à concordância do GT-PIT com todas as solicitações apresentadas pelo demandante para HAP, existe um único cenário alternativo, correspondente às recomendações citadas anteriormente.

Tabela 5 - Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP dos cenários gerais propostos pela ACAPTI e pelo GT-PIT.

HAP – Geral					
Crescimento Populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de difusão	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Referência: Judicial	1.004.564,76	1.015.614,96	1.026.380,48	1.036.849,56	1.046.803,32
CENÁRIO GTPIT e ACAPTI	1.843.019,50	1.948.060,49	2.054.321,53	2.161.870,99	2.269.995,85
Incremental 4	-838.454,74	-932.445,53	-1.027.941,05	-1.125.021,43	-1.223.192,53

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

A taxa de difusão utilizada foi uma extrapolação, não sendo específica para a presente situação, assim, num cenário real pode-se observar uma difusão maior ou menor do que a utilizada. No entanto, sabe-se que o cenário alternativo possui custo máximo (100% de difusão) de 2.715.208,8 (2022), 2.745.076,19 (2023), 2.774.173,99 (2024), 2.802.470,57 (2025) e 2.829.374,29 reais (2026).

Na tabela 5 está descrita a avaliação do impacto orçamentário para a incorporação do Riociguat no tratamento de HPTEC (resultados são expressos em reais). A avaliação possui um cenário referência, um alternativo (ACAPTI) e o cenário incremental.

Tabela 6 – Avaliação do Impacto Orçamentário dos cenários propostos pela ACAPTI para HPTEC.

AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA HPTEC					
Crescimento Populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de difusão	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Referência: Judicial	3.760.000,06	3.801.360,06	3.841.654,48	3.880.839,35	3.918.095,41
Alternativo - ACAPTI	9.090.488,08	9.729.395,79	10.377.152,19	11.033.179,13	11.694.559,35
Incremental 4	-5.330.488,02	-5.928.035,73	-6.535.497,72	-7.152.339,77	-7.776.463,94

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

É importante salientar que a população elegível (87 pessoas) para a avaliação do impacto orçamentário para HPTEC foi definida através de extrapolação de métodos epidemiológicos, descritos no tópico 6.3.

Ressalta-se que a taxa de difusão utilizada foi uma extrapolação, não sendo específica para o medicamento e a presente situação. No entanto sabe-se que o cenário alternativo de HPTEC possui custo máximo (100% de difusão) de 14.420.976,10, 14.579.606,84, 14.734.150,67, 14.884.439,01 e 15.027.329,62 reais nos anos de 2022 a 2026, respectivamente.

6.4.2 Avaliação do Impacto Orçamentário da Titulação com o Selexipague

A tabela 6 apresenta a Avaliação do Impacto Orçamentário da fase de titulação com o Selexipague, contendo os resultados dos três cenários analisados, sendo que o cenário referência foi representado como custo zero, devido a inexistência de usuários em titulação no momento da consulta na base de dados, e assim não foi necessário calcular cenários incrementais, que correspondam a subtração do cenário referência menos o alternativo.

O cenário 1 representa a titulação com o Selexipague financiada e fornecida pelo detentor do registro do medicamento, conforme proposto pela CONITEC²¹. O segundo cenário representa a titulação com as apresentações sugeridas pelo detentor do registro do medicamento (200 mcg e 800 mcg), financiada pela SES/SC e o terceiro representa a titulação com o medicamento utilizando diferentes apresentações (200 mcg, 400 mcg, 800 mcg e 1600 mcg) para obtenção da dose de estabilização, também financiada pela SES/SC.

Tabela 7 – Avaliação do Impacto Orçamentário para a titulação com o Selexipague.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Crescimento populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Taxa de difusão	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário alternativo 1	0	0	0	0	0
Cenário alternativo 2 (R\$)	303.356,88	337.363,19585	371.933,72	407.038,06	442.556,83
Cenário alternativo 3 (R\$)	202.237,92	224.908,79	247.955,81	271.358,71	295.037,89

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

Sabe-se que a taxa de difusão utilizada é uma extrapolação do relatório elaborado pela CONITEC²¹, não sendo específica para a população de Santa Catarina, assim se for considerada a taxa de difusão de 100%, o custo da AIO para a titulação com o Selexipague do cenário alternativo 2 nos anos de 2022, 2023, 2024, 2025 e 2026 corresponde a 606.713,777, 613.387,62, 619.889,53, 626.212,41 e 632.224,05 reais e considerando a taxa de difusão de 100% no cenário alternativo 3, o custo seria de 404.475,85, 408.925,08, 413.259,69, 417.474,94 e 421.482,70 reais, respectivamente.

No cenário alternativo 2, caso o usuário chegue a dose máxima tolerável de 1.600 mcg serão necessários 280 comprimidos de 200 mcg e 56 comprimidos de 800 mcg para realizar a titulação. Sabe-se que o medicamento é comercializado em caixas de 60 comprimidos, sendo necessária a aquisição de cinco caixas de 200 mcg e 1 caixa de 800 mcg para a titulação de cada usuário - 360 comprimidos (138,86 reais cada comprimido), representando 49.989,60 reais por usuário.

No cenário alternativo 3, caso o usuário chegue à dose máxima tolerável de 1.600 mcg 2 vezes ao dia, serão utilizados 56 comprimidos de 200 mcg, 56 comprimidos de 400 mcg, 56 comprimidos de 800 mcg e 14 comprimidos 1600 mcg. Assim, seria necessário a aquisição de quatro caixas (60 comprimidos) para cada usuário, uma de cada apresentação citada acima - 240 comprimidos (138,86 reais cada comprimido), representando 33.326,40 reais por usuário.

No caso do financiamento da titulação ser realizado pelo estado (cenários alternativos 2 e 3), o medicamento será adquirido em caixas de 60 comprimidos. Assim “sobrariam” 20 comprimidos de 200 mcg e 4 comprimidos de 800 mcg da titulação para o cenário alternativo 2. Para o cenário alternativo 3 as quantidades de “sobra” de cada usuário que atingisse 1600 mcg seria de 4 comprimidos de 200 mcg, 4 comprimidos de 400 mcg, 4 comprimidos de 800 mcg e 46 cp de 1600 mcg do total dispensado para a titulação.

Ressalta-se que a sobra pode ser utilizada para compor a dose de manutenção dos usuários, no entanto, a composição da dose (ex. 8 cp 200 mcg) implica num custo superior ao da compra da apresentação com a concentração utilizada pelo usuário (ex. 1600 mcg), pois o custo de todas as apresentações é o mesmo.

Os dados de sobra e reaproveitamento para as doses de manutenção foram estimados a partir de uma suposição de que os usuários tenham alcançado a maior dose de tolerabilidade de 1600 mcg, porém esta dose pode variar para cada usuário, conforme apresentado no Relatório de Recomendação para Incorporação do Selexipague elaborado pela CONITEC²¹ que retrata as doses de manutenção utilizadas por pacientes no estudo GRIPHON²⁰ e o percentual que as doses representam dentre a população que utiliza o Selexipague (Quadro 5).

Considerando que as dispensações que seguem o fluxo do CEAF em Santa Catarina são mensais, se for estabelecida uma dose máxima tolerada inferior a uma ou mais das apresentações que “sobraram” da titulação, as mesmas não poderão ser reaproveitadas para a fase de manutenção. Por exemplo: usuário teve dose máxima tolerável de 400 mcg 2x ao dia, então a apresentação de 800 mcg não poderá ser utilizada na manutenção. Assim, conclui-se que a economia ou gasto são relativos à dose de tolerância máxima atingida para cada usuário.

QUADRO 5 - Proporção de pacientes por perfil de doses de Selexipague.

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

Fonte: Elaborado pela CONITEC, 2021.

Para o cálculo da AIO nos cenários referentes à titulação do Selexipague foram considerados os valores das caixas (60 comprimidos) utilizadas para cada usuário, e não dos comprimidos, pois o fluxo atual de distribuição e dispensação dos medicamentos do estado de Santa Catarina não permite o fracionamento de cartelas, sendo que a sobra obtida na titulação só poderá ser utilizada pelo usuário que a recebeu.

Por fim, considerando que tecnicamente, a forma de financiamento não influencia na execução da titulação do medicamento, e a partir da análise apresentada pode-se verificar que a ordem crescente de custos dos cenários de titulação com o Selexipague é:

Cenário alternativo 1: em que o detentor do registro do medicamento financia e fornece a titulação aos usuários;

Cenário alternativo 3: em que a SES/SC financia a titulação utilizando as apresentações de diferentes concentrações, e

Cenário alternativo 2: em que a SES/SC financia a titulação e são utilizadas as apresentações de 200 mcg e 800 mcg para compor as doses, conforme sugerido pelo detentor do registro do medicamento.

Esta avaliação de impacto orçamentário complementar se justifica pois dos três cenários possíveis para a titulação do Selexipague, o Cenário 1 se apresenta mais vantajoso, pois o custo deste para o estado é zero. Porém, apresenta a fragilidade de que o detentor do registro do medicamento estará diretamente vinculado à parte da execução do Protocolo Estadual. Salienta-se que esta foi a mesma proposta apresentada e aceita pela CONITEC/MS quando da avaliação desta tecnologia.

Considerando o financiamento pela SES, além do Cenário 2 buscou-se uma alternativa de menor impacto financeiro que constitui o Cenário 3.

7 REVISÃO DE LITERATURA

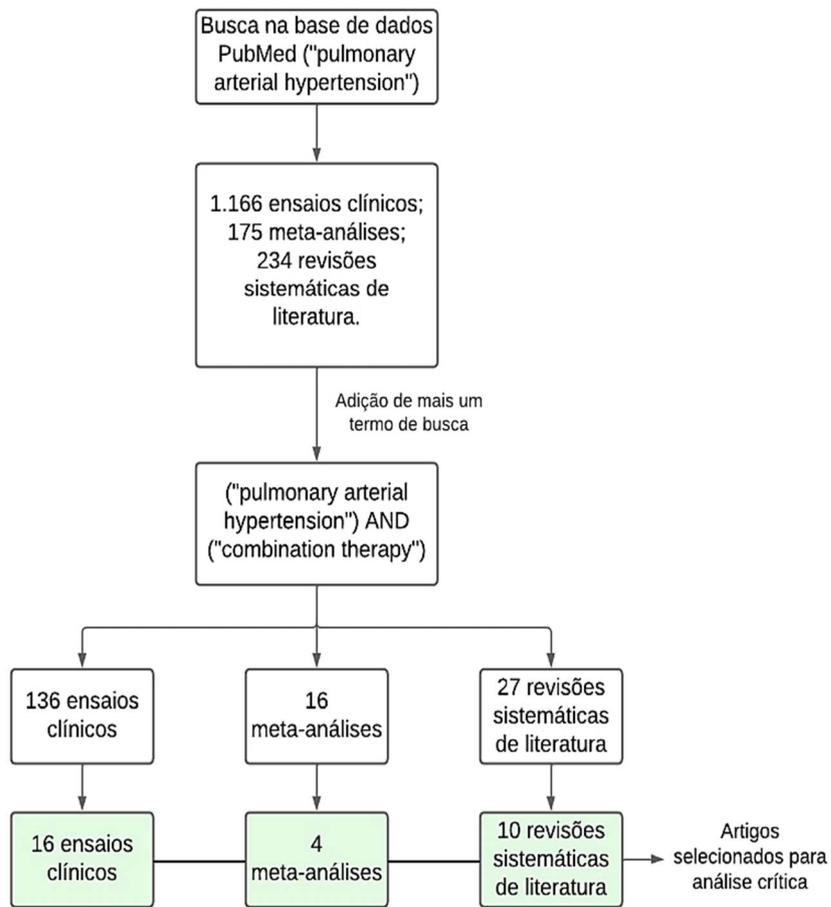
A revisão de literatura foi realizada para investigar as evidências descritas na literatura sobre terapia combinada entre os medicamentos já designados no PCDT de HAP¹⁷. Com relação a possibilidade de incorporação do Selexipague e Riociguate, realizou-se a leitura e análise crítica das revisões feitas pela CONITEC, não havendo revisão posterior à publicação dos relatórios^{21,48}.

Pergunta de Pesquisa: Quais os critérios podem ser utilizados para preconizar terapia combinada dos medicamentos previamente recomendados no PCDT, em pacientes com HAP grupo 1 “clássica” (sem comorbidades)?

A busca de literatura se iniciou com a seleção das referências citadas no documento enviado pela ACAPTI que abordou a terapia combinada. Após análise destas referências, recorremos a base de dados MEDLINE via PubMed, ressaltando-se a necessidade de sempre realizar a busca na base de dados MEDLINE, uma vez que há evidência empírica que essa base identifica cerca de 90% dos estudos de interesse⁴⁹. Realizamos a seguinte estratégia de busca: com o termo “*pulmonary arterial hypertension*” (Figura 3).

Foram localizados: 1.166-ensaios clínicos; 175-meta-análises; 234-revisões sistemáticas de literatura. Após, adicionamos o termo “*combination therapy*” e localizamos 136-ensaios clínicos; 16-meta-análises; 27-revisões sistemáticas de literatura. Os artigos resgatados na base foram publicados entre os anos de 1970 e 2021. A pesquisa nesta base de dados ocorreu entre os meses de outubro e novembro. Do quantitativo descrito na combinação dos dois termos, selecionamos 16 ensaios clínicos, 4 meta-análises e 10 revisões sistemáticas de literatura.

FIGURA 3 – Fluxograma da seleção de evidências



Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2021.

8 RECOMENDAÇÃO FINAL DO GT-PIT E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse documento apresenta uma avaliação crítica realizada pelo grupo GT-PIT a respeito da demanda apresentada pela ACAPTI, após avaliação de evidências científicas, levantamento de dados dos sistemas informatizados da SES/SC, troca de experiências e informações com os colaboradores especialistas.

Essas recomendações foram realizadas a partir da análise do documento elaborado pelo demandante (ACAPTI) para a solicitação de elaboração de um protocolo estadual complementar ao PCDT do Ministério da Saúde de HAP. O protocolo visa a disponibilização de terapia combinada com os medicamentos já disponibilizados pelo PCDT do Ministério da Saúde, além da incorporação do medicamento Selexipague para o tratamento da HP grupo 1 (HAP), e incorporação de Riociguate para tratamento de HP grupo 4 (HPTEC).

A avaliação foi fundamentada com base na revisão de literatura sobre a temática e apresentamos resumidamente as seguintes recomendações:

1. Incorporação do medicamento Selexipague para o tratamento da HP grupo 1 (HAP) para pacientes classe II e III;
2. A terapia combinada dupla poderá ser requerida para pacientes classe II, III e IV, sendo:
 - Ambrisentana + Sildenafil para CF II e III;
 - Bosentana + Sildenafil para CF II, III e IV.
3. A terapia tripla poderá ser solicitada para pacientes em CF II, III e IV, sendo:
 - Bosentana ou Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague para CF II, após falha terapêutica com uma das associações duplas citadas acima;
 - Bosentana ou Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta para CF III, após falha terapêutica com uma das associações duplas citadas acima;
 - Bosentana ou Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague para CF III, após falha terapêutica com a associação tripla de Bosentana ou Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta;
 - Bosentana + Sildenafil + Iloprosta para CF IV, após falha terapêutica com uma das associações duplas citadas acima.

A falha terapêutica é considerada como estratificação de risco intermediário ou alto após três meses do tratamento em questão.

Os exames solicitados para alteração da terapia dupla para a tripla CF II, III ou IV e para mudança da terapia tripla na CF III com Iloprosta para o Selexipague serão: BNP ou pró-

BNP, Teste de Caminhada de 6 minutos, Classe funcional e um Ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm².

QUADRO 6- Recomendações do GT-PIT.

Classe Funcional (HAP)	Terapia combinada dupla	Terapia Tripla Sequencial
II	Sildenafil + Ambrisentana; Bosentana + Sildenafil.	Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague; Bosentana + Sildenafil + Selexipague.
III	Sildenafil + Ambrisentana; Bosentana + Sildenafil.	Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta; Bosentana + Sildenafil + Iloprosta; Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague; Bosentana + Sildenafil + Selexipague.
IV	Bosentana + Sildenafil;	Bosentana + Sildenafil + Iloprosta

Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

Em relação ao medicamento Riociguate, recomendamos a não incorporação, com base nos estudos revisados, bem como nos dois relatórios da CONITEC, sobre este medicamento, visto que as evidências apresentadas não são robustas para respaldar o uso prolongado do mesmo.

O Relatório de Recomendação Preliminar foi enviado para avaliação da Diretora da DIAF/SES/SC e do Secretário de Estado da Saúde em exercício. Após aprovação do Secretário de Estado da Saúde, o documento seguiu para consulta pública à sociedade pelo período de 20 dias. As contribuições foram avaliadas e devidamente respondidas na análise das contribuições (Anexo I). Foram então realizados ajustes no Relatório de Recomendação Preliminar, dando origem ao Relatório de Recomendação Final.

Este Relatório de Recomendação Final seguirá para deliberação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da SES/SC, sendo aprovado passará por homologação do Secretário de Estado da Saúde.

Após esses trâmites, o GT-PIT, a partir do Relatório de Recomendação Final, redigirá o Protocolo Estadual para Tratamento de HP em Santa Catarina, bem como o Resumo de Protocolo e demais documentos pertinentes. O Protocolo Estadual será encaminhado pelo

Secretário de Estado da Saúde para publicação por meio de Portaria no Diário Oficial do Estado de Santa Catarina

Ressalta-se que o Protocolo Estadual em questão será elaborado complementarmente ao Protocolo do Ministério da Saúde, assim, caso os medicamentos englobados nele sejam incorporados pela CONITEC, o fornecimento dos mesmos passa a ser por meio do CEAF.

As revisões do Protocolo Estadual serão realizadas no tempo máximo de 2 anos e sempre que se fizer necessário.

Todos os documentos estarão disponíveis no sítio eletrônico da DIAF/SES/SC.

REFERÊNCIAS

1. Lai YC, et al. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res.* 2014;115(1):115-30.
2. Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1).
3. Dolgin M, et al. Criteria Committee. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.* 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
4. Hoeper MM, Humbert M, Souza R., Idrees M., Kawut SM., Sliwa-Hahnle K, et.al. Global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2016 4(4), 306–322.
5. Machado MP, Baños-Alvarez IM, Alvarez-Barrios MDA, Prevalence of pulmonary arterial hypertension in the colombian caribbean. *Pulmonary Circulation,* 204589401984764. doi:10.1177/2045894019847643. 2019. 2019.
6. Delcroix, MKK, Fedullo, P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Annals of the American Thoracic Society.* 2016; 13(3): 206- 2016.
7. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom Interference Severity and Health-Related Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(1):25-32.
8. Galie N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75.
9. Kovacs G, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:11-9.
10. Fernandes CJCS, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, Correa RA, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2020;46(4).
11. Hoeper MM, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* [Internet]. 2017 ago;50(2):1700740.
12. Farber HW, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest.* 2015;148(4):1043-54.

13. Leuchte HH, et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:20-9.
14. Boucly A, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50(2).
15. Hoeper MM, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013;168:871–880.
16. Hoeper MM, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(3).
17. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hipertensão arterial pulmonar.* Brasília (DF). 2014.
18. Galiè N, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med.* 2015;373:834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687
19. Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18.
20. McLaughlin VV, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: Results of the grifphon study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(10_Supplement):A1538-A.
21. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Relatório de Recomendação Conitec: selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá, 2021.* [acessado 2021 nov 24]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_Selexipague_HAP_CP_51.pdf
22. Lajoie AC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine.* 2016;4(4):291-305.
23. Klinger JR, et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2019;155:565–86.
24. Simonneau G et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.*, 2012; 40(4):874-80.
25. Sibton O, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med,* 2015; 373:2522-2533.
26. Vizza CD, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17: 239

27. McLaughlin, VV, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 405–413
28. Mohammed, S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate sildenafil, ambrisentan combination therapy in pulmonary hypertension, particularly of Eisenmenger syndrome. *Indian Heart Journal*. 2021; 73: 633-636.
29. Burgess G, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(1): 43-50.
30. Paul GA, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension, *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2005; 60: 107–112
31. Grünig, E. et al. Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration*, 2017;94(1): 26-37.
32. Hakamata, K, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci*. 2016; 9, 29–35.
33. Verlinden, NJ.; Benza, RL.; Raina, A. Safety and efficacy of transitioning from the combination of bosentan and sildenafil to alternative therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 2020; 10(4).
34. McLaughlin, R.J. Oudiz, A. Frost, V.F. Tapson, S. Murali, R.N. Channick, et al., Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension, *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174: 1257–1263.
35. Hoeper, H. Leuchte, M. Halank, H. Wilkens, F.J. Meyer, H.J. Seyfarth, et al., Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J*. 2006; 28: 691–694.
36. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369 (4):319-29.
37. CHEST-1. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369(4): 319-29.
38. CHEST-2. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4 (5) :372-80.
39. Lau EM, Tamura Y, McGoon MD, Sitbon O. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. *Eur Respir J*. 2015;46(4):879-82.
40. Brasil. Secretaria estadual de saúde de Goiás. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Complementares de Diagnóstico e Tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar

- no Estado de Goiás; 2021. [acessado em 2021 nov 25]. Disponível em: http://repositorio.saude.go.gov.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/73/Portaria_1128_sel_exipague_PCDT_HAP.pdf?sequence=1&isAllowed=y
41. Brasil. *Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990*. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília: Presidência da República; 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm, e o Decreto 7508/11, de 28 de junho de 2011 que dispõe sobre a organização do SUS. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm Acesso em 30/11/2021.
 42. Brasil. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [acessado 2021 nov 30]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc000203102017comp.html>.
 43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
 44. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott, CG, Farber HW, et al. The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest*. 2011; 139(1):128–137.
 45. Humbert M., Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M., Habib G, Gressin, V, Simonneau G. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006; 173(9):1023–1030.
 46. McGoon MD, Miller, DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review*. 2012; 21(123):8–18.
 - 47 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Cidades e Estados*: Santa Catarina. [acessado em 2021 nov 20]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sc.html>.
 48. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. [acessado em 2021 dez 8]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguat_HPTEC_519_2020.pdf
 49. Marshall IJ, et al. Rapid reviews may produce different results to systematic reviews: a meta-epidemiological study. *J. Clin. Epidemiol.* 2019; 109: 30-41.

ANEXO A - ANÁLISE DAS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública DIAF/SES/SC nº 01/2022 foi realizada entre os dias 10/02/2022 e 01/03/2022. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado por meio de formulário próprio, acessado via site da SES (<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/assistenciafarmaceutica/grupo-de-trabalho-para-producao-de-informacoes-tecnicas-gt-pit/consultas-publicas-1>).

O formulário de contribuições foi composto por quatro partes, sendo a primeira sobre identificação do participante, a segunda sobre posicionamento do participante, a terceira acerca das contribuições científicas e a quarta a respeito de experiências práticas. Foram recebidas 63 contribuições, das quais foram consideradas 61 que preencheram minimamente o formulário.

As respostas recebidas sobre o **Posicionamento do participante**, que podem ser lidas no **Anexo II**, se referem à pergunta: 1. Qual o seu posicionamento em relação à recomendação inicial do GT-PIT?

A etapa de **Contribuições científicas** (Quadro 8) foi formada a partir das seguintes perguntas: 1. Deseja realizar alguma contribuição relacionada às evidências clínicas? 2. Deseja realizar alguma contribuição relacionada à terapia medicamentosa? 3. Deseja realizar alguma contribuição relacionada ao impacto orçamentário? 4. Deseja realizar alguma outra contribuição? 5. Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is)? 6. Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?

A última etapa se refere às **Experiências Práticas** (Quadro 9) e sobre isso realizou-se os seguintes questionamentos: 1. Você já teve alguma experiência com o(s) medicamento(s) ou produto(s) em avaliação? Com qual(is) medicamento(s) ou produto(s) em avaliação você já teve experiência? 2. Descreva os efeitos positivos (especifique os efeitos positivos de cada medicamento ou produto que você utilizou). 3. Descreva os efeitos negativos (especifique os efeitos negativos de cada medicamento ou produto que você utilizou). 4. Você já teve alguma experiência com outro(s) medicamento(s) ou produto(s) para esta doença (neste campo considerar medicamento ou produto para esta doença)?

Visando preservar o anonimato dos participantes, neste relatório categorizamos os mesmos em profissionais (médicos e outros profissionais da saúde), indústrias (laboratórios farmacêuticos), hospital, associação de pacientes e entidade profissional. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da SES, podendo ser acessado através do link previamente citado.

De acordo com as respostas fornecidas às perguntas formuladas pelo GT-PIT para a Consulta Pública, as mesmas foram categorizadas e serão comentadas abaixo.

A) Incorporação do medicamento Riociguate para pacientes com HPTEC:

Em relação a este medicamento, 15 contribuições solicitaram este item. O GT-PIT não foi favorável à incorporação devido à falta de estudos a longo prazo que evidenciem a segurança e eficácia do medicamento, sendo corroborado pelos relatórios emitidos pela CONITEC em 2020 e 2021. O primeiro estudo apresentado foi o CHEST-1¹, o qual evidenciou a segurança e eficácia do Riociguate para pacientes com HPTEC, porém, realizou-se em apenas dezesseis semanas, considerado tempo curto para avaliar a progressão de doenças crônicas. Sobre o estudo CHEST-2², multicêntrico e aberto, é importante destacar que pelo menos 10% dos 237 participantes foram tratados concomitantemente com antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides em dois anos, destacados pelos avaliadores da CONITEC como um importante fator de confusão para a análise dos desfechos de segurança.

Durante a consulta pública foram sugeridos dois estudos que retratam o uso de Riociguate a longo prazo. O estudo EXPERT - The EXPosurE Registry RiociguaT in patients with pulmonary hypertension³ é um estudo de coorte internacional, multicêntrico, prospectivo, não controlado e não intervencionista, não se enquadrando como um estudo observacional analítico, e assim não possuindo grau de evidência suficiente para fundamentar a decisão de incorporação do medicamento. Já o estudo “Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study”⁴ é observacional não analítico (sem grupo controle para HPTEC), não apresentando critérios suficientes para a avaliação de tecnologia em saúde.

B) Incorporação do medicamento Tadalafila para paciente com HAP (classes funcionais II, III e IV) e sua associação com Ambrisentana:

Foram recebidas 15 contribuições que solicitaram a incorporação do medicamento Tadalafila e 7 contribuições que solicitaram a sua associação com Ambrisentana. Em relação a este medicamento, o demandante não solicitou a incorporação do mesmo. Por este motivo não foi incorporado na recomendação final do GT-PIT, mesmo que estudos clínicos randomizados e controlados citados no Relatório de Recomendação apontem sua maior eficácia e segurança, sendo seu uso recomendado tanto em terapia dupla inicial com Ambrisentana⁵ como seu uso em terapia dupla sequencial⁶.

C) Incorporação da terapia dupla de Bosentana + Sildenafil para pacientes com HAP (classes funcionais II, III e IV):

Foram recebidas 8 contribuições que solicitaram a incorporação da terapia dupla de Bosentana + Sildenafil. De acordo com o Relatório de Recomendação Preliminar elaborado pelo GT-PIT, a não incorporação desta associação deve-se à existência da interação medicamentosa destes dois fármacos, evidenciada em estudos clínicos controlados⁷ ou não^{8,9,10,11}, que gera o aumento da concentração plasmática de Bosentana, e a redução da concentração de Sildenafil. No entanto, após a análise criteriosa dos documentos enviados e das contribuições de cunho clínico realizadas na consulta pública, foi possível verificar que a interação não afeta a segurança da associação, mas apenas interfere na eficácia dos medicamentos¹². Assim, tendo em vista as contribuições, e baseando-se nos resultados de melhora clínica no tempo de caminhada de 6 minutos publicados no estudo COMPASS-2¹², sugerimos a incorporação de Bosentana + Sildenafil para terapia dupla para as classes II, III e IV.

O artigo enviado durante a contribuição pública “Efficacy and safety of endothelin receptor antagonists combined with phosphodiesterase 5 inhibitor in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis”¹³, mesmo enquadrando-se nos parâmetros de qualidade de evidências científicas, não está disponível na íntegra, por se tratar de um artigo na língua chinesa, não atendendo os critérios estipulados para a análise das contribuições.

D) Incorporação de terapia tripla para classe funcional IV de pacientes com HAP:

Foram contabilizadas 6 contribuições que solicitaram a incorporação de uma terapia tripla para classe IV. Apesar de ser uma solicitação do demandante, o GT-PIT não incorporou inicialmente esta solicitação devido à não recomendação da associação dupla de Bosentana + Sildenafil e pela não aprovação da ANVISA do uso do medicamento Ambrisentana para pacientes com HAP pertencentes a classe IV. Analisando as contribuições de cunho clínico realizadas na consulta pública e documentos enviados, sugerimos a incorporação da terapia tripla sequencial de Bosentana + Sildenafil + Iloprostá para a classe funcional IV.

E) Incorporação de Selexipague na terapia tripla para classe funcional II de pacientes com HAP:

Esta incorporação foi solicitada em 5 contribuições. A partir da revisão dos estudos enviados nas contribuições^{14,15} e da utilização do medicamento para portadores de HAP CF II

e III, alteramos a recomendação da terapia tripla com o Selexipague, para abranger também pacientes em CF II, tendo em vista a apresentação dos desfechos positivos para ambas as classes funcionais (II e III).

F) Utilização do medicamento Selexipague sem utilização do medicamento Iloprosta previamente:

Esta demanda foi solicitada em 2 contribuições. A Política Nacional de Medicamentos (Portaria nº 3.916, DE 30/10/1998) prevê a promoção do Uso racional de Medicamentos, definido como o “processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade.”. Sabendo-se que inexistem estudos comparativos entre o Selexipague e o Iloprosta¹⁶, que ambos demonstraram eficácia em estudos específicos para cada medicamento e que o Iloprosta é um medicamento com custo muito inferior ao do Selexipague, mantém-se a decisão do uso sequencial ao Iloprosta para a CF III.

Para a CF II, não recomendamos o uso da terapia tripla com o Iloprosta devido à não aprovação pela ANVISA.

G) Incorporação do medicamento Ambrisentana para classe funcional IV de pacientes com HAP:

Foram recebidas 2 contribuições que solicitaram a incorporação, mas devido à não aprovação da ANVISA do uso do medicamento Ambrisentana para pacientes com HAP pertencentes a classe IV, o GT-PIT mantém sua recomendação preliminar.

H) Incorporação do medicamento Iloprosta para classe IV de pacientes com HAP na terapia tripla sequencial:

Foram analisadas 2 contribuições que solicitaram a incorporação de uma terapia tripla com o medicamento Iloprosta para classe IV. Apesar de ser uma solicitação do demandante, o GT-PIT não incorporou inicialmente esta solicitação devido a não permissão da associação dupla de Bosentana + Sildenafil e pela não aprovação da ANVISA do uso do medicamento Ambrisentana para pacientes com HAP pertencentes a classe IV. Analisando as contribuições de cunho clínico realizadas na consulta pública e documentos enviados, sugerimos a incorporação da terapia tripla sequencial de Bosentana + Sildenafil + Iloprosta para a classe funcional IV.

Os artigos enviados através da consulta pública: “Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry”¹⁷ e “Efficacy and safety of inhaled iloprost in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension - Insights from the IBUKI and AIR studies”¹⁸ são estudos clínicos não controlados, não possuindo grau de evidência suficiente para fundamentar a decisão de incorporação do medicamento.

I) Incorporação do medicamento Selexipague para a classe funcional IV em pacientes com HAP na terapia tripla sequencial:

Somente uma contribuição solicitou esta incorporação. Conforme a bula do Selexipague, o medicamento é indicado pela ANVISA somente para a CF II e III.

J) Solicitação de terapia dupla para classe funcional I de pacientes com HAP:

Somente uma contribuição solicitou esta incorporação. Atualmente não existem evidências científicas suficientes para comprovar o uso de terapia dupla com os medicamentos abordados no relatório para CF I^{12,19}.

K) Aspectos clínicos sobre a pressão arterial e ecocardiograma:

Na página 9 do Relatório de Recomendação Preliminar a definição de hipertensão pulmonar fica estabelecida como 20 mmHg e após, nas conclusões na página 32, foi colocado como 25 mmHg, devido a um erro de digitação. Informamos que o valor correto é 20 mmHg. O erro será corrigido no Relatório de Recomendação Final.

A sugestão de alteração do critério clínico de avaliação da progressão com teste de caminhada, da classe funcional e realização de ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm² e, se possível, BNP/PróBNP, não será acatada, pois após confirmação do Pneumologista colaborador, concluiu-se que o Cateterismo é um procedimento imprescindível para a identificação dos parâmetros necessários para o diagnóstico e estratificação de risco.

Quanto à solicitação da utilização dos demais parâmetros de estratificação de risco para definição do escalonamento do tratamento, destacamos que o uso de estratificação de risco multiparamétrica é um instrumento de avaliação clínica. Assim fica a critério médico a realização da avaliação do risco (baixo, intermediário ou alto).

Ressalta-se que a classe funcional é o instrumento utilizado pela ANVISA para a indicação do medicamento, não sendo atrelados a ela os demais parâmetros que compõem a

estratificação de risco. Sendo assim, a Classe Funcional será o parâmetro considerado no Protocolo Estadual.

L) Organização do Fluxo:

O fluxo estabelecido no Relatório de Recomendação Preliminar é apenas para o acesso aos medicamentos. O mesmo é amplamente utilizado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e é descentralizado, visando dispensar o medicamento o mais próximo possível da residência dos usuários. O fluxo não se relaciona à assistência clínica do paciente.

M) Avaliação do Impacto Orçamentário:

Foi alterada a Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO) de HAP, em que foram acatados todos os critérios estabelecidos pelo demandante.

Houve uma falha na digitação do Relatório de Recomendação Preliminar, na página 44, linha 11, onde se lê “160” deveria ser escrito “106”, valor que se refere à população de HPTEC, conforme o cálculo utilizado anteriormente. No entanto, o cálculo da população elegível para o Riociguate precisou de ajustes e foi corrigido: apresentado no Relatório de Recomendação Preliminar (item 6.3, página 41), que considerou apenas a soma de 35% (recorrentes/persistentes) e 37,1% (inoperáveis), em vez de aplicar o percentual de recorrentes/persistentes sobre a população operável. Após a correção, a população de HPTEC foi definida em 87 pessoas.

Seguem abaixo os resultados obtidos a partir das alterações realizadas após a consulta pública:

Tabela 4 – Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP de cada uma das associações propostas pela ACAPTI e pelo GT-PIT.

HAP - ASSOCIAÇÕES					
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Crescimento populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Taxa de Difusão	50%	55%	60%	65%	70%
REFERÊNCIA 1: Ambrisentana + Sildenafil	162.306,64	164.092,01	165.831,39	167.522,87	169.131,09
Alternativo 1: Ambrisentana + Sildenafil	540.446,75	578.032,06	615.587,47	653.112,96	690.471,76

Incremental 1	-378.140,11	-413.940,05	-449.756,08	-485.590,09	-521.340,67
REFERÊNCIA 2: Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta	449.612,00	454.557,73	459.376,04	464.061,68	468.516,67
Alternativo 2: Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta	1.289.060,15	1.388.108,01	1.488.589,77	1.590.416,03	1.693.158,43
Incremental 2	-839.448,15	-933.550,28	-1.029.213,72	-1.126.354,35	-1.224.641,76
REFERÊNCIA 3: Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague	553.922,14	560.015,28	565.951,44	571.724,15	577.212,70
Alternativo 3: Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague	7.764.004,77	8.578.348,23	9.405.944,84	10.246.065,59	11.095.752,05
Incremental 3	-7.210.082,63	-8.018.332,95	-8.839.993,40	-9.674.341,44	-10.518.539,35
REFERÊNCIA 4: Bosentana + Sildenafil	186.224,03	188.272,49	190.268,18	192.208,91	194.054,12
Alternativo 4: Bosentana + Sildenafil	615.182,54	665.317,25	716.197,01	767.776,66	819.846,80
Incremental 4	-428.958,51	-477.044,76	-525.928,83	-575.567,75	-625.792,68
REFERÊNCIA 5: Bosentana + Sildenafil + Selexipague	577.836,69	584.192,89	590.385,34	596.407,27	602.132,78
Alternativo 5: Bosentana + Sildenafil + Selexipague	7.775.962,09	8.589.228,15	9.415.718,40	10.254.704,68	11.103.228,08
Incremental 5	-7.198.125,40	-8.005.035,26	-8.825.333,06	-9.658.297,41	-10.501.095,30
REFERÊNCIA 6: Bosentana + Sildenafil + Iloprosta	473.526,35	478.735,14	483.809,74	488.744,60	493.436,54
Alternativo 6: Bosentana + Sildenafil + Iloprosta	1.049.115,61	1.118.847,95	1.189.516,65	1.261.058,49	1.333.143,73
Incremental 6	-575.589,26	-640.112,81	-705.706,92	-772.313,89	-839.707,19

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

Tabela 5 – Avaliação do Impacto Orçamentário para HAP dos cenários gerais propostos pela ACAPTI e pelo GT-PIT.

HAP - GERAL					
Crescimento Populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de difusão	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Referência: Demanda Judiciais/SC	1.004.564,76	1.015.614,96	1.026.380,48	1.036.849,56	1.046.803,32
CENÁRIO GT-PIT e ACAPTI	1.843.019,50	1.948.060,49	2.054.321,53	2.161.870,99	2.269.995,85
Incremental 4	-838.454,74	-932.445,53	-1.027.941,05	-1.125.021,43	-1.223.192,53

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

Tabela 6 – Avaliação do Impacto Orçamentário de HPTEC dos cenários propostos pela ACAPTI.

AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA HPTEC					
Crescimento Populacional	1,14%	1,10%	1,06%	1,02%	0,96%
Ano	2022	2023	2024	2025	2026
Taxa de difusão	50%	55%	60%	65%	70%
Cenário Referência: Demanda Judiciais/SC	3.760.000,06	3.801.360,06	3.841.654,48	3.880.839,35	3.918.095,41
Alternativo - ACAPTI	9.090.488,08	9.729.395,79	10.377.152,19	11.033.179,13	11.694.559,35
Incremental 4	-5.330.488,02	-5.928.035,73	-6.535.497,72	-7.152.339,77	-7.776.463,94

Fonte: Elaborada pelo GT-PIT, 2022.

Após a revisão dos documentos enviados para a Consulta Pública, o GT-PIT alterou seu posicionamento para:

- Recomendar o uso do Selexipague para CF II;
- Recomendar o uso de Bosentana e Sildenafil como dupla associação para CF II, III e IV;
- Recomendar o uso de Bosentana, Sildenafil e Selexipague para tripla associação para CF II e III;
- Recomendar o uso de Bosentana, Sildenafil e Iloprosta para tripla associação para CF III e IV;
- Alterar o cálculo da população de HPTEC na Avaliação de Impacto Orçamentário.

O quadro abaixo representa as alternativas terapêuticas incorporadas para pacientes correspondentes a cada uma das Classes Funcionais (NYHA) abordadas no Protocolo Estadual.

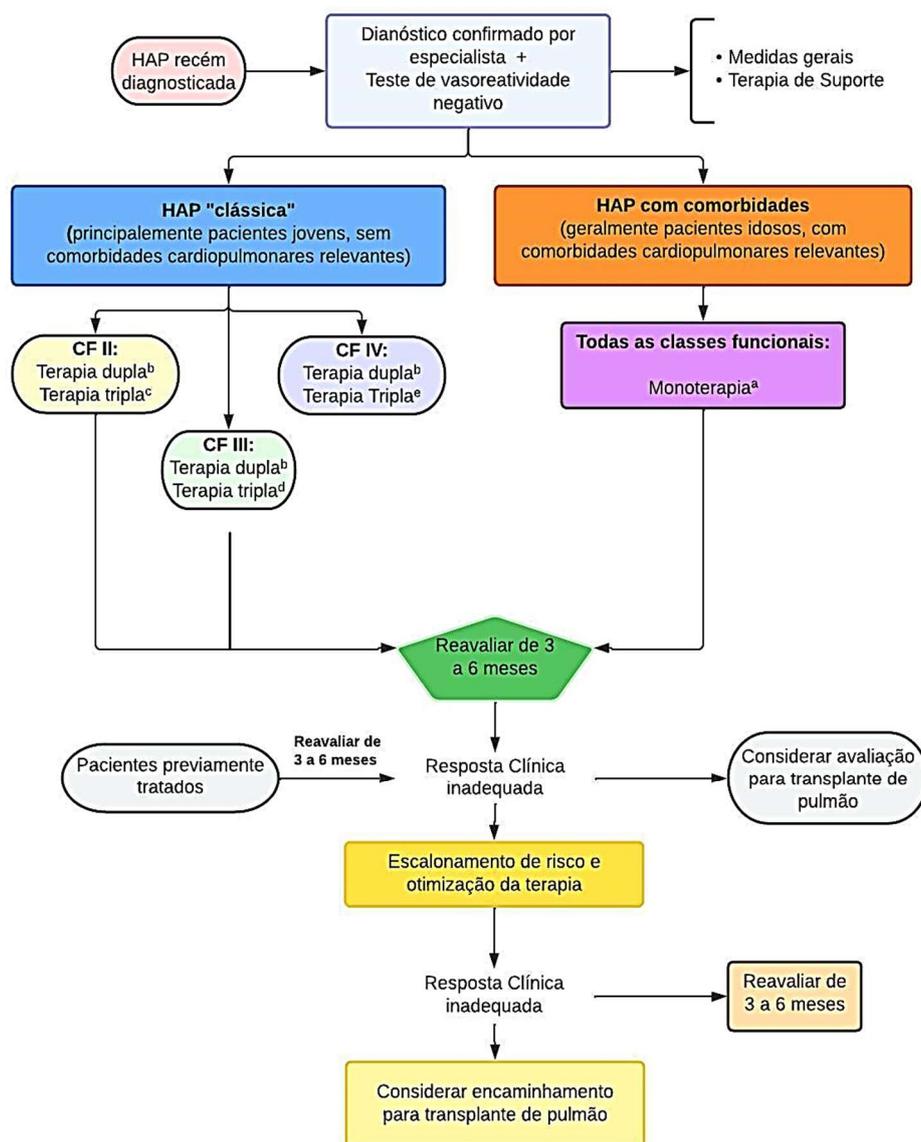
Quadro 6 – Recomendações do GT-PIT.

Classe Funcional (Pacientes HAP)	Terapia combinada dupla	Terapia Tripla Sequencial
II	Sildenafil + Ambrisentana; Bosentana + Sildenafil.	Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague; Bosentana + Sildenafil + Selexipague.
III	Sildenafil + Ambrisentana; Bosentana + Sildenafil.	Ambrisentana + Sildenafil + Iloprosta; Bosentana + Sildenafil + Iloprosta; Ambrisentana + Sildenafil + Selexipague; Bosentana + Sildenafil + Selexipague.
IV	Bosentana + Sildenafil.	Bosentana + Sildenafil + Iloprosta.

Fonte: Elaborado pelo GT-PIT, 2022.

Ficam mantidas as demais recomendações do Relatório Preliminar. O fluxograma a seguir representa o algoritmo de tratamento proposto, incluindo as alterações realizadas após a análise da consulta pública.

Figura 2 – Algoritmo de tratamento para pacientes com HP grupo 1 (HAP)



Fonte: Adaptado de Hoeper MM, et al. 2018

a. Recomendações de monoterapia (não fornecida pelo Protocolo Estadual):

- Pacientes já tratados por longo período (5 a 10 anos) com monoterapia e perfil de baixo risco;
- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) com mais de 75 anos e fatores de risco para ICFEp (HAS, DM, doença coronariana, fibrilação atrial, obesidade);
- Pacientes com diagnóstico ou alta suspeita de doença veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar);
- Pacientes com HP grupo 1 (HAP) associada ao HIV, a hipertensão portal ou a cardiopatia congênita não corrigida;
- Pacientes com doença leve (CF I, RVP 3-4WU, PAPm < 30 mmHg, VD normal no ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm²) - contraindicação para terapia combinada.

b. Recomendações de terapia dupla para CF II, III e IV:

(Ambrisentana ou Bosentana) e Sildenafil.

c. Recomendações de terapia tripla para CF II:

(Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E Selexipague.

d. Recomendações de terapia tripla para CF III:

(Ambrisentana ou Bosentana) E Sildenafil E (Selexipague ou Iloprosta).

e. Recomendações de terapia tripla para CF IV:

Bosentana E Sildenafil E Iloprosta.

- A Ambrisentana possui registro na ANVISA apenas para uso de pacientes em CF II e III. Por isso não recomendamos a terapia com Ambrisentana para pacientes em CF IV em nenhuma das combinações.
- Recomendamos: Sildenafil + Ambrisentana + Selexipague para HP grupo 1 (HAP) na CF III, de forma sequencial, para pacientes que não alcançaram resposta satisfatória com terapia tripla sequencial com Iloprosta.
- Este protocolo abrange o fornecimento de terapias medicamentosas para HP Grupo 1 CF II, III e IV.

Ficam mantidas as demais recomendações do Relatório de Recomendação Preliminar.

REFERÊNCIAS

1. CHEST-1. Ghofrani, H.A., et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369(4): 319-29.
2. CHEST-2. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016; 4 (5) :372-80.
3. Ghofrani HA, Sanchez MA, Humbert M, Pittrow D, Simonneau G, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D, Snijder RJ. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respiratory Medicine*. 2021;178 (1):106-220.
4. Yang S, Yang Y, Zhang Y, Kuang T, Gong J, Li J, Li Y, Wang J, Guo X, Miao R. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Research*. 2021; 7(3); 1-10.
5. Galiè N, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension, *N Engl J Med* 2015;373:834-44.

6. Zhuang Y, et al. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Hypertens Res.* 2014; 37(6):507-512.
7. Burgess G, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 43-50.
8. Paul GA, et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60: 107–112.
9. Grünig, E. et al. Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration*, 2017; 94(1): 26-37.
10. Hakamata, K, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Sildenafil-Bosentan and Sildenafil-Ambrisentan Combination Therapies for Pulmonary Hypertension. *Clin Transl Sci* 2016; 9, 29–35.
11. Verlinden, NJ.; Benza, RL.; Raina, A. Safety and efficacy of transitioning from the combination of bosentan and sildenafil to alternative therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 2020; 10(4).
12. McLaughlin, VV, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413.
13. Fu WH, et al. Efficacy and safety of endothelin receptor antagonists combined with phosphodiesterase 5 inhibitor in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2022;45(2):158-170.
14. Sibton O, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015; 373:2522-2533.
15. Simonneau G et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.*, 2012; 40(4):874-80.
16. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Relatório de Recomendação Conitec: Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprost, 2021. [acessado 2021 nov 24]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_Selexipague_HAP_CP_51.pdf
17. Del Pozo R, et al. Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry *Int J Cardiol* 2019 Jan 15;275:158-164.
18. Saji T, et al. Efficacy and safety of inhaled iloprost in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension - Insights from the IBUKI and AIR studies. *Circ J* 2016; 80(4): 835-42.

19. Hoeper MM, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:37-45.
1-73

ANEXO B – CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

QUADRO 7 – Posicionamento do participante

Data	Contribuiu como	Resposta à pergunta
14/02/2022 13:58:43	Outros	Discordo! Precisamos de tratamento para HPTEC, portanto o riociguate deve ser considerado e precisamos que a terapia tripla seja condizente aos protocolos internacionais, utilizando todos os tratamentos já aprovados para HAP dentro das diferentes estratégias.
21/02/2022 14:12:52	Outros	Gostaria de ter a incorporação de todos os produtos mais atuais. Pacientes já sofrem significativamente com a doença, temos que pensar estratégias para melhorar a qualidade de vida.
21/02/2022 14:21:54	Outros	Discordo da recomendação
21/02/2022 14:23:34	Outros	Discordo com a recomendação
21/02/2022 14:28:09	Profissional	Não aprovo a recomendação do esquema de tratamento. Ela limita as possibilidades de tratamento para os pacientes
21/02/2022 14:43:51	Profissional	Discordo da recomendação técnica de não incluir novos tratamento disponíveis no PCDT, esse tratamentos são importantes para os pacientes que precisam dos melhores tratamentos e que hoje só são viabilizados via ações judiciais, impactando diretamente na vida desses pacientes.
21/02/2022 14:56:04	Outros	Discordo.
22/02/2022 14:55:42	Outros	Eu acho um absurdo este posicionamento, discordo totalmente
22/02/2022 15:14:53	Outros	Apenas com relação à terapia tripla para HAP III, concordo. Discordo das demais.
22/02/2022 15:58:37	Outros	Precisamos de mais medicação

22/02/2022 17:10:55	Outros	Discordo
22/02/2022 17:23:09	Outros	Discordo com a decisão
22/02/2022 21:06:55	Outros	Discordo. Não faz sentido.
22/02/2022 21:18:35	Outros	Não concordo
23/02/2022 14:17:55	Outros	Incluir também o tratamento combinado de sildenafil + tadalafila
23/02/2022 15:06:11	Profissional	Favorável, com ressalvas
23/02/2022 18:01:55	Outros	Contra ao corte de medicação se já está difícil com os remédios, imagina se cortarem
23/02/2022 20:49:01	Profissional	Sou a favor da disponibilidade do produto na rede pública
24/02/2022 16:47:39	Outros	Concordo
24/02/2022 16:49:32	Outros	Contrário
24/02/2022 16:49:59	Outros	Discordo
24/02/2022 16:54:36	Outros	Riocioguate apresenta evidências científicas
24/02/2022 17:23:37	Profissional	Discordo da recomendação, e, como tenho familiares que moram em SC, acho importante me manifestar. Como mestre e doutora em hipertensão pulmonar, vejo que o fluxograma proposto incorreto. Não se justifica tratar um paciente em classe funcional IV somente com terapia dupla. Não se justifica limitar a combinação de sildenafil e bosentana. Não se justifica limitar a utilização de iloprostá em terapia tripla. O documento submetido pela ACAPTI

		<p>está totalmente em conformidade com as recomendações mundiais de tratamento da hipertensão pulmonar, então fica difícil de entender por que o grupo de trabalho da SES fez alterações tão divergentes.</p> <p>Com relação ao posicionamento sobre HPTEC, o riociguate é o único tratamento aprovado para a doença e os pacientes precisam de acesso ao tratamento adequado para poderem viver. Isso é fundamental! Hoje, muitos pacientes morrem sem acesso ao tratamento adequado.</p> <p>Por favor, escutem os especialistas. Escutem os médicos. Analisem o documento submetido pela ACAPTI e comparem com as recomendações mundiais para o tratamento da HAP e HPTEC. Estão muito semelhantes. Olhem o exemplo de goiás, que aprovou um PCDT exemplar para o tratamento da hipertensão pulmonar. A vida dos pacientes depende disso!</p>
24/02/2022 19:29:00	Profissional	Sou contra ao posicionamento do GT-PIT, um medicamento único com evidências para tratar a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não foi incluída na recomendação, deixando os pacientes com menos opções de terapia específica e terapia para casos não cirúrgicos.
24/02/2022 21:10:46	Outros	Eu discordo
25/02/2022 08:11:59	Profissional	Não concordo
25/02/2022 08:38:54	Outros	Discordo com a recomendação.
25/02/2022 09:18:09	Profissional	Favorável à recomendação inicial do GT-PIT
25/02/2022 14:24:59	Indústria	A (XXX) mostra-se contrária à recomendação preliminar da secretaria de saúde do estado de santa catarina de não incorporação do medicamento, objeto de sua patente, riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico; doença rara e atualmente sem alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Com relação ao protocolo elaborado para a hipertensão arterial pulmonar, a bayer vem por meio desta apresentar considerações sobre as informações apresentadas e prestar apoio quanto às evidências científicas presentes no relatório de recomendação desta avaliação e demais esclarecimentos. Considerando complexidade do tema, a bayer elaborou um documento oficial que será anexado neste formulário.
25/02/2022 15:39:30	Outros	Discordo com a recomendação.

25/02/2022 21:06:59	Outros	Sou contrário a recomendação GT-PIT, pois não atende a solicitação do demandante.
26/02/2022 08:13:18	Outros	Contrário
26/02/2022 11:25:08	Indústria	Para posicionamento completo, assim como referências, favor analisar o documento em PDF anexado a esta contribuição. A oferta de terapia tripla sequencial com sildenafil + ambrisentana + selexipague proposta para pacientes CFIII na decisão da GT-PIT representa um avanço clínico no tratamento da HAP com uma terapia que possibilita: fornece uma opção terapêutica com maior benefício clínico, superioridade em qualidade de vida e comodidade posológica para uma população com uma doença grave e fatal, além de aumentar a eficiência do investimento público, uma vez que selexipague possui desfechos mais relacionados com o prognóstico dos pacientes. Ressalta-se também a importância de que a terapia seja disponibilizada em estratégia sequencial como escalonamento da terapia dupla, e não apenas como alternativa para pacientes já em tratamento com iloprostá
27/02/2022 14:35:25	Profissional	Discordo de vários pontos
28/02/2022 09:57:11	Profissional	Temos pontos positivos como possibilidade de terapia dupla combinada, mas muitas considerações a serem feitas que necessitam de ajustes, sendo a principal a falta de possibilidade de tripla terapia nos pacientes em classe funcional IV, a impossibilidade de combinação de bosentana com sildenafil e a não padronização do riociguat nos pacientes com TEP crônico
28/02/2022 10:15:33	Associação de Paciente	Precisa de correções
28/02/2022 14:22:20	Representante e de associação	Como representante legal (XXX) discordo em partes à recomendação inicial do GT-PIT. Acompanho DIARIAMENTE pacientes ainda não diagnosticados, pacientes recém diagnosticados muitas vezes em estágio já avançado da doença, pois nunca tiveram um diagnóstico correto, pacientes diagnosticados há vários anos, pacientes que têm piora no seu quadro clínico e precisam de mais uma droga para seu tratamento. Acompanho também pacientes que enfrentam dificuldades de acesso a centros de referência no estado perto de suas cidades, tendo que levar horas até chegar a um único centro estadual, sabendo que estamos falando de pacientes GRAVES, que muitas vezes precisam se deslocar até a consulta com um cilindro de oxigênio. Estamos falando de pacientes com dificuldades de caminhar poucos metros, pacientes que têm FALTA DE AR CONSTANTEMENTE. Já não bastasse muitas vezes um diagnóstico tardio por falta de profissionais especializados e até por parte do

	<p>paciente em não procurar ajuda logo nos primeiros sintomas, o paciente terá que se deparar com a dificuldade no acesso ao seu tratamento. Atuo na (XXX) desde 2015, quando iniciamos com um grupo de apoio em Joinville com apenas 2 pacientes. Hoje, auxilho pacientes de mais de 30 cidades no estado. Blumenau conta hoje com o maior grupo de apoio no estado, com mais de 40 pacientes.</p> <p>Viver diariamente com eles mostra o quanto a doença é debilitante e o quanto é difícil a luta por medicamentos. Em situações de judicialização, quando não preenchem os critérios sociais na defensoria pública, enfrentam falta de condições financeiras para pagar um advogado.</p> <p>Muitos pacientes em SC fazem uso da combinação tadalafila + ambrisentana e têm tido ótimos resultados nos tratamentos. Acompanho de perto pacientes recém diagnosticados, pacientes que não conseguiam mais andar e deitar, devido à falta de ar, e em pouco tempo, após o uso das medicações, conseguimos colocá-los de pé. Infelizmente, o paciente, para ter acesso ao medicamento tadalafila, precisa comprá-lo.</p> <p>Sabemos que terapia dupla não é suficiente para um paciente com hipertensão arterial pulmonar em estágio avançado. Estamos falando de uma doença rara, grave, altamente debilitante, PROGRESSIVA, que afeta pacientes jovens e, se não tratada, leva a óbito em pouco tempo.</p> <p>A (XXX) tem lutado muito pela revisão do protocolo nacional da HAP e pela inclusão de novas terapias para os pacientes no Brasil, e SC está reduzindo a quantidade de medicamentos?</p> <p>Estão tirando a combinação sildenafil + bosentana, usada por muitos pacientes em todo o país?</p> <p>Estão tirando a terceira droga na classe funcional IV, quando o paciente tem uma piora? Qual objetivo? Enterrar o paciente mais cedo? Peço desculpas pela minha expressão, mas é dessa forma que os pacientes estão se sentindo quando tiveram acesso ao relatório de recomendação preliminar. Eles também têm voz!</p> <p>-Defendo tratamento triplo na classe funcional IV: sildenafil ou tadalafila + ambrisentana ou bosentana + iloprost ou selexipag.</p> <p>-Defendo a inclusão da tadalafila, que já é usada por vários pacientes no estado;</p> <p>-Defendo a não retirada da combinação bosentana + sildenafil;</p> <p>-A pedido dos pacientes do Vale Itajaí e Alto Vale, defendo a estadualização do ambulatório de hipertensão pulmonar do Hospital Santa Isabel, para que os pacientes possam ter acesso mais rápido ao seu tratamento e não precisando se deslocar até Florianópolis. Vamos descentralizar os serviços.</p> <p>-Defendo que seja solicitado exames menos invasivos no acréscimo de um novo medicamento e não somente o cateterismo direito.</p> <p>Riociguat.</p> <p>O que falar para um pai de família, que tem 52 anos de idade, que teve que parar de trabalhar em 2011 e de lá para cá luta para respirar?</p>
--	---

		<p>Exemplo:</p> <p>Antenor melchiorretto de Rio do Sul, cujo paciente autorizou a divulgação do seu nome, tem hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) e precisa do medicamento RIOCIQUAT, que é usado em vários países e no Brasil está sendo negado. Recebeu a tutela de urgência em 2016 e em 2017 teve seu processo julgado e indeferido. Antenor faz uso de oxigênio domiciliar 24 hs por dia e não tem tratamento nenhum. Entrou novamente com processo judicial e a resposta foi negativa. Audiência pública na Alesc, reunião com o promotor de justiça do Ministério Público, reportagem na RBATV do Alto Vale Itajaí... E simplesmente nada.</p> <p>No dia 10 de agosto de 2021, conforme a gerência de bens judiciais (email) havia 18 pacientes em SC que estavam recebendo o Riociguat, sendo 2 na cidade de Joinville e 16 nos demais municípios. Será que o número de pacientes no estado precisando dessa medicação é tão absurda assim que o estado não possa fornecer?</p> <p>Saúde é para todos, ninguém pode ficar para trás!</p> <p>Negar o único tratamento disponível para pacientes com HPTEC é condenar o paciente à morte. Antenor é um dos pacientes que precisam de tratamento.</p> <p>https://agenciaal.alesc.sc.gov.br/index.php/noticia_single/portadores-de-hipertensao-pulmonar-e-familiares-pedem-apoio-em-audiencia-p</p> <p>https://diarioav.com.br/rio-sulense-com-doenca-grave-luta-pela-vida/</p> <p>Pelos pacientes com hipertensão tromboembólica crônica de SC defendo a inclusão do medicamento RIOCIQUAT no protocolo estadual.</p> <p>Pacientes não são números, são vidas!</p>
28/02/2022 16:53:02	Profissional	Algumas contribuições a fazer
28/02/2022 21:46:11	Outros	Não sou a favor
28/02/2022 22:16:39	Profissional	Não concordo em parte
28/02/2022 23:45:55	Hospital	Discordamos
01/03/2022 09:09:12	Profissional	Discordo da recomendação preliminar do grupo técnico que alterou o protocolo proposto pelos especialistas em HP.

01/03/2022 10:33:17	Outros	Não, não
01/03/2022 12:31:54	Associação de Pacientes	A (XXX) discorda em partes da recomendação inicial do GT-PIT.
01/03/2022 19:04:37	Entidade profissional	Necessita de ajustes importantes
01/03/2022 19:46:37	Outros	Discordo
01/03/2022 19:55:57	Outros	Discordo da recomendação técnica
01/03/2022 20:15:34	Outros	Sou contrária a recomendação técnica
01/03/2022 20:19:06	Outros	Contrária pois precisamos mais e mais medicamento pq cada paciente responde individualmente e somente o médico dj paciente pode dizer qual a melhor combinação para cada paciente, é importante que o paciente tenha acesso as medicações par
01/03/2022 20:30:55	Outros	Não sou a favor
01/03/2022 21:29:15	Outros	Discordo, absurdo
01/03/2022 21:32:43	Profissional	Como médico assistente sugiro algumas alterações
01/03/2022 21:52:45	Outros	Não concordo, pois na classe funcional IV, a fase mais difícil da doença. Vão tirar os melhores medicamentos. No meu caso se depender do novo protocolo vou morrer
01/03/2022 21:55:30	Outros	Não concordo
01/03/2022 21:55:49	Outros	Não concordo com a recomendação inicial do GT - PIT

QUADRO 8 – Contribuições científicas

Data	Contribuiu como	Resposta a pergunta
14/02/2022 13:58:43	Outros	-
	Outros	6- Trata-se da melhor opção medicamentosa existente no mercado.
	Outros	-
22/02/2022 14:55:42	Outros	<p>1- Eu, como paciente, que apresento hipoxemia marcada mesmo em repouso e com uso de oxigenoterapia por cateter nasal como já demonstrado por cateterismo cardíaco e teste de caminhada recente, faço tratamento com diversas drogas (ambrisentana, tadalafila, digoxina, atenolol, iloprost) para a minha doença de base (hipertensão pulmonar secundária e cardiopatia congênita, cid id27.2, grupo 1), apresentei algumas repostas positivas com este tratamento, mas mesmo assim estou ainda em situação grave com risco de vida (classe funcional 4). Peço encarecidamente a incorporação do medicamento riociguat frente à gravidade do meu caso, com evidências científicas embasando o uso deste medicamento em diversos países (estudo REPLACE) e por falta de alternativas terapêuticas para manejo de minha patologia.</p> <p>2- Riociguat seria mais uma alternativa para me dar uma qualidade de vida um pouco melhor. Não entendo o porquê de que aqui no brasil é tão difícil assim para conseguir um medicamento, algo que se trata de saúde, de vida, isso não é uma besteira. Nós pacientes de HAP temos o direito de receber o tratamento/medicamento que necessitamos, temos o direito de vida. Nós já estamos numa situação complicada e delicada, porquê dificultar mais</p>

		<p>ainda as coisas? O que ganham com</p> <p>3- Se não for pelo SUS, como conseguir um tratamento decente para doenças sem cura? Eu, como paciente, toda vez que preciso de um medicamento novo, só consigo via judicial, e com muito, mas muito esforço mesmo, pois demora meses até sair uma decisão. Vou tirar dinheiro de onde? Se dependo até do BPC para sobreviver, pois não tenho nem condições de trabalhar fora devido ao meu problema sério de saúde. E todos os</p> <p>6- Nós, pacientes HAP, pedimos encarecidamente que revejam com muito cuidado e carinho esta situação, antes de tomarem qualquer decisão.</p>
22/02/2022 15:14:53	Outros	-
22/02/2022 15:58:37	Outros	<p>1- Tenho qualidade de vida com as medicação</p> <p>2- Sou paciente e preciso da medicação para ter qualidade de vida</p> <p>3- Não posso manter o custo da medicação</p> <p>4- Ajude-nos a ter uma expectativa melhor de vida</p> <p>6- O governo é nosso auxílio</p>
22/02/2022 17:10:55	Outros	
22/02/2022 17:23:09	Outros	
22/02/2022 21:06:55	Outros	
22/02/2022 21:18:35	Outros	
23/02/2022 14:17:55	Outros	
23/02/2022 15:06:11	Profissional	<p>1- Não</p> <p>2- Sim</p> <p>3- Não</p> <p>4- Não</p> <p>5- Sim. Acredito que deva haver recomendação de uso tanto de selexipag quanto de iloprost como alternativas na</p>

		terapia tripla. Motivos: não faz sentido utilizar selexipag em caso de falha ao iloprost pois temos evidência em terapia combinada com prostaciclina com selexipa 6- Sim. Acredito que o ecocardiograma e não o cateterismo direito (acesso difícil, restrito a centros de referência e portanto demor
23/02/2022 18:01:55	Outros	
23/02/2022 20:49:01	Profissional	1- Tenho pacientes portadores de HPTEC em uso da medicação com bons resultados 2- Fundamental para o paciente portador de HPTEC 3- O paciente irá deixar de gastar com internações e consultas e uso de outras medicações 4- Acho que a experiência clínica de pessoas que usam a medicação deveriam ter mais importância
23/02/2022 22:27:15	Outros	1- Sim sim 2- Sim 5- Eu sou paciente faço uso de ambrisentana ele salvo ainda vida tenho filhos pra criar isso nos da esperança para vê-los crescer... Temos que juntar força para viver e conseguir nossos direitos...
24/02/2022 16:47:39	Outros	-
24/02/2022 16:48:12	Outros	-
24/02/2022 16:48:17	Outros	-
24/02/2022 16:49:32	Outros	3- Qualidade de vida não tem preço
24/02/2022 16:49:59	Outros	1- Sim 2- Sim 3- Não
24/02/2022 16:54:36	Outros	1- Mostrou evidência científica favorável. Uma ótima opção no tratamento 2- Sim. A recomendação do GT está totalmente equivocada. O foco do tratamento da HAP é terapia dupla com sildenafil + bosentana ou ambrisentana e terapia tripla adicionando iloprost ou selexipague.

		<p>Para HPREC: riociguate é o único tratamento aprovado para a doença.</p> <p>3- Não</p> <p>4- Não</p> <p>5- Não</p> <p>6- Não</p>
24/02/2022 17:23:37	Profissional	<p>1. Existem muitas evidências positivas (a curto prazo, longo prazo e de vida real) sobre o tratamento da hptec com riociguate.</p> <p>2. Analisem os consensos internacionais sobre o tratamento da HAP. Lá existem todas publicações de estudos pivotais e metanálises.</p>
27/02/2022 14:35:25	Profissional	-
28/02/2022 09:57:11	Outros	-
28/02/2022 10:15:33	Profissional	<p>1- Mesmo pacientes do grupo 1 de baixo risco se beneficiam de terapia combinada inicial, exceto em algumas situações específicas, como p. Ex. Idosos, hipertensão porto-pulmonar, onde poderá ser prescrito monoterapia.</p> <p>2- O objetivo geral do tratamento da HAP é alcançar o status de baixo Risco, indicado por doença estável e não progressiva, onde a mortalidade prevista em Um ano é menor do que 5%. Desta forma, quando a abordagem de tratamento inicial Ainda resulta em um status de risco intermediário ou alto, é recomendado Escalonamento para terapia combinada tripla.</p> <p>3- Não</p> <p>4- O estudo de extensão CHEST-2 avaliou a segurança e eficácia a Longo prazo do riociguate por até 2 anos, resultando em uma sobrevida global de 93% E a sobrevida livre de agravamento clínico de 82% e boa tolerabilidade dos pacientes. Além disso, estudos como o EXPERT e os dados recentemente publicados na literatura “Haemodynamic effects of riociguate in CTEPH and PAH: a 10-year observational study”</p> <p>5- Não</p> <p>6- Não</p>
28/02/2022 14:22:20	Outros	-

28/02/2022 16:53:02	Profissional	-
28/02/2022 21:46:11	Indústria	A (XXX) elaborou um documento oficial que será anexado neste formulário, com todas as considerações sobre o tema.
28/02/2022 22:16:39	Outros	6- Discordo da recomendação, uma vez que os pacientes não terão acesso a todas as terapias
28/02/2022 23:45:55	Outros	1- Não 2- Não 3- Não 4- Não 5- Não 6- Sim, sobre o riociguat
01/03/2022 09:09:12	Outros	1- Nem todos pacientes podem fazer a tromboendarterectomia que é a cirurgia para HPTEC. O único medicamento aprovado no Brasil e no mundo é o riociguat. Não concordo com a não recomendação deste medicamento que é a única alternativa para quem não pode fazer a cirurgia ou ainda fica com complicações depois de uma cirurgia. 2- O médico deve escolher a melhor terapia para cada paciente visando sempre a melhora da saúde dos doentes. 3- As pessoas não podem morrer em detrimento do impacto no orçamento. Vida ou dinheiro?? Pense se fosse seu filho, sua mãe, seu pai, seu irmão! Vida ou dinheiro? 4- Quanto mais opções de tratamentos e combinações os médicos puderem fazer melhor os pacientes serão tratados. 5- Revejam as recomendações de modo que os pacientes possam receber o melhor tratamento e viver mais e melhor. 6- Médicos estudam e são preparados para lidar com doenças e medicamento
01/03/2022 10:33:17	Outros	2- Indispensável para a manutenção do bem estar, para diminuir a dependência de O2, para retardar o avanço da doença e para diminuir as idas ao pronto atendimento e internações hospitalares
26/02/2022 11:25:08	Indústria	1- Para posicionamento completo, assim como referências, favor analisar o documento em PDF anexado a esta contribuição.
27/02/2022 14:35:25	Profissional	1- Há evidência clínica para o uso da tadalafila nas classes funcionais 2,3 e 4. Estudo ambition, zhuang (2014), guideline das sociedades europeias respiratória e de cardiologia e bulas americana

	<p>(https://www.Accessdata.Fda.Gov/drugsatfda_docs/label/2015/022332s007lbl.Pdf), europeia (https://www.Ema.Europa.Eu/en/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_en.Pdf) e canadense (https://pi.Lilly.Com/ca/adcirca-ca-pm.Pdf). Apenas a bula brasileira não contempla essa indicação, não sabemos a razão, embora haja aprovação pela Anvisa. O relatório de recomendação preliminar cita seu uso, menciona os estudos mas ignora a incorporação, sendo inclusive mais barata e custo-efetiva.</p> <p>Solicitamos também a incorporação da ambrisentana para a classe funcional 4: estudos incluíram sim pacientes nessa categoria (ARIES) embora em menor número por ser a realização de pesquisas clínicas em pacientes graves e instáveis, como os hipertensos classe 4, de execução bastante complexa, além de submetê-los a procedimentos potencialmente inseguros. Não faz nenhum sentido clínico propor o tratamento sequencial com 3 drogas para aqueles em classe 3 que não melhoraram com dupla terapia e, quando evoluem para classe 4, retirar uma das medicações (inibidores de era) e retornarem para dupla. Usar o argumento burocrático de não constar na bula brasileira é perverso com uma patologia que mata tão rapidamente.</p> <p>1- 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.</p> <p>2- A long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension J am coll cardiol. 2009 nov 17;54(21):1971-81.</p> <p>3- Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension N engl J med. 2013 jul 25;369(4):330-40.</p> <p>4- Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial lancet respir med. 2021 jun;9(6):573-584.</p> <p>5- Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: a case series of 12 patients int J cardiol. 2008 apr 25;125(3):416-7.</p> <p>6- Inhaled iloprost as third add-on therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension pulm circ 2021 jan 20;11(1):2045894020981350.</p> <p>: Insights from the spanish REHAP registry</p> <p>7- Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the spanish REHAP registry int J cardiol 2019 jan 15;275:158-164.</p> <p>8- Efficacy and safety of inhaled iloprost in japanese patients with pulmonary arterial hypertension - insights from the IBUKI and AIR studies. Circ J 2016; 80(4): 835-42.</p> <p>9- McLaughlin VV, oudiz RJ, frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in</p>
--	---

		<p>pulmonary arterial hypertension. Am J respir crit care med 2006; 174(11): 1257-63.</p> <p>2- Inclusão da tadalafila para classes 2,3,4 conforme texto acima. Inclusão da ambrisentana para classes 2,3,4 conforme texto acima.</p> <p>3- Riociguat: acreditamos que, frente aos encaminhamentos a procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar e angioplastia da artéria pulmonar por balão, iremos ter um número de pacientes em uso da droga bem menor do que o estimado (algo em torno de 40 no estado).</p> <p>4 - Página do 9 do relatório a definição de hipertensão pulmonar fica estabelecida como 20mmhg e após nas conclusões na pagina 32 o relatório coloca como 25mmhg. Sugerimos que seja mantida a pressão de 20mmhg conforme referência (simonneau G, montani D, celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur respir J 2019; 53: 1801913.) Assim como critério apresentado pelo simpósio mundial de HP em 2018.</p> <p>- Sugerimos aceitação do critério clínico de avaliação da progressão com teste de caminhada, da classe funcional e realização de ecocardiograma e, se possível, bnp/próbnp, conforme disponibilidade do centro prescriptor. É possível com boa eficácia e precisão, através da exclusão comorbidades que possam estar piorando a dispneia do paciente e de critérios já definidos pelo ESC/ ERS ou pelo REVEAL, ter avaliação prognóstica e estratificação de risco. Lembramos que nem sempre será exequível na prática clínica diária a realização do cateterismo direito, por vezes em curtos períodos de tempo (3-6 meses).</p> <p>- “Ressalta-se que o acesso aos medicamentos pelos usuários será feito por meio do fluxo já estabelecido pelo CEAF/SC e não nos centros de referência propostos pelo demandante.” Insistimos no reconhecimento dos centros de referência para prescrição e acompanhamento. Essa patologia é complexa e demanda experiência em seu manejo. A distribuição da medicação pode seguir o fluxo já definido no CEAF. A centralização deste acompanhamento em centros selecionados de referência impedirá a influência da indústria e facilitará a interação entre SES e pneumologistas, cardiologistas e reumatologistas.</p> <p>- Critérios objetivos para falha terapêutica: exames laboratoriais serão aceitos em até quanto tempo antes?</p> <p>6- Este documento é um grande avanço para os pacientes com HAP. Imploramos para que apenas ajustem pontos elencados por nós que tratamos deles, reconhecemos suas necessidades e dividimos suas angústia. Muito obrigada!</p>
28/02/2022 09:57:11	Profissional	<p>1- Página do 9 do relatório a definição de hipertensão pulmonar fica estabelecida como 20mmhg e após nas conclusões na pagina 32 o relatório coloca como 25mmhg. Sugiro que seja mantido a pressão de 20mmhg conforme referência (simonneau G, montani D, celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur respir J 2019; 53: 1801913.) Assim como critério apresentado pelo simpósio mundial de HP em 2018.</p>

	<p>Quanto avaliação de gravidade da doença e progressão, sugiro critério clínico de avaliação da progressão com teste de caminhada, avaliação de classe funcional e realização de ecocardiograma e se possível bnp conforme disponibilidade do centro prescritor. É possível com boa eficácia e precisão através da exclusão comorbidades que possam estar piorando a dispneia do paciente e de critérios já definidos como pelo ESC/ ERS ou pelo REVEAL ter avaliação prognóstica e estratificação de risco. Considero o critério clínico de avaliação como o melhor e mais sensível método para utilização na prática clínica diária.</p> <p>2-Item 4 da página 32, fala sobre terapia com ambrisentana e/ ou bosentana. Nos pacientes de alto risco de complicação, é sabido que a instituição de terapia dupla diminui o risco de progressão e morte do paciente. Na minha opinião nos pacientes de alto risco onde haja dados confirmatórios, seja possível a instituição progressiva com pouco tempo no máximo de 3 meses a fim de não haver risco de progressão;</p> <p>Na página 46, fica estabelecida a combinação de ambrisentana com sildenafil como a indicada nos paciente de maior risco. Esta combinação não leva em consideração a utilização de bosentana a sildenafil hoje existente na secretaria de saúde. Em metanálise publicada em fevereiro de 2022 ([efficacy and safety of endothelin receptor antagonists combined with phosphodiesterase 5 inhibitor in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis]. Fu WH, et all) o autor avalia várias combinações sendo considerada segura quando comparado a placebo e monoterapia. Em publicação recente na 105ª reunião da CONITEC, a bosentana continua listada como uma possibilidade de terapia para hipertensão pulmonar, em função disto, sugiro que possam ser mantidas a possibilidade de combinação de bosentana com sildenafil ou ambrisentana com sildenafil para evitar prejuízos ao tratamento dos casos que já estejam em uso de medicação</p> <p>Na página 46, na tabela 3, praticamente não cita-se a bosentana nas combinações possíveis e sendo colocado como tripla sequencial a possibilidade de usar 3 drogas: ambrisentana, sildenafil e selixipage no classe funcional 3. Nos pacientes do grupo classe funcional 4, não coloca-se a possibilidade de 3 drogas deixando como única opção uso de iloprostina inalada e sildenafil, não podendo-se utilizar ERA neste grupo de pacientes. Esta recomendação não tem nenhuma razão para ser sugerida, uma vez que são os casos mais graves e devemos ter sim a possibilidade de utilização de ERA, iloprostina, selixipage e inibidores de óxido nítrico já que são pacientes que tem risco muitas vezes de evolução rápida e fatal. Sugiro fortemente a revisão desta recomendação com inclusão de terapia tripla neste grupo.</p> <p>Quanto ao riociguat, apesar da negativa da CONITEC na aprovação do mesmo, vários estudos e metanálises corroboram a introdução medicação. Obviamente que a avaliação dos pacientes cirúrgicos ou com indicação de angioplastia continuam sendo a primeira opção, mas negar aos pacientes com HP residual após procedimentos ou aqueles que não possuem condição cirúrgica é não evoluir melhor opção terapêutica com evidências que</p>
--	--

	<p>possuímos atualmente. Considero essencial a introdução do mesmo assim como desenvolvimento de fluxo organizado para podermos fazer a avaliação cirúrgica e de angioplastia dentro do estado de santa catarina. Abaixo cito as referencias utilizadas que embasaram minha atual posição:</p> <p>1- Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. Ying M, song J, gu S, zhao R, li M. Medicine (baltimore). 2021 jun 4;100(22):e26211. Doi: 10.1097/MD 2- riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension H.A. Ghofrani, A.M. D'armini, F. Grimminger, et al , N engl J med, 369 (4) (2013), pp. 319-329</p> <p>3- Chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, irene M.Lang, MD, ioana A.Campean, MD. Roela sadushi-kolici , md,nikaskoro-sajermd, clinics in chest medicine, volume 42, issue 1, march 2021, pages 81-90</p> <p>4- Balloon pulmonary angioplasty vs riociguat in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Wang W, wen L, song Z, shi W, wang K, huang W.Clin cardiol. 2019 aug;42(8):741-752. Doi: 10.1002/clc.23212. Epub 2019 jun 12.</p> <p>5- Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study, suqiao yang, yuanhua yang yixiao zhang, tuguang kuang, juanni gong, et al ERJ open res. 2021 jul; 7(3): 00082-2021.</p> <p>4- Na página 34, fica estabelecido o acesso ou troca de medicação no caso de necessidade. Acho importante que o canal de discussão esteja aberto de maneira mais clara para que haja uma discussão entre o médico prescritor e o auditor do sistema. Hoje, se preenche as guias, as mesmas são encaminhada para florianópolis e muitas vezes em função de pequenos detalhes o paciente deixa de ganhar a medicação. Sugiro que haja um canal direto entre os centros de referência com as pessoas responsáveis pela avaliação do mesmo a fim de dar agilidade no processo uma vez que se tratam de pacientes muito graves;</p> <p>5- Na página 34, fica estabelecido o acesso ou troca de medicação no caso de necessidade. Acho importante que o canal de discussão esteja aberto de maneira mais clara para que haja uma discussão entre o médico prescritor e o auditor do sistema. Hoje, se preenche as guias, as mesmas são encaminhada para florianópolis e muitas vezes em função de pequenos detalhes o paciente deixa de ganhar a medicação. Sugiro que haja um canal direto entre os centros de referência com as pessoas responsáveis pela avaliação do mesmo a fim de dar agilidade no processo uma vez que se tratam de pacientes muito graves.</p> <p>6- Considero a discussão e implementação do protocolo estadual atualizado um grande avanço. Obviamente que sempre se necessita de ajustes conforma as evidencias vão surgindo. O mais importante no momento é a conformação da terapia combinada dupla e tripla para o paciente. Não podemos deixar de oferecer a terapia combinada para casos graves. A não confirmação deste, gerará judicialização dos processos e com isto mais</p>
--	--

		trabalho desnecessário a um paciente que já tem uma doença muito grave e com prognóstico reservado. O grupo de trabalho esta de parabens pelo esforço e necessitamos de ajustes no protocolo proposto.
28/02/2022 10:15:33	Associação	<p>A) - A estratificação de risco é o método utilizado para escalonamento da terapia. Atualmente temos evidências que mostram que não há necessidade de utilizar o cateterismo (método mais caro e invasivo, com difícil acesso) para estratificar o risco corretamente. Sugerimos a realização da estratificação de risco do registro frances simplificado que utiliza BNP ou pró-bnp, teste de caminhada de 6 minutos e classe funcional (como já está a tabela no texto) associado a um método de imagem. O ecocardiograma torácico com a medida da área do átrio direito feita em cm² e a descrição da função sistólica do ventriculo direito pode ser tão eficaz ou até melhor para avaliar prognóstico desses pacientes. Xiong et al. (Xiong et al. BMC pulmonary medicine (2018) 18:161 https://doi.org/10.1186/s12890-018-0712-7) mostrou que este é um método adequado. A análise comparativa por coorte retrospectiva dos métodos mais utilizados na estratificação de risco mostra que os parâmetros não invasivos associados a área do átrio direito em cm² são os métodos de melhor predição de mortalidade (sonnweber et al. Respir res (2021) 22:28 https://doi.org/10.1186/s12931-021-01624-z)</p> <p>B) – O uso de bloqueadores de canal de cálcio é utilizado em teste de vasorreatividade POSITIVO e não em NEGATIVO. Acreditamos ser apenas um erro de digitação para correção.</p> <p>2- a) – Sobre o uso de sildenafil + bosentana: sabemos que hoje é a combinação mais usada mundialmente, sendo observado nos grandes registros publicados uma opção quando associação de ERA e ipde5. Além disso nos estudos de vida real e na prática clínica, pouco se observa esta interação citada in vitro” e as alterações de transaminases vistas e citadas no estudo compass-2. A combinação tadalafila + ambrisentana possui o maior nível de evidência (recomendação 1B), mas outras combinações de ERA + pde5i também são indicadas (recomendação 2ac). Neste sentido, as combinações sildenafil + ambrisentana e sildenafil + bosentana possuem o mesmo grau de recomendação, que foram sugeridas pelo grupo de trabalho</p> <p>Recentemente e após a publicação desta consulta pública estadual, a conitec publicou uma primeira manifestação em consulta pública nacional com parecer favorável a combinação das drogas sildenafil + bosentana. (Http://conitec.gov.br/images/reuniao_conitec/2022/20220210_pauta_105_posreuniao.pdf).</p> <p>B) – Na terapia tripla temos duas drogas disponíveis no brasil para utilização na via das prostaciclina. Embora selexipague com estudo e evidência maior, solicitamos a opção do iloprosta para pacientes em classe funcional III ou IV em paralelo ao selexipague, sugerindo esta ser uma opção da equipe que está conduzindo o tratamento, guiado por efeitos colaterais, adesão e resposta terapêutica. O grupo de são paulo com souza e cols. Mostrou boa resposta clínica e hemodinâmica com iloprosta quando utilizado em terapia tripla (pulm circ 2021 jan 20;11(1):2045894020981350. Doi: 10.1177/2045894020981350). Assim como no grupo japonês que mostrou</p>

	<p>segurança e eficácia do iloprost quando associado a outros tratamentos de base como a combinação de bosentana e sildenafil (circ J . 2016;80(4):835-42. Doi: 10.1253/circj.Cj-16-0097. Epub 2016 mar 18). Salientamos que esta é a prática da maioria de centros de referência e sem aumento de custo do tratamento.</p> <p>C) Sobre uso do selexipague em classe funcional II - Sim, temos evidencia pra utilizar o selexipague em classe funcional II e estratificação de risco intermediária, inclusive com melhor resposta terapêutica. Não apenas citado em bula como mostrado no estudo griphon e na análise de coghlan J. Et al (am J cardiovasc drugs (2018) 18:37–47 https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z)</p> <p>D) Sobre riociguat e estudos de longo prazo : Temos estudos de longo prazo com riociguat que mostram perfil de segurança adequado como a coorte prospectiva e multicêntrica EXPERT que avaliou por 3 anos a segurança e sobrevida de pacientes com HPTEC, em 28 países. (Ghofrani HA, sanchez MA, humbert M, pittrow D, simonneau G, gall H, grünig E, kloose H, halank M, langleben D, snijder RJ. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: final safety data from the EXPERT registry. Respiratory medicine. 2021 mar 1;178:106220.) Além disso, o estudo CHEST-2, que mostrou a eficácia e segurança de longo prazo por até 2 anos, dos pacientes em uso de riociguat, resultando em uma sobrevida global de 93% e a sobrevida livre de agravamento clínico de 82%.</p> <p>Recentemente, o estudo “haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study” teve como objetivo avaliar os efeitos hemodinâmicos de longo prazo do riociguat em 37 pacientes e encontrar indicadores preditivos para o prognóstico de longo prazo. O estudo demonstrou que, nesses pacientes, o riociguat é um tratamento bem tolerado e eficaz para melhorar a RVP, o índice cardíaco, a taxa de sobrevida e a capacidade de exercício por até 8 anos (yang S, yang Y, zhang Y, kuang T, gong J, li J, li Y, wang J, guo X, miao R. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. ERJ open research. 2021 jul 1;7(3).</p> <p>Abaixo a lista das agências regulatórias que aprovaram o uso do riociguat:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Canadian agency for drugs and technologies in health - CADTH (canadá) -Scottish medicines consortium - SMC (escócia) -The pharmaceutical benefits advisory committee - PBAC (austrália) -Agence nationale d'accreditation et d'evaluation en santé (ANAES) (frança). -Comisión interinstitucional del cuadro básico de insumos del sector salud (méxico) <p>3- a) – HPTEC – no relatório do grupo de trabalho temos duas situações que solicitamos correção. A primeira é a estimativa utilizada de previsão para pacientes elegíveis a riociguat. Os cálculos baseados nos registros mundiais</p>
--	---

		<p>e na estimativa de tromboembolia pulmonar (TEP) no Brasil, chegam a um número máximo de 50 pacientes (3x inferior ao citado) que necessitariam tratamento com a medicação. Este cálculo foi amplamente revisado pela ACAPTI e baseia-se na população adulta acima de 18 anos (como é a indicação da medicação), incidência de TEP (0,05%), probabilidade de sobreviver a TEP (82%), incidência de TEP crônico (3,21%) porcentagem de casos inoperáveis (37%) e dos casos que ficam persistentes após a cirurgia (35%). Com base nisso sugerimos uma revisão do número estimado, em função dos cálculos citados não estarem de acordo com as referências do tema. Além de ajuste na indicação da idade, que foi aprovada em bula apenas para pacientes acima de 18 anos. Um outro ponto é que, os cálculos de custo para a estimativa costumam ser bem inferiores quando aprovado em protocolo, como já acontece em outros estados como Goiás e Espírito Santo, do que de maneira judicializada.</p> <p>B) – HAP – discordamos do incremental citado pois coloca inúmeras situações que não são feitas na prática clínica, citadas no documento pelo grupo da GTIP. Além do que, há experiência em outros estados, com melhor negociação de valores de medicamentos quando instituído em protocolo, inferior ao modelo quando judicializado.</p> <p>4- “Atualmente o estado não conta com uma rede definida de encaminhamento estadual para dispensação de medicamentos via centro de referência, dessa forma, nossa recomendação é de que o acesso a esses medicamentos se dê por meio da estrutura operacional já prevista no CEAF.”</p> <p>Resposta: já existem outros casos de centros de referência, como medicamentos imunobiológicos, que podem dispensar a medicação. Acreditamos que poderíamos implementar, em parceria com a SES-SC e os centros de referência, um projeto para esta doença que tem um número controlado de pacientes, reduzindo as dificuldades enfrentadas pelos pacientes e facilitando o acesso aos tratamentos.</p>
28/02/2022 14:22:20	Representante de associação	-
28/02/2022 16:53:02	Profissional	<p>1- Sugiro a incorporação da ambrisentana para CF IV. Não tem razão ou sentido propor o tratamento sequencial triplo para aqueles em CF III que não melhoraram com dupla terapia e, quando evoluem para CF IV, retirar uma das medicações (ambrisentana, por não estar liberada para CF IV) e retornarem para dupla.</p> <p>- Há evidência para o uso da tadalafila nas CF I, II e III. Estudo ambition, Zhuang (2014), guideline das sociedades europeias respiratória e de cardiologia e bulas americana (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022332s0071b1.pdf), europeia (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_en.pdf) e canadense (https://pi.lilly.com/ca/adcirca-ca-pm.pdf). Apenas a bula brasileira não contempla essa indicação, não sabemos a razão, embora haja aprovação pela Anvisa. O relatório de recomendação preliminar cita seu uso,</p>

		<p>menciona os estudos mas ignora a incorporação, sendo inclusive mais barata e custo-efetiva. Não faz sentido no momento da progressão de tratamento, ter que retirar a medicação que o paciente já encontra-se em uso por questões burocráticas.</p> <p>- Quanto à CF IV, sugiro que o médico prescritor tenha liberdade na recomendação da terceira droga (iloprost ou selexipague), com indicação conforme características do paciente, assim como já descrito no documento da CONITEC para aprovação do selexipague (2021).</p> <p>- Sugiro a não contra-indicação ao uso de bosentan e sildenafil, tendo em vista que são medicações amplamente utilizadas na prática clínica, com baixos efeitos colaterais e custos. A maioria dos pacientes em terapia combinada encontra-se com essa associação. Seria trabalhoso e oneroso fazer a troca desta prescrição (os que utilizam bosentan migrar para ambrisentana, e caso evoluam para CF IV teriam que cessar o uso da ambrisentana, por não estar liberado em bula brasileira para esta classe. Na prática não faz o menor sentido. A utilização de bosentan e sildenafil hoje existente na SES. Em metanálise ([efficacy and safety of endothelin receptor antagonists combined with phosphodiesterase 5 inhibitor in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis]. Fu WH, et al) o autor avalia várias combinações sendo considerada segura quando comparado a placebo e monoterapia. A própria recomendação da CONITEC para incorporação do selexipague, traz que a terapia combinada (ERA + ipde5) tinha diversas associações (bosentan + sildenafil; bosentan + tadalafila; ambrisentana + sildenafil; ambrisentana + tadalafila).</p> <p>3- O número de pacientes elegíveis para uso de riociguat em HPTEC encontra-se superestimado. Estima-se que com maior acesso a cirurgia de tromboendartectomia e angioplastia por balão, menos pacientes necessitem utilizar riociguat. No estado devem ter cerca de 40 pacientes elegíveis para a medicação atualmente.</p> <p>4- Sugiro correção dos critérios diagnósticos no cateterismo cardíaco direito. Atualmente utiliza-se $pmap > 20$ mmHg e $RVP > 3$ W.</p> <p>Outro ponto importante a ser citado é a utilização de critérios não invasivos para a estratificação de risco e indicação de terapia (tc6m, CF NYHA e BNP), tornando o processo mais simples, menos oneroso e menos invasivo ao paciente, consequentemente, com menos riscos.</p>
28/02/2022 21:46:11	Outros	-
28/02/2022 22:16:39	Profissional	<p>1- Sobre o uso da ambrisentana</p> <p>Esta droga amplamente usada e com melhor evidência disponível para uso combinado está sendo deixada de fora na classe funcional IV. Não tenho como concordar com esta postura. No momento em que a droga foi introduzida</p>

	<p>já havia outras drogas disponíveis para o tratamento da hipertensão pulmonar, sendo assim os estudos pivotais não a utilizaram na classe funcional IV por questões éticas entre outras. Ao longo dos anos, através de diversos artigos citados abaixo que esta droga é tão eficaz ou provavelmente mais eficaz que as outras na classe funcional IV e seria irracional excluí-la quando o paciente está em seu pior momento da doença. A sua eficácia na classe IV pode ser demonstrada nos artigos referenciados abaixo em ensaios clínicos randomizados. Há muitos outros artigos de menor qualidade técnica que também demonstraram sua eficácia, inclusive em adolescentes. O uso desta droga, inclusive no grupo IV, está autorizado em bula nos estados unidos da américa.</p> <p>Sobre o uso do riociguate</p> <p>Esta droga se mostrou eficaz e tem registro em bula para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. Entendemos os impactos financeiros gerados pelo seu uso, mas acreditamos que esse impacto é bem menor que o estimado. Acreditamos que, frente aos encaminhamentos a procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar e angioplastia da artéria pulmonar por balão, iremos ter um número de pacientes em uso da droga bem menor do que o estimado (algo em torno de 40 no estado). Mesmo se acrescentarmos a nova indicação para uso em grupo 1 (estudo REPLACE), não atingiríamos os 160 pacientes estimados.</p> <p>Sobre o uso do iloprost inalatório</p> <p>Esta droga, já recomendada pela conitec no protocolo para tratamento da hipertensão pulmonar, é alternativa importante no tratamento dos pacientes. O uso restrito dela pode causar dificuldades no manejo dos pacientes mais graves. Visto poucas alternativas terapêuticas em casos graves e efeitos adversos relativamente frequentes dos medicamentos, fica difícil concordar com a limitação do seu uso combinado apenas com bosentana ou sildenafil. No momento, diversos dos meus pacientes fazem uso combinado com ambrisentana e tadalafila com excelente resposta. Esse uso combinado tem evidências que lhe dão suporte.</p> <p>Sobre o uso da tadalafila</p> <p>Esta droga que combinada com a ambrisentana apresentou os melhores resultados nos ensaios clínicos de terapia combinada não foi contemplada. Trata-se de droga mais prática de uso e mais barata. Frente aos resultados mais positivos de seu uso associado aos ERA, acredito que o fato da meia vida ser maior deve ter contribuído para um efeito combinado mais significativo.</p> <p>Selexipague</p> <p>Esta droga foi contemplada apenas para a classe funcional III. Estranho é ver que o próprio relatório reforça sua efetividade na classe funcional II e depois desconsidera os resultados científicos limitando o seu uso a classe funcional III</p> <p>Referências</p>
--	--

		<p>1- 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.</p> <p>2- A long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension J am coll cardiol. 2009 nov 17;54(21):1971-81.</p> <p>3- Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension N engl J med. 2013 jul 25;369(4):330-40.</p> <p>4- switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial lancet respir med. 2021 jun;9(6):573-584.</p> <p>5- Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: a case series of 12 patients int J cardiol. 2008 apr 25;125(3):416-7.</p> <p>6- Inhaled iloprost as third add-on therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension pulm circ 2021 jan 20;11(1):2045894020981350. : Insights from the spanish REHAP registry</p> <p>7- Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the spanish REHAP registry int J cardiol 2019 jan 15;275:158-164.</p> <p>8- Efficacy and safety of inhaled iloprost in japanese patients with pulmonary arterial hypertension - insights from the IBUKI and AIR studies. Circ J 2016; 80(4): 835-42.</p> <p>9- Mclaughlin VV, oudiz RJ, frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J respir crit care med 2006; 174(11): 1257-63.</p> <p>3- Acredito que o impacto esta superestimado</p>
28/02/2022 23:45:55	Hospital	<p>1- Há evidência clínica para o uso da tadalafila nas classes funcionais 2,3 e 4. Estudo ambition, zhuang (2014), guideline das sociedades europeias respiratória e de cardiologia e bulas americana (https://www.Accessdata.Fda.Gov/drugsatfda_docs/label/2015/022332s0071b1.Pdf), europeia (https://www.Ema.Europa.Eu/en/documents/product-information/adcirca-epar-product-information_en.Pdf) e canadense (https://pi.Lilly.Com/ca/adcirca-ca-pm.Pdf). Apenas a bula brasileira não contempla essa indicação, não sabemos a razão, embora haja aprovação pela anvisa. O relatório de recomendação preliminar cita seu uso, menciona os estudos mas ignora a incorporação, sendo inclusive mais barata e custo-efetiva. Solicitamos também a incorporação da ambrisentana para a classe funcional 4: estudos incluíram sim pacientes nessa categoria (ARIES) embora em menor número por ser a realização de pesquisas clínicas em pacientes graves e instáveis, como os hipertensos classe 4, de execução bastante complexa, além de submetê-los a procedimentos</p>

	<p>potencialmente inseguros. Não faz nenhum sentido clínico propor o tratamento sequencial com 3 drogas para aqueles em classe 3 que não melhoraram com dupla terapia e, quando evoluem para classe 4, retirar uma das medicações (inibidores de era) e retornarem para dupla.</p> <p>1- 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.</p> <p>2- A long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension J am coll cardiol. 2009 nov 17;54(21):1971-81.</p> <p>3- Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension N engl J med. 2013 jul 25;369(4):330-40.</p> <p>4- Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial lancet respir med. 2021 jun;9(6):573-584.</p> <p>5- Sustained benefit of tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension with prior response to sildenafil: a case series of 12 patients int J cardiol. 2008 apr 25;125(3):416-7.</p> <p>6- Inhaled iloprost as third add-on therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension pulm circ 2021 jan 20;11(1):2045894020981350.</p> <p>: Insights from the spanish REHAP registry</p> <p>7- Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the spanish REHAP registry int J cardiol 2019 jan 15;275:158-164.</p> <p>8- Efficacy and safety of inhaled iloprost in japanese patients with pulmonary arterial hypertension - insights from the IBUKI and AIR studies. Circ J 2016; 80(4): 835-42.</p> <p>9- Mclaughlin VV, oudiz RJ, frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J respir crit care med 2006; 174(11): 1257-63.</p> <p>2- A combinação tadalafila + ambrisentana possui o maior nível de evidência (recomendação 1B), mas outras combinações de ERA + pde5i também são indicadas (recomendação 2ac). Neste sentido, as combinações sildenafil + ambrisentana e sildenafil + bosentana possuem o mesmo grau de recomendação, que foram sugeridas pelo grupo de trabalho</p> <p>Recentemente e após a publicação desta consulta pública estadual, a conitec publicou uma primeira manifestação em consulta pública nacional com parecer favorável a combinação das drogas sildenafil + bosentana. (Http://conitec.Gov.Br/images/reuniao_conitec/2022/20220210_pauta_105_posreuniao.Pdf).</p> <p>Na terapia tripla temos duas drogas disponíveis no brasil para utilização na via das prostaciclina. Embora</p>
--	--

	<p>selexipague com estudo e evidência maior, solicitamos a opção do iloprosta para pacientes em classe funcional III ou IV em paralelo ao selexipague, sugerindo esta ser uma opção da equipe que está conduzindo o tratamento, guiado por efeitos colaterais, adesão e resposta terapêutica. O grupo de são paulo com souza e cols. Mostrou boa resposta clínica e hemodinâmica com iloprost quando utilizado em terapia tripla (pulm circ 2021 jan 20;11(1):2045894020981350. Doi: 10.1177/2045894020981350). Assim como no grupo japonês que mostrou segurança e eficácia do iloprost quando associado a outros tratamentos de base como a combinação de bosentana e sildenafil (circ J . 2016;80(4):835-42. Doi: 10.1253/circj.Cj-16-0097. Epub 2016 mar 18).</p> <p>Salientamos que esta é a prática da maioria de centros de referência e sem aumento de custo do tratamento.</p> <p>Sobre uso do selexipague em classe funcional II -</p> <p>Sim, temos evidencia pra utilizar o selexipague em classe funcional II e estratificação de risco intermediária, inclusive com melhor resposta terapêutica. Não apenas citado em bula como mostrado no estudo griphon e na análise de coghlan J. Et al (am J cardiovasc drugs (2018) 18:37–47 https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z)</p> <p>Sobre riociguat e estudos de longo prazo :</p> <p>Temos estudos de longo prazo com riociguat que mostram perfil de segurança adequado como a coorte prospectiva e multicêntrica EXPERT que avaliou por 3 anos a segurança e sobrevida de pacientes com HPTEC, em 28 países. (Ghofrani HA, sanchez MA, humbert M, pittrow D, simonneau G, gall H, grünig E, kloose H, halank M, langleben D, snijder RJ. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: final safety data from the EXPERT registry. Respiratory medicine. 2021 mar 1;178:106220.)</p> <p>Além disso, o estudo CHEST-2, que mostrou a eficácia e segurança de longo prazo por até 2 anos, dos pacientes em uso de riociguat, resultando em uma sobrevida global de 93% e a sobrevida livre de agravamento clínico de 82%.</p> <p>Recentemente, o estudo “haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study” teve como objetivo avaliar os efeitos hemodinâmicos de longo prazo do riociguat em 37 pacientes e encontrar indicadores preditivos para o prognóstico de longo prazo. O estudo demonstrou que, nesses pacientes, o riociguat é um tratamento bem tolerado e eficaz para melhorar a RVP, o índice cardíaco, a taxa de sobrevida e a capacidade de exercício por até 8 anos (yang S, yang Y, zhang Y, kuang T, gong J, li J, li Y, wang J, guo X, miao R. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. ERJ open research. 2021 jul 1;7(3).</p> <p>3- Riociguat: acreditamos que, frente aos encaminhamentos a procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar e angioplastia da artéria pulmonar por balão, iremos ter um número de pacientes em uso da droga bem menor do que o estimado (algo em torno de 40 no estado).</p>
--	--

		<p>4- - Página do 9 do relatório a definição de hipertensão pulmonar fica estabelecida como 20mmhg e após nas conclusões na pagina 32 o relatório coloca como 25mmhg. Sugerimos que seja mantida a pressão de 20mmhg conforme referência (simonneau G, montani D, celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur respir J 2019; 53: 1801913.) Assim como critério apresentado pelo simpósio mundial de HP em 2018.</p> <p>- Sugerimos aceitação do critério clínico de avaliação da progressão com teste de caminhada, da classe funcional e realização de ecocardiograma e, se possível, bnp/próbnp, conforme disponibilidade do centro prescritor. É possível com boa eficácia e precisão, através da exclusão comorbidades que possam estar piorando a dispneia do paciente e de critérios já definidos pelo ESC/ ERS ou pelo REVEAL, ter avaliação prognóstica e estratificação de risco. Lembramos que nem sempre será exequível na prática clínica diária a realização do cateterismo direito, por vezes em curtos períodos de tempo (3-6 meses).</p> <p>- 1. “Ressalta-se que o acesso aos medicamentos pelos usuários será feito por meio do fluxo já estabelecido pelo CEAF/SC e não nos centros de referência propostos pelo demandante.” Insistimos no reconhecimento dos centros de referência para prescrição e acompanhamento. Essa patologia é complexa e demanda experiência em seu manejo. A distribuição da medicação pode seguir o fluxo já definido no CEAF. A centralização deste acompanhamento em centros selecionados de referência impedirá a influência da indústria e facilitará a interação entre SES e pneumologistas, cardiologistas e reumatologistas.</p> <p>- Critérios objetivos para falha terapêutica: exames laboratoriais serão aceitos em até quanto tempo antes?</p>
01/03/2022 09:09:12	Profissional	<p>1- Primeiramente gostaria de parabenizar pela inclusão da terapia combinada para o manejo de HP, entretanto a estratégia terapêutica deveria seguir o sequenciamento com base na estratificação de risco, de acordo com o que recomendado pelos guidelines internacionais e adequada prática clínica, que atualmente é prejudicada pelo atual PCDT de HP do ministério da saúde, que já está em total descompasso com tais recomendações, o que tem impactado a conduta médica e tratamento adequada ao paciente em tempo oportuno a evitar a progressão para morte.</p> <p>Outro ponto seria a inclusão de riociguate para o tratamento de HPTEC, sendo que esta é a única opção terapêutica aprovada para o tratamento desses pacientes que sofrem tanto. A justificativa de falta de evidências de longo prazo é incabível diante dos estudos clínicos e observacionais apresentados pelo demandante.</p> <p>2- Iloprost deve ser adicionado à terapia tripla com sildenafila e bosentana, pois apresenta aumento de sobrevida superior.</p> <p>Riociguate deve ser adicionado em monoterapia para HPTEC, com titulação de dose inicial, o que traria menores gastos ao sistema que atualmente tem tratamento esse paciente com terapias não específicas, off label, e paliativas,</p>

		<p>portanto com péssimos resultados na melhora do paciente com consequentes impactos para o sistema e vida do paciente e cuidadores que recorrem à aposentadoria precoce.</p> <p>5- Para HAP: alteração da estratégia de combinação de terapias com base na estratificação de risco. Para HPTEC: inclusão de riociguate</p> <p>6- Se um protocolo estadual será instituído em SC, ele deve trazer progresso da forma correta e condizente com o que é recomendado pelos especialistas em HP com base em estudos clínicos, estudos observacionais e experiência direta com HAP e HPTEC, doenças raras ainda muito pouco conhecida até mesmo dentre pneumologistas. A devida atenção deve ser dada ao tema.</p>
01/03/2022 10:33:17	Outros	<p>1-Não 2-Não 3- Não 4- Não 5- Não</p> <p>6- Eu sou paciente faço uso de marevam ,ambrisentana, metropolol, tadalafila, cordil, remédio para dor estômago, vários, acho um absurdo não ter consulta em posto de saúde pública todo paciente deveria ter precisamos desses medicamentos eles salvam vidas tenho duas filha pequenas quero vê-las crescer, a importância desses medicamentos para nós é fundamental, temos nossos direitos como ser humano e paciente tem voz 🙏🙏🙏🙏 não tiverem nossos direitos de receber nossos medicamentos ,</p>
01/03/2022 12:31:54	Associação de Pacientes	<p>4- A hipertensão pulmonar afeta pessoas que, em sua maioria, são laboralmente ativas e em idade fértil. O impacto da doença em suas vidas acarreta transformações de ordem pessoal e econômica. A (XXX) gostaria de contribuir com esta consulta pública com dados da pesquisa "vivendo com hipertensão pulmonar: a perspectiva dos pacientes", realizada pela organização em 2019.</p> <p>Dados da pesquisa mostram que a renúncia ao trabalho é um fato muito doloroso para os pacientes, mas, muitas vezes, uma situação inevitável. Segundo o estudo, 56% dos pacientes encontram-se impossibilitados pela doença de integrar o mercado de trabalho. Dessa parcela, 35% se declararam aposentados por invalidez e 21%, afastados por doença. Também 56% dos pacientes tiveram impacto no seu rendimento mensal em decorrência da baixa de rendimento - o que significa que o custo desse paciente extrapola o medicamento. Trata-se de um paciente com menos recursos, mais dependente do estado e que gera menos riqueza.</p> <p>A doença afeta o cotidiano da vida, que, para muitos pacientes, pode ser muito limitado, encontrando grandes dificuldades na realização de tarefas simples, como vestir-se, pentear os cabelos, tomar banho, varrer a casa ou</p>

	<p>andar curtas distâncias. São pacientes que sentem cansaço, falta de ar, fadiga a mínimos esforços no dia a dia. O percentual de pacientes que se sentem cansados na maior parte do tempo corresponde a 84%. Ainda, 86% sentem dificuldade para andar dois quarteirões; e 63% dos pacientes relatam dificuldade para tomar banho ou se vestir – um dado que nos faz pensar que não apenas o paciente é dependente do sistema público, mas também possivelmente um cuidador, que precisa auxiliar esse paciente. A hipertensão pulmonar é uma doença, pois, que afeta toda a família. Como associação de pacientes, trazemos abaixo a voz dos pacientes, por meio de relatos feitos por eles na pesquisa qualitativa do estudo “vivendo com hipertensão pulmonar: a perspectiva dos pacientes”. São falas que mostram como a hipertensão pulmonar é uma doença grave e que afeta a vida dos pacientes e de seus familiares. Há que se prover a essas pessoas o melhor tratamento possível, é o que defendemos nesta consulta pública.</p> <p>Abaixo, trechos da perspectiva dos pacientes:</p> <p>“Tive uma progressão muito grande desse cansaço. Cansava de tomar um banho, cansava de qualquer coisinha que eu fizesse. Quando eu tive um movimento de dobrar uma coberta eu quase desmaiei. Achei que estava morrendo.” ((XXX), 2019, pág. 50)</p> <p>“E a doença aumentando, e aí você vai se desfalecendo, porque você quer fazer suas coisas e não pode. Aí você quer fazer, quer continuar fazendo, mas não pode. Eu acredito aqui que ninguém sabe o que é estar em cima de uma cama, ninguém gosta de estar em cima de uma cama. Isso é terrível. Eu não sei estar em cima de uma cama. Mas, infelizmente, né, é isso que acontece com a gente.” ((XXX), 2019, pág. 50)</p> <p>“Depois do diagnóstico, minha maior dificuldade foi ter acesso ao medicamento, começar o tratamento. Você leva a papelada, daí eles inventam uma pendência, daí você volta...Muita burocracia. Quando eu consegui toda a papelada, o medicamento estava em falta. Daí fui pesquisar no google quanto tempo eu tinha de vida, daí fiquei mais mal ainda.” ((XXX), 2019, pág. 51)</p> <p>Estava em falta. Daí fui pesquisar no google quanto tempo eu tinha de vida, daí fiquei mais mal ainda.” ((XXX), 2019, pág. 51)</p> <p>“É a própria doença que é extremamente limitadora. A gente passa a ter um freio involuntário... Ninguém quer viver limitado, a gente quer sair, ir para a vida, mas ela é tão limitante que a gente vai, cada dia mais, fazendo menos. Então eu não aguento mais caminhar como antes, eu não posso mais trabalhar, tanto que eu me aposentei, eu não consigo caminhar no shopping por horas ou na praia.” ((XXX), 2019, pág. 54)</p> <p>“Meu esposo não pode mais trabalhar, porque eu passo mal, daí eu preciso de alguém, é só eu e ele em casa, daí eu preciso que ele me socorra. Então, assim, isso foi muito ruim. Aí ele diz assim ‘eu vejo que você tá melhor, eu vou voltar a trabalhar’. Aí eu digo assim: ‘ai, não volta, não, porque é só nos dois, por favor, não volta’. Então isso foi</p>
--	--

	<p>muito ruim, precisar de alguém, pra tá ali junto.” ((XXX), 2019, pág. 58)</p> <p>“[...] Não vou dizer que é fácil para você que descobriu que você é doente, descobriu que não pode tomar um banho nem escovar o dente, jantar, fazer as coisas normais de um ser humano sozinho, e a dependência de outra pessoa é muito cruel, é muito difícil. Não é todo mundo que está disposto a te ajudar e, quando te ajudam, te ajudam com um olhar atravessado.” ((XXX), 2019, pág. 61).</p> <p>Para acesso ao estudo completo: https://(XXX).Ong/wp-content/uploads/2020/05/vhip_vivendo-com-hp_estudo_book-online.Pdf</p> <p>5- A (XXX) , como organização da sociedade civil, apresenta a seguir quatro discordâncias a respeito da terapia medicamentosa proposta no relatório de recomendação:</p> <p>1- terapia tripla para classe funcional IV</p> <p>Não é razoável oferecer menos opções terapêuticas para pacientes mais graves, que estão em classe funcional IV, do que para pacientes que estão em classe funcional III. Um paciente na classe funcional IV sofre um impacto na qualidade de vida ainda maior do que um paciente na classe funcional III. Defendemos a liberdade de o médico especialista prescrever também terapia tripla para pacientes em classe funcional IV caso julgue necessário ao tratamento.</p> <p>Defendemos a possibilidade da associação sildenafil + bosentana, uma combinação já utilizada por inúmeros pacientes no Brasil e em Santa Catarina.</p> <p>Defendemos o uso da ambrisentana também em terapia tripla medicamentosa para HAP. Ora, por uma questão de bula, o paciente que está em estágio mais avançado da doença terá um medicamento retirado e ficará com apenas duas opções terapêuticas? Vamos negligenciar o paciente que está em classe mais avançada da doença, justamente quando ele mais precisa de cuidado? Como o médico especialista vai comunicar à família que o paciente apresentou uma piora e, por isso, terá um medicamento retirado do seu tratamento? Segundo documento do demandante, cerca de 60 pessoas em SC já estariam em uso de terapia combinada tripla com sildenafil + ambrisentana ou bosentana + iloprost ou selexipag.</p> <p>2. Quanto ao escalonamento do tratamento para HAP, solicitamos que aceitem critérios menos invasivos, que não apenas o cateterismo cardíaco direito, para oferecer mais opções de tratamento, como terapia dupla ou tripla. Não é razoável exigir que o paciente faça cateterismo cardíaco direito quando o médico especialista de centro de referência não julgar que este exame é realmente necessário. Existem critérios não invasivos que oferecem menos riscos ao paciente e menos custo para o estado.</p> <p>3. Defendemos a incorporação do medicamento riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. O riociguat é o</p>
--	--

		<p>único medicamento registrado para HPTEC no país. Atualmente, os pacientes de HPTEC estão desprotegidos pelo estado e deixados à própria sorte. O estado de santa catarina tem a oportunidade de oferecer uma chance de vida a esses pacientes!</p> <p>Como representante dos pacientes, não podemos concordar que a única terapia indicada para pacientes de HPTEC seja negada no SUS. A falta de acesso ao tratamento medicamentoso adequado pode levar ao agravamento do quadro de saúde do paciente e a demandas judiciais. A judicialização, sabemos, é excludente. Ela onera o sistema de saúde e privilegia aqueles que têm acesso à justiça.</p> <p>Questionamos, ainda, a população elegível para receber o riociguate que consta no relatório de recomendação: 160 pessoas. Reforçamos o dado da associação catarinense de pneumologia e tisiologia - ACAPTI, no documento demandante desta consulta pública: em santa catarina, estimando-se a prevalência pelo número total de habitantes, teríamos em torno de 50 casos de pacientes de HP grupo 4.</p> <p>A (XXX), dessa forma, defende a solicitação do demandante pela incorporação do medicamento riociguate para tratamento de HP grupo 4.</p> <p>4. Defendemos a inclusão do medicamento tadalafila no protocolo estadual, visto que muitos pacientes de santa catarina já fazem uso desse medicamento.</p>
01/03/2022 18:54:38	Outros	-
01/03/2022 19:04:37	Entidade profissional	<p>1- Estratificação de risco</p> <p>A avaliação sistematizada dos pacientes com HAP tem como objetivo identificar fatores relacionados ao prognóstico e orientar condutas terapêuticas de acordo com a estratificação de risco em que se encontra naquele momento. Por se tratar de doença grave, limitante e progressiva, o retardo na associação de medicações e/ou ajuste de doses pode implicar em aumento de morbimortalidade. A estratificação não invasiva se mostrou eficiente em classificar os pacientes com HAP em baixo, moderado e alto risco, utilizando a distância no teste de caminhada de 6 minutos, a classe funcional, BNP ou nt-próbnp e/ou ecocardiograma. Dessa forma, a exigência do cateterismo cardíaco direito para associação ne novas drogas ao tratamento do paciente, não deve ser obrigatória.</p> <p>https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017</p> <p>Bloqueadores dos canais de cálcio</p> <p>Correção do equívoco relacionado ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com teste de vasorreatividade positivo e não, negativo.</p> <p>2- Associação bosentana e sildenafil</p>

	<p>A exclusão da associação bosentana e sildanafila. Essa combinação foi extensamente utilizada nos últimos dez anos, por ser a bosentana uma das drogas vasodilatadoras mais antigas no mercado, assim como a sildanafila. Apesar das citadas interações, estudos de vida real mostraram benefício nessa associação, assim como a análise de subgrupo relativo aos pacientes com HAP incluídos no Brasil, no estudo COMPASS, foi positiva, possivelmente por se tratarem de pacientes com menos comorbidades associadas, que poderiam influenciar no diagnóstico correto de HAP. Dessa forma, sugere-se manter a opção dessa associação para terapia dupla inicial ou terapia dupla escalonada.</p> <p>Doi:10.1183/13993003.00907-2015</p> <p>Medicações a serem utilizadas como terceira droga no Brasil</p> <p>O selexipag foi incorporado pela CONITEC como opção para pacientes em classe funcional III, utilizando a terapia dupla. Ambas as medicações foram utilizadas em pacientes de classe funcional III, sendo possibilidades para terceira droga, para pacientes que estejam em uso de combinação siladenafila + bosentana ou ambrisentana. Embora as evidências para selexipag venham de estudos com delineamento mais robusto, o iloprost é utilizado em maior escala no Brasil, até pelo fato de constar no PCDT de 2014 e ser mais antiga. Há estudo nacional que corrobora com a utilização da iloprosta como terceira droga para tratamento da HAP.</p> <p>Doi: 10.1253/circj.Cj-16-0097. Epub 2016 mar 18</p> <p>Selexipag em pacientes com HAP em classe funcional II</p> <p>O selexipag consta como possibilidade terapêutica em pacientes que estejam em classe funcional II, porém com outros critérios na estratificação de risco que indiquem risco intermediário ou alto, com indicação de associação de terceira droga. Esse perfil estava presente no estudo GRIPHON, que mostrou benefício de morbimortalidade.</p> <p>https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z</p> <p>Dados a respeito da utilização de riociguat em longo prazo</p> <p>O CHEST II, foi um estudo de extensão, aberto, que envolveu 237 pacientes e teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do riciguat em longo prazo, 1 ano de seguimento. O perfil de segurança foi semelhante ao observado no CHEST I. O ganho na distância percorrida no TC6M em relação ao basal do estudo CHEST I, foi de 52 metros, em média. Em relação a classe funcional, 47% dos pacientes melhoraram, 50% permaneceram estáveis e 3% pioraram.</p> <p>Doi: 10.1183/09031936.00087114</p> <p>Em estudo observacional, que avaliou o efeito do riociguat em pacientes com HPTEC (19 pacientes) e HAP (18 pacientes), por período de 10 anos, houve melhora estatisticamente significativa da resistência vascular pulmonar, em relação ao basal (redução média de 1232 dyn.S.Cm-5 e 835 dyn.S.Cm-5, em pacientes com HPTEC e HAP,</p>
--	--

		<p>respectivamente), assim como melhora significativa do índice cardíaco nos dois perfis de pacientes. A distância no TC6M aumentou em 43,1 metros. Nenhum paciente abandonou o estudo por efeito colateral relacionado ao riociguat. Esse estudo, embora com pequeno número de pacientes, sugere um bom perfil de segurança da droga. https://doi.org/10.1183/23120541.00082-2021</p> <p>3- Impacto orçamentário</p> <p>Apesar do percentual de pacientes candidatos a utilizar o riociguat, indicado no relatório, estimado a partir de estudos epidemiológicos de pacientes com HPTEC e indicação de tratamento com riociguat (cerca de 3,2 dos pacientes que sobrevivem a tromboembolia aguda desenvolverão HPTEC. Desses, 37,1% serão inoperáveis e 35% terão hipertensão pulmonar residual), a realidade apontada em enquete feita pela comissão de circulação pulmonar da SBPT, com coordenadores de 17 centros que são referências para o tratamento de HPTEC foi a seguinte: Em relação ao número de pacientes com o diagnóstico de HPTEC: um centro acompanha mais que 100 pacientes; 11,8% acompanham entre 60-100 pacientes; 17 % acompanham entre 30-60 pacientes; 35,3% entre 10-30 pacientes e 29,4% < 10 pacientes.</p> <p>Realizam menos de 10 tromboendarterectomias ao ano - 17,6% dos centros; realizam mais que 10 cirurgias ao ano – 11,8%; não realizam tromboendarterectomia – 70,6% dos centros avaliados.</p> <p>Em relação a indicação de riociguat para os pacientes em acompanhamento, utilizando os critérios formais: 47,1% dos centros julgam que menos de 10 pacientes teriam indicação; 35,3 julgam que entre 10 – 19 pacientes teriam indicação; 5,8% julgam que 20 – 39 pacientes teriam indicação e 11,8% julgam que mais de 40 pacientes teriam indicação de usar riociguat.</p> <p>Embora esse levantamento aponte para o subdiagnóstico dessa enfermidade em nosso país, assim como para a dificuldade de acesso aos centros de referência para adequada avaliação e tratamento dos pacientes, essa é a realidade para muitas doenças raras e não pode ser desconsiderada quando se avalia o custo de uma nova tecnologia a ser incorporada.</p> <p>Por fim, entendemos que o riociguat foi testado contra o melhor tratamento disponível para HPTEC em seu trabalho, considerando as evidências formais no momento. Foi a única droga a mostrar benefício em desfechos clínicos e hemodinâmicos, considerando as drogas disponíveis no Brasil. Apresentou bom perfil de segurança em estudos que utilizaram intervalos mais longos. Considerando a gravidade e a limitação para atividades habituais, causadas pela HPTEC, os pacientes que têm indicação formal de usar essa medicação, não devem ser privados desse direito, sendo altamente estimulado que os seus cuidados sejam feitos e/ou coordenados por centros de referência para o manejo dessa enfermidade.</p>
01/03/2022	Outros	-

19:46:37		
01/03/2022 19:55:57	Outros	<p>1- Recomendações modificaram a solicitação do demandante</p> <p>2- Estratégias indicadas não correspondem a prática clínica e não incorporação de riociguat como única alternativa para pacientes com HPTEC apesar de evidências clínicas robustas de longo prazo</p> <p>4- Inclusão de terapias combinadas para HAP mas com terapêuticas em dissonância das recomendações internacionais e práticas clínicas</p> <p>6- Pacientes continuarão a ficar desastitados pelo sistema com esse protocolo</p>
01/03/2022 20:15:34	Outros	<p>1- As terapias ofertadas não condizem com a prática clínica e falta de incorporação de riociguat para pacientes com HPTEC apesar de evidências clínicas</p> <p>2- As opções de terapias combinadas para HAP não condizem com as recomendações internacionais</p> <p>4- Os pacientes com esta proposta de protocolo não atende a necessidade dos pacientes</p>
01/03/2022 20:19:06	Outros	<p>2- Meu filho não respondeu as primeiras medicações do protocolo sendo necessário judicialmente conseguir tratamento</p> <p>3- Remédios poucos e caros</p>
01/03/2022 20:30:55	Outros	-
01/03/2022 21:29:15	Outros	<p>2- Os medicamentos ambrisentana, tadalafila e iloprost tiveram resultado positivo e bem visível para a minha esposa logo após o primeiro mês de uso. Quando a minha esposa não fazia uso destes medicamentos, vivia passando mal e internada, até na UTI a minha esposa parava. Não tem cabimento querer suspender estes medicamentos sendo que só beneficia os pacientes, sem o uso destes seria o mesmo que assinar a sentença de morte.</p> <p>3- O estado alega que o medicamento riociguat tem um custo muito alto e que consta 160 pacientes no estado precisando do mesmo, isto não confere, pois os próprios médicos alegam ter em torno de 50 pacientes somente. No estado de SC tem 18 pacientes recebendo riociguat via judicial até o momento, sendo 2 em Joinville e 16 nos demais municípios, e tem comprovação destes dados. Numa determinada farmácia de SC o riociguat está custando em torno de 10 mil reais, será mesmo que o estado não pode fornecer? O número de pacientes não é tão absurdo assim como alegam.</p>

01/03/2022 21:32:43	Profissional	<p>1- Em relação ao diagnóstico, sugiro acrescentar estratificação invasiva (cateterismo cardíaco) E acrescentar estratificação não-invasiva, como teste de caminhada, exames laboratoriais (BNP ou nt-probnp) e área do átrio direito, este último em crescente uso e com relativa facilidade de uso em todos os centros. Acrescento apenas correção em relação ao uso de bloqueadores do canal de cálcio, com uso validade para os pacientes com teste de vasoreatividade POSITIVO.</p> <p>2- Em relação a terapia combinada, sugiro a revisão do uso das classes de medicação: inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil/tadalafila) aos inibidores dos receptores da endotelina (bosentana/ambrisentana). As terapias já são amplamente difundidas fora do brasil e seu uso em associação não apresentam efeitos deletérios em "vida real". Em relação a terapia tripla, a incorporação de iloprost em classe funcional IV, já com estudos e uso em todo mundo, droga já em uso há alguns anos no brasil em centros de tratamento.</p> <p>Reavaliar o uso de ambrisentana em pacientes classefuncional IV</p> <p>Em relação ao uso do riociguate, uma breve revisão dos centros que realizam tromboendarterectomia demonstra que são pouquíssimos centros de tratamento cirurgico, terapia de escolha. A possibilidade de terapia medicamentosa tanto para doentes com HP residual, como doentes com contra-indicação cirurgica (seja social ou clínica) são extremamente comuns, sendo a resolução cirúrgica uma terapia de exceção no nosso contexto, infelizmente. O estudo CHEST-2 demonstrou o acompanhamento da terapia por até 2 anos com resultados muito seguros.</p>
01/03/2022 21:52:45	Outros	-
01/03/2022 21:55:30	Outros	-
01/03/2022 21:55:49	Outros	<p>2- Faço uso diário do medicamento tadalafila 20mg e gostaria que fosse incorporado no protocolo estadual da HAP. Gostaria também que não fosse tirado o ambrisentana no estágio mais avançado da doença classe funcional IV. Outra coisa séria a não retirada da combinação bosentana+sildenafil, que já é utilizado por muitos pacientes no brasil.</p>

QUADRO 9 – Experiências Práticas

Data	Contribuiu como	Resposta à pergunta
14/02/2022 13:58:43	Outros	-
21/02/2022 14:12:52	Outros	-
21/02/2022 14:21:54	Outros	1- Nao 4- Não
21/02/2022 14:23:34	Outros	1- Nao
21/02/2022 14:28:09	Outros	1- Iloprosta para HAP e riociguatate para HPTEC 2- Melhora da capacidade funcional dos pacientes, melhora na qualidade de vida
21/02/2022 14:43:51	Outros	-
21/02/2022 14:56:04	Outros	1- Sim. Riociguat. 2- Salvou a vida de uma gestante.
22/02/2022 14:55:04	Outros	1- Yarfarina, sildanafil, 2- Consigo ter uma respiração melhor . 4- Xarelto
22/02/2022 14:55:42	Outros	1- Sim, ambrisentana, tadalafila, iloprost 2- Eu apresentei uma resposta significativa, senti uma boa diferença com o uso destes medicamentos. Quando eu não fazia uso destes medicamentos, eu me cansava facilmente, passava mal e até desmaiava. Eu ainda fico ofegante em certas situações, mas nada comparado à quando eu não fazia o uso destes medicamentos. Hoje já consigo fazer muitas coisas com a ajuda destes medicamentos. Ainda tenho minhas limitações, mas com a resposta positiva deste medicamento já me sinto melhor.
22/02/2022	Outros	1- Sim, faço uso de ambrisentana e selexipague

15:14:53		2- A terapia tripla melhorou muito minha qualidade de vida.
22/02/2022 15:58:37	Outros	1- Sim 2- Qualidade de vida
22/02/2022 17:10:55	Outros	1- Sim riaciguate 2- Me ajudou muito. Dando uma melhor qualidade de vida, medicamento qual eu faço uso diário.
22/02/2022 17:23:09	Outros	-
22/02/2022 21:06:55	Outros	1- Tadalafila, ambrisentana, iloprosta 2- Meu marido faz uso dessas medicações. Apresentou melhora da saturação. Como consequência consegue realizar as suas atividades diárias, e ter uma melhor qualidade de vida. Isso se dá ao tratamento realizado com a terapia combinada das 3 medicações. Quando fazia uso de apenas duas combinações (tadalafila e ambrisentana) teve episódio de hemoptise, não houve controle da hipertensão pulmonar. Por isso a importância da terapia combinada. Somente uma medicação não faz o efeito necessário. 3- Conseguir as medicações. Principalmente quando necessita da terapia combinada com 3 medicacoes. Não houve nenhuma reação grave.
22/02/2022 21:18:35	Outros	1- Eu uso o tadalafila, o ambrisentana e o centavos (iloprosta). Só vim ter qualidade de vida e fôlego e melhor oxigenação com os 3 medicamentos juntos. Quando fico sem um deles passo muito mal. Sempre fui proibido de fazer qualquer exercício pois minha boca e lábios já ficavam roxos e a oxigenação caia pra casa dos 70. Hj com o tratamento que faço com os 3 medicamentos minha oxigenação melhorou a ponto de poder fazer caminhadas. Já consigo andar 4 km em uma boa velocidade e sem nenhum sintoma. Fico muito disposto depois disso ainda. 3- Não tenho reação nenhuma que seja negativa 4- Não, somente o uso dos 3
23/02/2022 14:17:55	Outros	-
23/02/2022 15:06:11	Profissional	1- Sildenafil , ambrisentana - terapia dupla 2- Estabilização clínica nos pacientes em risco moderado. 3- Cefalria, nauseas, flushing facial 4- Sim. Bosentana, associado a sildenafil em pacientes com esclerose sistêmica. Não observamos efeitos deletérios da associação, com o benefício de melhora da HAP e do fenômeno de raynaud.

23/02/2022 18:01:55	Outros	1- Ambrisentana 2- Melhora o funcionamento dos pulmão ajudando ter uma vida normal 3- Iloprost
23/02/2022 20:49:01	Profissional	1- Riociguate 2- Melhora da dispneia com melhor qualidade de vida e aumento da expectativa de vida 3- Não serem fornecidos pelo sistema único . somente o fato de ter de judicialisar ja onera o estado 4- Não
23/02/2022 22:27:15	Outros	1- Eu sou paciente faço uso de ambrisentana tadalafila, metropolol, marevam, entre outros todos esses medicamentos salvaram minha vida temos que nos juntar para conseguir nossos direitos tenho filhos pra criar ver crescer uma vida para lutar ...Não podemos parar esses medicamentos salvam nossas vidas 2- São medicamentos que salvam vidas não tirem esse direito de nós incluir no sus seria maravilhoso o ambrisentana foi uns dos remédio que salvou minha vida hj estou aqui para contar....Entre os outros que faço uso e não são baratos pra nos manter 3- Não tive nenhum efeito negativo super recomendado 4- Sim vários. Marevam. Lixiana ,metropolol etc....
24/02/2022 15:30:54	Exclusão	-
24/02/2022 16:47:39	Outros	-
24/02/2022 16:48:12	Outros	-
24/02/2022 16:48:17	Outros	-
24/02/2022 16:49:32	Outros	-
24/02/2022 16:49:59	Outros	1- Iloprosta e riociguate 2- Melhora da classe funcional e aumento na caminhada sem cansar 3- Até o momento não 4- Não

24/02/2022 16:54:36	Outros	-
24/02/2022 17:23:37	Profissional	1- Sim, com todos! Precisamos ter as diferentes opções terapêuticas para os diferentes pacientes. Com relação à HPTEC, o tratamento com riociguat é eficaz e percebe-se nitidamente nos pacientes.
24/02/2022 19:29:00	Profissional	-
24/02/2022 21:10:46	Outros	1- Sim, ambrisentana e tadalafila 2- Os efeitos positivo dos dois foi que está ajudando muito na melhora na minha doença que é a hipertensão pulmonar, minha respiração está melhor não me sinto sufocada quando estou caminhando 4- Tadalafila e ambrisentana
25/02/2022 08:11:59	Profissional	1- Sim, tive experiência com todos os medicamentos citados. 2- Em todos: melhora da classe funcional, redução do BNP, melhora da distância percorrida no t6min, redução de hospitalização, boa tolerabilidade mesmo com terapia combinada. 3- Via de administração (inalatória) e número de doses diárias (6 a 9 vezes/dia) da iloprosta 4- Não; somente os listados na consulta pública.
25/02/2022 08:38:54	Outros	-
25/02/2022 09:18:09	Profissional	-
25/02/2022 14:24:59	Indústria	1- Sim, a (XXX) é detentora da patente e registro dos medicamentos iloprosta e riociguat. 2- A (XXX) elaborou um documento oficial que será anexado neste formulário, com todas as considerações sobre o tema. 4- Não
25/02/2022 15:39:30	Outros	-
25/02/2022 19:44:01	Outros	1- Riociguat 2- Me sentia bem melhor, e tinha mais facilidade de respirar 4- Sim, tadalafila

25/02/2022 21:06:59	Outros	1- Não.
26/02/2022 08:13:18	Outros	1- Sim, sildenafil 2- Melhora muito considerável no bem estar e diminuição das idas ao hospital 4- Não
26/02/2022 11:25:08	Indústria	-
27/02/2022 14:35:25	Profissional	1- Todos 2- Excelente resposta clínica com ambrisentana mais tadalafila em dupla ou tripla com mais iloprosta. Excelente resposta com riociguat tanto para HAP grupo 1 quanto HPTEC. 3- Monoterapias. Evoluem muito rapidamente. 4- Medicamentos em pesquisa clínica inúmeros
28/02/2022 09:57:11	Profissional	1- Sim. Já tive. Ambrisentana, bosentana, sildenafil riociguat, tadalafina , iloprosta 2- A grande maioria houve melhora com a implementação de terapia medicamentosa. Dificil especificar individualmente cada medicação uma vez que sao varios casos e muitos anos de acompanhamento. 3- Não obtive nenhum evento adverso grave com combinação de drogas ou mesmo com elas de forma isolada. A utilização de bosentana associado a sildenafil foi utilizada e não tive eventos adversos que justificassem a suspensao do tratamento. O riociguat foi utilizado em alguns casos, sendo que somente em um em função de hipotensão tive que ajustar o tratamento. Demais estão em uso sem problemas. 4- Fora as medicações utilizadas, sao utilizado medicações como diuréticos, inotrópicos alem de vaso dilatadores específico sem caso de hipertensão arterial sistêmica. (Não pulmonar) estas terapias são muito individualizadas e difíceis de serem relatadas indivualmente.
28/02/2022 10:15:33	Associação de Pacientes	1- Sim, com todos citados 2- Boa resposta terapêutica e de longo prazo, como já citado no documento 3- Dificuldade de titulação e interrupção de abastecimento quando de maneira judicializada. Que pode ser corrigido com protocolo específico 4- Tadalafila
28/02/2022 14:22:20	Representante de associação	-

28/02/2022 16:53:02	Profissional	<p>1- Com todos</p> <p>2- Evidente melhora clínica dos pacientes após introdução de cada droga (monoterapia, posteriormente combinada, posteriormente tripla), do ponto de vista de prática clínica, mostrando como cada uma das drogas tem seu papel importante.</p> <p>3- Efeitos colaterais esperados de cada uma das drogas e facilmente manejáveis. O de mais difícil manejo é o iloprost.</p> <p>4- Não</p>
28/02/2022 21:46:11	Outros	<p>1- Minha filha já usou sildenafil, bosentana, hoje atualmente usa iloprost, ambrisentana.</p> <p>2- Sildenafil, ela usou no início do tratamento onde a HAP avançou muito mesmo usando o mesmo. Depois usou sildenafil+ bosentana, mesmo assim a HAP continuou aumentando. Então mudamos para ambrisentana+ tadalafila+ iloprost a doença até deu uma estabilidade. Mas como minha filha tem apenas 18 anos queremos ver ela bem.</p> <p>3- O mais negativo com toda certeza é o iloprost, pois ele é uma inalação a qual o paciente precisa fazer sozinho, e por duas vezes minha filha já estava mal na UTI, e não conseguia fazer a inalação. Então fica a pergunta até que ponto um medicamento é bom que na hora que vc mais precisa não consegue usar...</p> <p>4- No momento minha filha iniciou o uso de adempas, pois queremos a chance de ver nossa filha sair do uso do oxigênio 24 horas por dia</p>
28/02/2022 22:16:39	Profissional	<p>1- Com todos os mencionados no protocolo</p> <p>2- A combinação de iloprost com tadalafila e ambrisentana é muito positiva. Vejo excelente efeito entre riociguana e ambrisentana também. Não vejo motivos para descontinuar tratamento com era na classe funcional IV</p> <p>3- Selexipag e iloprost são drogas de difícil uso por pouca praticidade ou efeitos adversos então essas devem ser de fácil acesso já que são usadas em casos excepcionais</p> <p>4- Sotatercept é droga em pesquisa que deve vir com lançamento breve e deve substituir iloprost e selexipag com terceira droga</p>
28/02/2022 23:45:55	Hospital	<p>1- Sim todos</p> <p>2- Ambrisentana + tadalafila excelente. Depois associar selexipag ou iloprost na progressão da doença.</p> <p>3- Monoterapias.</p> <p>4- Diversos em pesquisas clínicas</p>
01/03/2022 09:09:12	Profissional	<p>1- Todos para HAP e HPTEC na residência em ambulatório em HP</p> <p>2- Para HAP os resultados são infinitamente melhores quando usados os medicamentos disponíveis em combinação com base na estratificação de risco. Paciente tem uma melhora muito maior e maior disposição para atividades. Muitos voltam a ter uma vida praticamente normal, trabalhando novamente.</p>

		<p>Para HPTEC, os pouquíssimos felizardos que conseguiram fazer o tratamento com riociguat, após dificultosa ação judicial, obtiveram um incrível melhora em seus quadros, conseguindo retornar às atividades básicas diárias e menor dependência de cuidadores. Vi um paciente que estava caminhando para a morte com falta de ar e hipertensão grave ventricular, mas após o início do tratamento, teve uma melhora súbita e inclusive pode sair da ventilação 24h.</p> <p>3- Os medicamentos que são inalatórios e precisam de um inalador para serem utilizados, são mais complexos, mas com uma boa orientação os pacientes se adaptam, o que não é portanto um impeditivo para o uso. Talvez seria bacana um treinamento maior por parte dos laboratórios (sem impacto para o sistema, deveria ser uma negociação entre SES e laboratório), afim de evitar o uso errado e consequente impacto na eficácia.</p> <p>4- Todos aprovados já estão inclusos na minha contribuição e foram discutidos na recomendação preliminar</p>
01/03/2022 10:33:17	Outros	<p>1- Marevam, ambrisentana,,tadalafila, metropolol, cardil, entre outros, salvam vidas, precisamos dessas medicamentos.</p> <p>2- Eles salvaram minha vida são ótimos medicamentos muitos precisam deles pra viver não é justo tirar isso nossos,,,,, nossos direitos como paciente tenho voz sim.....</p> <p>3- Não tem efeito negativo eles ajudam a melhorar nossas condições de saúde</p> <p>4- Ambrisentana, tadalafila, riocigat, metropolol, entre outros</p>
01/03/2022 12:31:54	Associação de Pacientes	-
01/03/2022 18:54:38	Outros	<p>1- Sildenafil ambrisentana</p> <p>2- Melhorou muito minha saturação, melhorando minha qualidade de vida</p> <p>4- Não</p>
01/03/2022 19:04:37	Sbpt	-
01/03/2022 19:46:37	Outros	<p>1- Eu usei sildenafil</p> <p>2- Melhor respiração, consequentemente melhor disposição e qualidade de vida.</p> <p>3- As vezes dor de cabeça</p> <p>4- Não, porém para HPTEC (como é o meu caso) sabemos que a única medicação disponível é o riociguat com vários casos de melhora expressiva da qualidade de vida. Precisamos que o estado nos de a chance de termos uma vida digna e de qualidade.... Não são tantos pacientes assim que precisam deste medicamento e ele melhora e muito o estado geral de quem sofre com esta doença.</p>
01/03/2022	Outros	-

19:55:57		
01/03/2022 20:15:34	Outros	-
01/03/2022 20:19:06	Outros	1- Sildenafil não reagiu Bosentana não teve melhora Ambrisentana está em uso Tadalafila está em uso Iloprost fez mal Selexipague deu reação
01/03/2022 20:30:55	Outros	1- Sim tive experiência pois minha enteada usa alguns e já usou outros. Sildenafil, bosentana, ambrisentana e iloprost 2- A ambrisentana teve um grande resultado em minha enteada antes do uso desta medicação ela não conseguia nem sair da cama, precisava de ajuda até p lavar cabelos. Ela fez o uso de ambrisentana+ tadalafila+ iloprost. Essa combinação conseguiu trazer um pouco de vida p ela. 3- Por duas vezes minha enteada estava na UTI e não conseguia fazer o uso do iloprost por ser uma inalação, ela não tinha força p conseguir fazer 4- A pouco tempo ela início o uso da adempas, pois ela tem apenas 18 anos e quer lutar para viver. Não apenas usar medicamentos que dão sobrevivência. Pois é uma paciente que usa oxigênio 24 horas por dia
01/03/2022 21:29:15	Outros	1- Antes de fazer uso dos medicamentos ambrisentana, tadalafila e iloprost, minha esposa sempre passava mal, desmaiava e até parava na UTI, e depois que ela começou a fazer uso destes, não precisou mais internar e até consegue fazer atividades que antes ela não conseguia 3- Minha esposa não tem sentido efeitos negativos
01/03/2022 21:32:43	Profissional	1- Todos 2- Em todos, inclusive a terapia tripla, obtive resposta satisfatória, mesmo em pacientes muito graves, com melhora da qualidade de vida e muitos com redução importante da hipoxemia e medidas não-invasivas.
01/03/2022 21:52:45	Outros	1- Sim já fiz uso de sildenafil, bosentana, ambrisentana e iloprost 2- O mais positivo foi da terapia combinada entre ambrisentana+ tadalafila+ iloprost. Antes dessa medicação eu não conseguia nem tomar banho sozinha mesmo com o uso do oxigênio 24 horas por dia. Eu mal conseguia sair da cama p comer. Hoje já consigo fazer meus cuidados pessoais sozinha. Tudo com a ajuda do uso do oxigênio 24 horas por dia. 3- O mais difícil e a inalação do iloprost. Só quem precisa fazer essas inalação sabe o trabalho que dá na nossa vida. Sem falar que vc precisa estar se sentindo bem conseguir fazer essa inalação. Pois já passei mal de ficar na UTI. E tive

		<p>que ficar sem fazer a inalação. Correndo risco de vida na UTI, por causa da minha doença, e não conseguia fazer a inalação.</p> <p>4- Estou no início do uso do adempas, p tentar uma chance de eu poder viver. Pois tenho 18 anos. E atualmente vivo para fazer meu tratamento de saúde. Eu quero fazer um tratamento de saúde p viver a vida! Quem sabe um dia sair do uso do oxigênio 24 horas por dia.</p>
01/03/2022 21:55:30	Outros	-
01/03/2022 21:55:49	Outros	<p>1- Tadalafila 20mg</p> <p>4- Sim, dois medicamentos de aspiração que não funcionaram</p>

ANEXO C – PARECER DA COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA

No dia 19 de maio de 2022, o Relatório de Recomendação Final para a elaboração de um Protocolo Estadual (PE) foi submetido à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT/SES/SC) em sua 122ª Reunião Ordinária. Foi realizada a apresentação do Relatório de Recomendação Final para apreciação dos participantes e posterior elaboração de contra parecer.

Em 15 de junho de 2022 foi apresentado o contra parecer elaborado pela CFT/SES/SC que apontou as seguintes considerações: *Com relação a análise de evidências que consta no relatório, esse núcleo nada tem a declarar, considerando impecável as considerações realizadas pelo GT-PIT. No item que trata do Acesso aos Medicamentos, restaram duas dúvidas: Em relação às especialidades médicas, considerando a dificuldade de especialidades na rede SUS, essa situação não poderia comprometer o acesso deste paciente ao PE? E por qual motivo obrigatoriamente deverão ser somente estes especialistas, uma vez que o objetivo é desburocratizar o acesso dos pacientes e diminuir a demanda judicial?*

No dia 23 de junho de 2022, na 123ª Reunião Ordinária, os questionamentos do contra parecer foram esclarecidos pelo GT-PIT com a seguinte resposta: *Conforme nossas buscas na literatura e consulta junto aos colaboradores especialistas e a Comissão Médica de Pneumologia DIAF/SES/SC, por se tratar de uma doença rara e específica, são poucos profissionais que possuem conhecimento suficiente para fazer o diagnóstico de pacientes com HAP. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar, publicado pelo Ministério da Saúde (2014) também auxiliou na fundamentação da exigência de especialistas. Ressaltamos que outras patologias da área da pneumologia, como asma e DPOC também devem ser avaliadas por médico especialista nos casos graves. Como HAP é uma patologia de maior gravidade que as anteriormente citadas e o PCDT do Ministério da Saúde já exige especialistas para essa patologia, achamos prudente manter a necessidade de especialista para solicitações.*

Após a explanação pelo GT-PIT, foi realizada a votação do Relatório de Recomendação Final, o qual foi aprovado pela maioria dos membros da CFT/SES/SC presentes na reunião.