



Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

Tratamento com Uptravi® (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.

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica
Submetido para: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
(CONITEC)

Submetido em: 29 de Outubro de 2020

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	9
CONDIÇÃO CLÍNICA	11
1.1 Caracterização Geral da Doença.....	11
1.2 Epidemiologia	11
1.3 Fisiopatologia	12
1.4 História Natural da Doença.....	14
1.4.1 Sintomas e Diagnóstico	14
1.4.2 Prognóstico e Mortalidade.....	15
1.5 Carga da Doença	18
1.5.1 Carga Humanística.....	18
1.5.2 Carga Econômica	20
1.6 Desfechos clínicos e evolução do manejo da HAP	22
1.6.1 Morbidade como fator prognóstico.....	24
1.6.2 Comparações indiretas.....	26
PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA.....	26
1.7 Algoritmos de Tratamento.....	26
1.7.1 ESC/ERS	26
1.7.2 Consenso de especialistas.....	29
1.7.3 PCDT	30
1.8 Tratamentos disponíveis.....	31
1.8.1 Iloprosta	33
1.8.2 Sildenafil	34
1.8.3 Ambrisentana	34
1.8.4 Bosentana.....	35
NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS.....	36
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	38
1.9 Apresentações.....	39
1.10 Indicação de bula	39
1.11 Indicação proposta para incorporação	39
1.12 Mecanismo de ação.....	39
1.13 Administração e Posologia	40
1.14 Contraindicações.....	40
1.15 Preço proposto	40
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	40
1.16 Revisão Sistemática da Literatura	40

1.16.1	Objetivo	40
1.16.2	Questão de pesquisa	41
1.16.3	Critérios de elegibilidade.....	41
1.16.4	Bases de dados	42
1.16.5	Vocabulário controlado.....	42
1.16.6	Critérios de qualidade	43
1.16.7	Avaliação da qualidade.....	43
1.16.8	Resultados	43
1.16.9	Discussão das Evidências Clínicas.....	80
EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS		83
1.17	Análise de custo-utilidade	83
1.17.1	Objetivo	83
1.17.2	População-alvo	83
1.17.3	Horizonte temporal	83
1.17.4	Perspectiva da análise	83
1.17.5	Intervenção e Comparador	83
1.17.6	Desconto	84
1.17.7	Desfechos	84
1.17.8	Estrutura do modelo	85
1.17.9	Mensuração de parâmetros	85
1.17.10	Dados clínicos	86
1.17.11	Uso de recursos	89
1.17.12	Resultados	93
1.17.13	Análise de sensibilidade	94
1.18	Análise de impacto orçamentário	102
1.18.1	População alvo	102
1.18.2	Horizonte temporal	102
1.18.3	Cenários.....	102
1.18.4	Comparadores	103
1.18.5	Participação de mercado.....	103
1.18.6	População de interesse.....	104
1.18.7	Custos anuais	106
1.18.8	Resultados	106
1.18.9	Análise de sensibilidade determinística (ASD).....	107
1.19	Análise alternativa de impacto orçamentário.....	109
RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS.....		113
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....		113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		115
APÊNDICE 1		124
APÊNDICE 2		125
ANEXO 1		129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estimativas de incidência e prevalência de HAP	12
Tabela 2. Classe funcional NYHA e OMS	14
Tabela 3. Recomendações para eficácia da monoterapia para HAP de acordo com a classe funcional OMS.	28
Tabela 4. Recomendações para eficácia do medicamento sequencial terapia combinada para HAP de acordo com a classe funcional OMS.	29
Tabela 5. Medicamentos para HAP disponíveis no Brasil	32
Tabela 6. Apresentações de Uptravi® (selexipague)	39
Tabela 7 - Estratégia de busca para a revisão sistemática de literatura.....	41
Tabela 8. Bases de dados para a busca de evidências científicas.....	42
Tabela 9. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática. ...	42
Tabela 10. Estudos selecionados para análise qualitativa.	45
Tabela 11. Características dos pacientes no baseline.	51
Tabela 12 - Desfechos primários e secundários dos dois braços do estudo GRIPHON	54
Tabela 13 - Estudos analisados pela meta-análise em rede	63
Tabela 14. Resultados do <i>surface under the cumulative ranking curve</i> (SUCRA).	67
Tabela 15. Tabela de EAs por tipo de medicamento.....	71
Tabela 16. Demanda aferida de pacientes com HAP, em tratamento no SUS, por esquema de tratamento.	84
Tabela 17. Valores de utilidade - GRIPHON	86
Tabela 18. Valores de utilidade por via de administração	87
Tabela 19. Eventos de morbidade - GRIPHON.....	87
Tabela 20. AIC e BIC para curva de sobrevida - GRIPHON.....	88
Tabela 21. Preços de selexipague – PMVG 18% e PMVG 0%	90
Tabela 22. Esquema de titulação de dose	90
Tabela 23. Proporção de pacientes por perfil de dose	91
Tabela 24. Custo do primeiro ciclo do modelo (3 meses) - selexipague.....	91
Tabela 25. Custos com ERA + PDE5i.....	93
Tabela 26. Resultado do modelo de custo-utilidade – cenário base.....	93
Tabela 27. Resultado do modelo de custo-utilidade com desoneração de impostos...	94
Tabela 28. Parâmetros variados na ASD - RCEI	95
Tabela 29. Resultado da ASD - RCEI	96
Tabela 30. Resultado da ASD - RCEI	100
Tabela 31. Participação de mercado.....	103
Tabela 32. População elegível por ano.....	105
Tabela 33. Projeção da população elegível – 2021 a 2025.....	106
Tabela 34. Custos anuais	106
Tabela 35. Resultado de impacto orçamentário	106

Tabela 36. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário	108
Tabela 37. Parâmetros variados na ASD - Impacto orçamentário.....	108
Tabela 38. Resultado de impacto orçamentário – cenário sem impostos.....	109
Tabela 39. Parâmetros variados na ASD – IO considerando isenção de impostos ...	110
Tabela 40. Estudos excluídos.....	124
Tabela 41. Escore AMSTAR 2 das revisões sistemáticas incluídas.....	125
Tabela 42. Checklist do AMSTAR 2.....	125
Tabela 43. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os critérios GRADE – GRIPHON.....	127
Tabela 44. Estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de de Jain et al. 2017.	129
Tabela 45. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de Wang et al 2018.....	133
Tabela 46. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de Picken et al 2019.	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da HAP e atuação dos agentes terapêuticos..	13
Figura 2. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida em 7 anos para pacientes do registro REVEAL <i>versus</i> coorte do NIH	16
Figura 3. Sobrevida mediana de HAP de acordo com a classe funcional e comparada com tipos de câncer.....	16
Figura 4. Sobrevida no estudo COMPERA de acordo com alteração na categoria de risco* desde o baseline até o seguimento.....	17
Figura 5. Impacto da HAP no trabalho e emprego de pacientes e cuidadores	19
Figura 6. Qualidade de vida em pacientes com HAP comparada a outras condições debilitantes	20
Figura 7. Custos da HAP de acordo com a classe funcional OMS/ NYHA	21
Figura 8. Duração e desfecho primário dos principais estudos (ECR) utilizados no registro das terapias atualmente aprovadas para HAP	23
Figura 9. Estimativa de morte por todas causas (Kaplan-Meier) até o final do estudo para pacientes com evento prévio de morbidade até o mês 3 <i>versus</i> pacientes sem evento prévio de morbidade até o mês 3 no estudo GRIPHON	25
Figura 10. Associação entre morbidade e mortalidade no GRIPHON	25
Figura 11. Algoritmo de tratamento baseado em evidências para pacientes com HAP	27
Figura 12. Cenários de tratamento em que selexipague pode ser adicionado à terapia dupla com ERA/PDE5i.....	30
Figura 13. Fluxograma de tratamento da HAP.....	31
Figura 14. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....	44
Figura 15. Desenho de titulação e manutenção de dose do selexipague no estudo GRIPHON.....	51
Figura 16. Desfecho primário composto.....	53
Figura 17. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de M/M por tratamento da HAP no <i>baseline</i> e subgrupo da doença do tecido conjuntivo.	56
Figura 18. Efeito de selexipague no desfecho composto primário de M/M em pacientes com a) hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica e b) hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico.....	56
Figura 19. Gráfico <i>forest plot</i> dos desfechos de tempo até os eventos em pacientes recebendo terapia combinada dupla ^a no <i>baseline</i> tratados com selexipague <i>vs.</i> placebo.....	57
Figura 20. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de morbimortalidade por número de critérios de baixo risco avaliados usando a abordagem não invasiva de avaliação de risco francesa.....	60
Figura 21. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de morbimortalidade pela categoria de risco REVEAL 2.0.....	61

Figura 22 - Razão de probabilidade comparando tratamentos de classes diferentes, dois a dois	65
Figura 23. Razão de risco combinada para os desfechos discretos e diferença média ponderada para os desfechos contínuos com base em evidências diretas e indiretas combinadas da meta-análise de rede	66
Figura 24. Piora clínica	68
Figura 25. Piora na CF da OMS.....	69
Figura 26. Distância de caminhada em 6 minutos.....	69
Figura 27. Mortalidade	70
Figura 28. Probabilidade de desenvolver cada EA durante um período experimental associado ao tratamento mimético com PGI2 (treprostinila, beraprostá, iloprostá e selexipague), conforme determinado pela razão de chances.....	71
Figura 29. Pontuação da contribuição de valor do selexipague para o tratamento da HAP em comparação com iloprostá, de acordo com os critérios quantitativos da estrutura adaptada do MCDA.	73
Figura 30. Análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier	74
Figura 31. Características do paciente por categoria de risco no baseline (ou seja, visita mais próxima ao início do tratamento com selexipague).....	76
Figura 32. Gravidade da doença por categoria de risco no baseline* (visita mais próxima ao início do tratamento com selexipague).	77
Figura 33. Regimes específicos para HAP no início do tratamento com selexipague por grupo de risco no baseline.	78
Figura 34. Mudança na categoria de risco desde o baseline até 12 meses.	79
Figura 35. Descontinuações de selexipague por grupo de risco no baseline.	79
Figura 36. Estrutura do modelo de custo-utilidade	85
Figura 37. Fluxo de tratamento	85
Figura 38. Curvas de sobrevivência - GRIPHON	89
Figura 39. Gráfico tornado de ASD - RCEI	97
Figura 40. Plano de custo-efetividade.....	98
Figura 41. Curva de aceitabilidade.....	98
Figura 42. ASD alternativa – cenário sem impostos – RCEI	101
Figura 43. Plano de custo-efetividade alternativo – RCEI	101
Figura 44. Curva de aceitabilidade complementar – RCEI (Complementar)	102
Figura 45. Estrutura de impacto orçamentário	103
Figura 46. Custos totais por ano	107
Figura 47. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos	107
Figura 48. Gráfico tornado – Impacto orçamentário	108
Figura 49. Custos totais por ano – Impacto orçamentário cenário sem impostos.....	109
Figura 50. Impacto orçamentário anual e total – cenário sem impostos.....	110
Figura 51. Gráfico tornado – Impacto orçamentário cenário sem impostos.....	111
Figura 52. Impacto orçamentário anual – impacto dos impostos.....	111

Figura 53. Impacto orçamentário em 5 anos – impacto dos impostos.....	112
Figura 54. Risk of Bias da Cochrane.....	128

RESUMO EXECUTIVO

CONDIÇÃO CLÍNICA: A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara, grave, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares, pertencente a um grupo de distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP). A incidência anual da HAP varia entre 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes, enquanto a prevalência estimada é de 10,6 a 16 casos/milhão de habitantes. A HAP é uma condição progressiva com prognóstico ruim, que pode levar rapidamente à incapacidade e morte prematura. As taxas de sobrevivência em 5 anos dos pacientes piora conforme a classe funcional (CF): 88%, 76%, 57% e 27%, para CF OMS I, II, III e IV, respectivamente. Além disso, pacientes com HAP apresentam alta morbimortalidade, impondo elevada carga humanística e econômica a eles e seus cuidadores..

PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA: A abordagem terapêutica dos pacientes com HAP é caracterizada por estratégias baseadas em evidências que recomendam a associação de terapias específicas e a combinação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Atualmente no Brasil, existem 5 medicamentos para HAP aprovados pela ANVISA, que incluem antagonistas do receptor de endotelina (ERA) (ambrisentana e bosentana); inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) (sildenafil) e atuantes na via da prostaciclina (PGI₂), que são os análogos da PGI₂ (iloprost) e o agonista do receptor IP (selexipague). E assim como a abordagem terapêutica vem evoluindo no transcurso do tempo, a avaliação clínica da HAP também evoluiu. Novos desfechos mais robustos e de longo prazo, como o desfecho objetivo composto de morbi-mortalidade, foram adicionados aos estudos clínicos, deixando para trás as avaliações inicialmente subjetivas e simplificadas como teste de caminhada.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA: Selexipague é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, indicado para o tratamento de longo prazo da HAP que mostrou retardar a ocorrência de eventos de morbimortalidade em pacientes com CF OMS II-III.

INDICAÇÃO PROPOSTA: Tratamento com Upravi® (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.

NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde estabelece, no caso de teste de vasoreatividade negativo, o uso de sildenafil ou iloprost como monoterapia inicial, e ambrisentana ou bosentana na falha da avaliação de 3 meses. Ao estabelecer esses medicamentos como monoterapia, o PCDT está desatualizado quanto às recomendações estabelecidas pelas diretrizes internacionais, que recomendam avaliação periódica a cada 3-6 meses e o uso de combinações de vias fisiopatológicas utilizando tratamentos com diferentes mecanismos de ação. Outro ponto a ser considerado é que cerca de 70% dos pacientes com HAP nos registros internacionais mantiveram a avaliação de risco em intermediário ou alto risco, mostrando pior prognóstico ao longo prazo. E, quando avaliado o tipo de tratamento que estes pacientes estavam utilizando, apenas 5% estava em uso de algum medicamento na via das PGI₂s demonstrando uma lacuna no tratamento e uma oportunidade de otimização terapêutica visando as três vias de tratamento. Atualmente no PCDT, o único medicamento que atua na via da PGI₂ é o iloprost, que possui limitações importantes como na posologia com inalações de 6 a 9 vezes ao dia, via de administração inalatória, taquifilaxia e a inespecificidade para o receptor de PGI₂ IP, o que pode causar problemas de tolerabilidade e eficácia. Em termos de evidência, a eficácia e segurança de iloprost não foram estabelecidas em combinação tripla. Estas limitações evidenciam a necessidade de um medicamento efetivo com melhor posologia e de via de administração oral dentro desta classe.

PERGUNTA: O uso de selexipague é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HAP quando comparado a iloprost?

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de selexipague em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes adultos com HAP. No total, dez estudos foram incluídos (1 ECR, com 4 análises post-hoc e 5

revisões sistemáticas com meta-análise). A evidência principal de selexipague é o ECR Fase III GRIPHON, em que pacientes foram randomizados para receber selexipague ou placebo em adição a terapia de base (80% já usavam ERA e/ou PDE5i). O risco do desfecho primário composto de morte, progressão da doença ou de uma complicação relacionada a HAP foi significativamente menor entre os pacientes que receberam selexipague do que entre os que receberam placebo (41,6% dos pacientes no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipague [HR no grupo selexipague em comparação ao grupo placebo: 0,60; IC99% 0,46-0,78; $p < 0,001$]). Os resultados do ensaio clínico evidenciam o perfil de segurança favorável de selexipague no tratamento de pacientes com HAP, bem como os resultados clinicamente significativos de eficácia para desfechos de testes de caminhada de 6 minutos, resistência vascular pulmonar e desfecho composto de morbimortalidade e estes desfechos positivos se mantiveram mesmo no seguimento em 5 anos.

PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO: O preço proposto para a incorporação de selexipague é R\$ 134,29 por comprimido (PMVG 18% - Lista Negativa). Cabe ressaltar que os demais medicamentos incorporados no SUS para HAP são desonerados de impostos, havendo uma desvantagem tributária para o selexipague. O preço de selexipague, caso desonerado de PIS/COFINS e ICMS, é de R\$ 95,68 (PMVG Sem impostos). O impacto da carga tributária foi avaliado em análise de sensibilidade.

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE: Conduzimos uma análise de custo-utilidade comparando selexipague e iloprostá utilizando como desfecho clínico a diferença em utilidade, considerando a via de administração dos medicamentos (oral vs inalatória). O resultado da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do caso base, considerando a terapia combinada e o cenário onerado, foi de R\$320.721,97. Se considerarmos o cenário desonerado, a RCEI seria de R\$55.813,76.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: Para o cálculo da população-alvo, utilizou-se o número médio de pacientes na base do Datasus (2019) tratados com bosentana, ambrisentana, sildenafil e iloprostá ($N=4.378$) junto à taxa de crescimento anual da população brasileira até 2021 (ano 1). Para pacientes novos foi aplicada a média da taxa de incidência na literatura. Utilizou-se a proporção de pacientes em CFIII e taxa de uso de monoterapia ou terapias combinadas segundo o registro REVEAL. O impacto orçamentário (IO) acumulado em 5 anos foi R\$67,9 milhões. Caso fosse considerado o cenário de desoneração, o IO em 5 anos seria de R\$11,9 milhões.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS: Atualmente cinco agências de ATS (Canadá, França, Escócia, Alemanha e Inglaterra) emitiram pareceres positivos para reembolso de selexipague, o que endossa seus benefícios supracitados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: As evidências apresentadas nesse dossiê demonstram que os resultados clínicos de selexipague são robustos o suficiente para reduzir a morbimortalidade da doença, além de proporcionar ao paciente maior facilidade de administração e comodidade posológica (por ser administrado via oral, duas vezes ao dia), satisfazendo a necessidade existente no cenário atual. Além disso, o impacto orçamentário da incorporação de selexipague é gerenciável, por se tratar de uma população pequena (doenças raras). Portanto, a incorporação deste medicamento como opção de tratamento no SUS estará alinhada ao compromisso do Ministério da Saúde em fomentar o acesso dos pacientes com doenças raras a tecnologias em saúde, conforme explicitado na Política Nacional de Doenças Raras.

CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Caracterização Geral da Doença

A Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma doença rara, grave, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares. Estas alterações resultam em aumento progressivo da resistência vascular pulmonar (RVP), levando à insuficiência cardíaca direita e morte prematura (1).

A HAP pertence a um grupo de distúrbios conhecidos como hipertensão pulmonar (HP). A Hipertensão Pulmonar é uma condição hemodinâmica e este é um termo geral usado para descrever a elevação da pressão média nas artérias pulmonares > 20 mmHg por diferentes etiologias e diversos mecanismos (1,2). Na classificação atual existem cinco grupos diferentes de HP, definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e cada grupo apresenta características fisiológicas, anatomopatológicas e perfil hemodinâmico diferentes e, portanto, o tratamento e manejo do paciente são personalizados, baseados nas causas da doença (10): Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar; Grupo 2: HP decorrente de doenças do coração esquerdo; Grupo 3: HP decorrente de hipóxia ou doença que acomete o parênquima pulmonar relevante; Grupo 4: HP tromboembólica crônica (HPTEC); Grupo 5: HP em decorrência de mecanismos multifatoriais e/ou pouco esclarecidos (1,3).

A HAP (Grupo 1) engloba um conjunto de entidades que podem estar associado a outras doenças de base, ou uso de certas drogas ou toxinas ou inclusive ter um fundo genético, todas elas compartilham características fisiopatológicas e hemodinâmicas (acometimento pre-capilar). Neste grupo então estão a HAP idiopática (HAPI), hereditária (HAPH), HAP associada a drogas ou toxinas e HAP associada a outras doenças como: doenças do tecido conectivo, infecções por HIV ou esquistossomose, hipertensão portal, doenças cardíacas congênitas, entre outras. Os critérios para a definição da doença teve uma mudança recentemente no último simpósio internacional de HAP, que define a hipertensão arterial pulmonar como aumento na pressão arterial pulmonar média (PAPm) >20 mmHg, em repouso, pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e RVP > 3 unidades Wood (UW) (1,3).

1.2 Epidemiologia

A HAP se enquadra na definição¹ de doença rara da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (4). Acomete principalmente mulheres com uma incidência anual da doença que varia entre 1,9 a 3,7 novos casos/milhão de habitantes, enquanto a prevalência estimada é de 10,6 a 16 casos/ milhão de habitantes

¹ Doenças que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos.

(Tabela 1). Por serem obtidos de centros clínicos e registros especializados de tratamento, muito provavelmente as estimativas de incidência e prevalência são subestimadas, uma vez que excluem os indivíduos ainda não diagnosticados, ou com diagnóstico incorreto (5).

No Brasil, até o momento, não existe um registro amplo de pacientes que permita conhecer a epidemiologia local da doença. Um registro nacional, do maior centro de referência em HP do país, mostra que a distribuição de diagnósticos das diversas formas de HAP é muito similar aos demais registros oriundos da Europa e dos Estados Unidos, com exceção à existência de pacientes com HAP associada a esquistossomose, que é uma particularidade do Brasil. Neste estudo, as causas mais prevalentes de HP foram a HAPI, associada a doenças do tecido conectivo e, por fim, associada à esquistossomose (6).

Tabela 1. Estimativas de incidência e prevalência de HAP

Estudo	Região	Período	População	N	Incidência*	Prevalência*
Registro REVEAL ** (5)	EUA	2006–2014 / Prevalência + Incidência	Idade ≥ 18 ^a PAPm > 25 mmHg em repouso PCP ≤ 15 mmHg RVP > 3 UW	2355	2,0	10,6
Registro REHAP (7)	Espanha	Jul 2007–Jun 2008, / Prevalência + Incidência	Idade ≥ 14 ^a PAPm ≥ 25 mmHg em repouso POAP ≤ 15 mmHg RVP ≥ 3 UW	715	3,7	16
Registro da Rede Francesa de HAP (8)	França	Out 2002–Out 2003, / Prevalência + Incidência	Idade ≥ 18 ^a PAPm > 25 mmHg em repouso POAP < 15 mmHg	674	2,4	15,0
Registro Sul-coreano de HAP (KORPAH) (9)	Coreia do Sul	Set 2008–Dez 2011, / Prevalência + Incidência	Idade NR PAPm > 25 mmHg em repouso PCP < 15 mmHg por CCD ou alternativamente PSAP > 40 mmHg PAPm > 25 mmHg por ecocardiografia	625	1,9	NR

Nota: nesta tabela estão apresentados apenas os registros conduzidos em grandes populações (N ≥ 500)
O registro do Reino Unido (10) não está incluído nesta tabela, pois captura apenas pacientes com HAPI e, portanto, não é comparável aos outros estudos incluídos nesta tabela.

*N de casos por milhão por ano

**Os dados apresentados nesta tabela são para um subconjunto de pacientes no registro REVEAL (selecionados usando critérios de elegibilidade alinhados à definição atual de HAP).

PAPm: pressão arterial pulmonar média; NR: não relatado; PSAP: pressão sistólica arterial pulmonar; POAP: Pressão de oclusão de artéria pulmonar; PCP: pressão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; CCD: cateterismo cardíaco direito; UW: unidades Wood; A: anos

Fonte: elaboração própria a partir dos estudos referenciados na tabela.

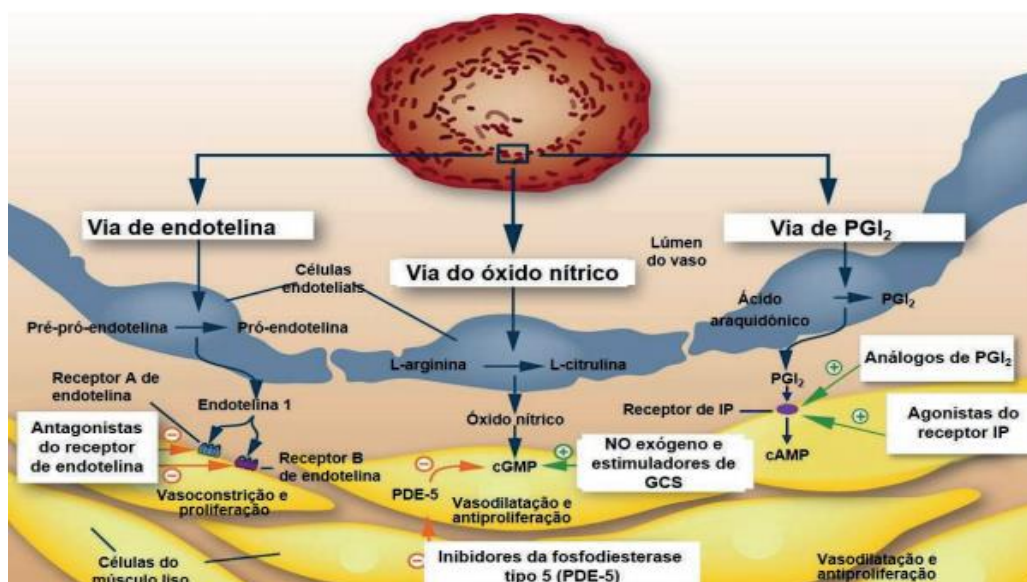
1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da HAP descreve três fatores causais do aumento da RVP que caracteriza esta doença: vasoconstrição, remodelação da parede do vaso pulmonar e

trombose *in situ* (11). Os principais mecanismos fisiopatológicos estão ilustrados na Figura 1.

Os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na HAP sugerem que a disfunção endotelial desempenha um papel fundamental (11). Em condições normais, o tônus vascular na circulação pulmonar é mantido pela estreita interação de vasodilatadores e vasoconstritores. Na HAP, no entanto, as células endoteliais falham em manter esse equilíbrio (por motivos variados como alterações genéticas, uso de medicamentos, infecções, dentre outros), com o consequente prejuízo na produção de vasodilatadores (óxido nítrico [NO], prostaciclina [PGI₂]) e superexpressão de vasoconstritores e proliferadores (endotelina-1 [ET-1], tromboxano-A₂ [TxA₂]). Portanto, essas substâncias representam alvos terapêuticos, importantes (12).

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da HAP e atuação dos agentes terapêuticos



PGI₂: prostaciclina IP: receptor de prostaciclina; GCS: guanilato ciclase solúvel NO: óxido nítrico cGMP: monofosfato cíclico de guanosina; PDE5I: fosfodiesterase tipo 5; cAMP: adenosina monofosfato cíclico
 Fonte: Humbert, 2004 (11)

Como consequência dessas alterações na HAP, há inicialmente uma perda na complacência do vaso, aumento na resistência vascular pulmonar e na pós-carga do ventrículo direito, que levam a insuficiência cardíaca e finalmente à morte. Os pacientes tornam-se sintomáticos principalmente porque há uma insuficiência do ventrículo direito de superar a pós-carga aumentada e, portanto, o débito cardíaco não pode aumentar o suficiente para corresponder à demanda de oxigênio do corpo (13).

Conforme descrito, o desenvolvimento da HAP tem como base o desequilíbrio das vias da endotelina, do óxido nítrico e da PGI₂. Isto sinaliza a importância das

discussões atuais em relação ao uso de terapias triplas para que haja uma atuação nestas três vias (14).

1.4 História Natural da Doença

1.4.1 Sintomas e Diagnóstico

Os sintomas são consequência da queda do volume do débito cardíaco, sendo assim os sintomas mais precoces e frequentes da HAP geralmente incluem dispnéia ao esforço e fadiga, refletindo a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco ao esforço. À medida que a doença progride, síncope, dor no peito, palpitações e edema periférico geralmente se desenvolvem (15) levando à morte por falência cardíaca.

O principal exame para rastreamento não-invasivo da HAP é o ecocardiograma transtorácico, que avalia a probabilidade diagnóstica da doença através da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). A suspeita de HP conduz à fase de caracterização, na qual são efetuados exames da função pulmonar e gasometria arterial, cintilografias de ventilação e perfusão, testes de atividade física (teste de distância de caminhada de seis minutos (DC6M) e pico do consumo de oxigênio (VO₂)), cateterismo cardíaco direito, dentre outros. A realização do cateterismo cardíaco direito é mandatória e essencial para confirmação do diagnóstico, pois através dele é possível avaliar os critérios hemodinâmicos que definem a HAP mencionados anteriormente (PAPm >20 mmHg, POAP ≤ 15 mmHg e RVP > 3 UW) medidos em repouso (1).

Uma vez diagnosticada, a HAP é tipicamente classificada com base na gravidade dos sintomas específicos, usando critérios de classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) ou da OMS (16,17) que em conjunto com outros parâmetros, auxiliam na definição da conduta terapêutica. Conforme mostrado na Tabela 2, a classificação funcional da OMS é quase idêntica à original da NYHA da qual foi adaptada, com critérios adicionais em relação aos sintomas relacionados à HAP (13). Nos dois sistemas, a classe funcional (CF) varia de I a IV, sendo I (sem limitação à atividade física) e IV (incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas) (17).

Tabela 2. Classe funcional NYHA e OMS

Classe	Descrição da Classificação Funcional	
	NYHA	OMS
I	Sem sintomas com atividade física comum.	Pacientes com HP, mas sem limitação resultante da atividade física. A atividade física comum não causa dispnéia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
II	Ligeira limitação com atividades físicas comuns	Pacientes com HP resultando em leve limitação da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso.

Classe	Descrição da Classificação Funcional	
		A atividade física comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
III	Limitação acentuada com atividades físicas comuns	Pacientes com HP resultando em limitação acentuada da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. Menos do que a atividade normal causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
IV	Limitações graves com qualquer atividade/sintomas mesmo em repouso.	Pacientes com HP com incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e / ou fadiga podem até estar presentes em repouso. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

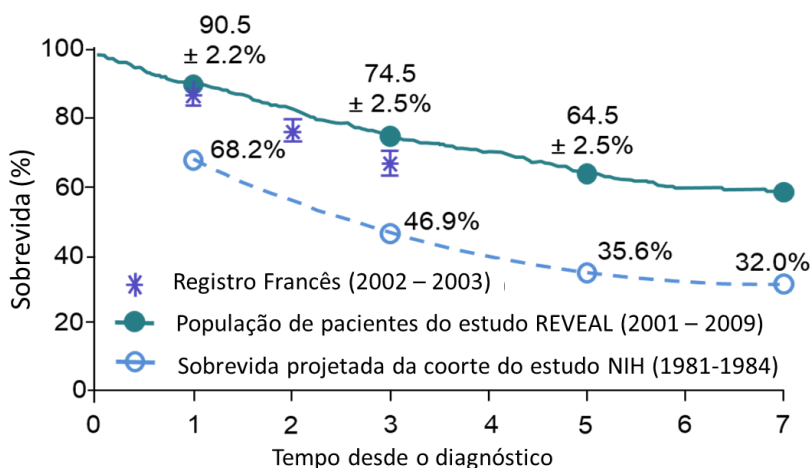
NYHA: *New York Heart Association*; HP: hipertensão pulmonar; OMS: organização mundial de saúde
Fonte: adaptado de Rubin, 2004 (17)

1.4.2 Prognóstico e Mortalidade

A HAP é uma doença sem cura e progressiva, o que torna o seu prognóstico ruim especialmente quando não tratada, podendo levar rapidamente à incapacidade e morte prematura por insuficiência cardíaca. Os resultados do registro do *National Institutes of Health* (NIH) nos Estados Unidos, na década de 90, apontaram uma sobrevida mediana de 2,8 anos após o diagnóstico da HAP para participantes do estudo que não haviam sido tratados com terapia avançada (denominados “sem tratamento”) (18).

Desde a aprovação do primeiro tratamento específico para HAP, nos meados dos anos 90 (14) tem sido observada uma melhora constante na sobrevida dos pacientes. Uma análise conduzida por Benza *et al.* 2012 (19) realizou uma comparação entre a sobrevida da população do registro REVEAL (20) e a sobrevida estimada a partir da projeção dos dados da coorte do NIH (18). É importante ressaltar que o registro REVEAL abrangeu um período em que terapias específicas da HAP já estavam disponíveis, portanto, essa análise sugere que a introdução dessas terapias pode ter contribuído para o incremento da sobrevida (Figura 2).

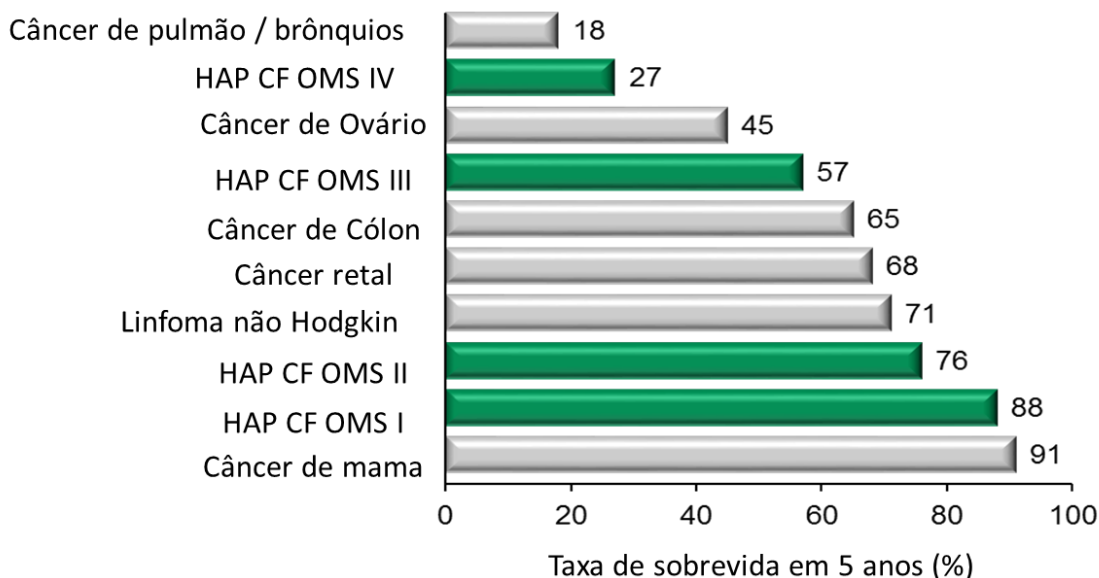
Figura 2. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida em 7 anos para pacientes do registro REVEAL versus coorte do NIH



Fonte: adaptado de Benza, 2012 (19)

Apesar da evolução dos últimos anos, a sobrevida dos pacientes com HAP ainda é crítica, podendo ser comparável ou até pior do que alguns tipos de cânceres (20,21) (Figura 3). Outro ponto importante em relação ao prognóstico é que a sobrevida dos pacientes claramente diminui de acordo com o aumento da CF (Figura 3).

Figura 3. Sobrevida mediana de HAP de acordo com a classe funcional e comparada com tipos de câncer



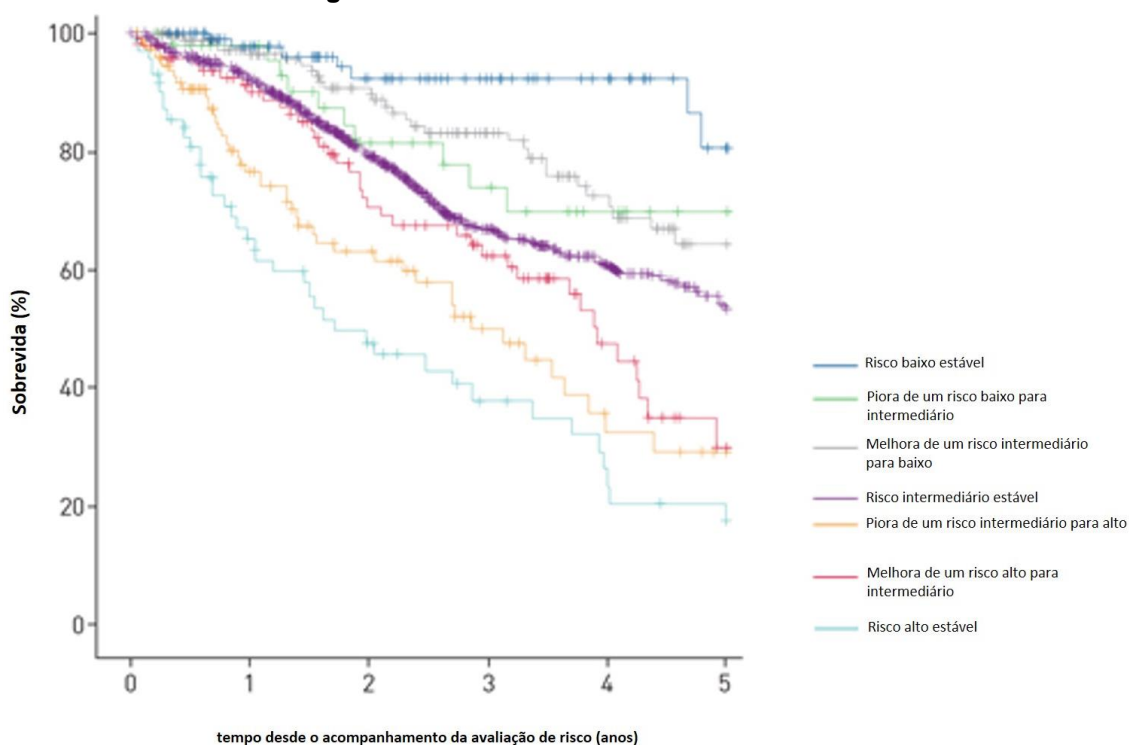
HAP: hipertensão arterial pulmonar; CF: classe funcional

*As taxas de sobrevida de HAP são para o período de 2006 a 2012, com base nos dados do Registro REVEAL para pacientes com HAP diagnosticados mais de 90 dias antes do recrutamento; 97,7% dos pacientes receberam terapia específica para HAP durante o acompanhamento. As taxas de sobrevida ao câncer são para o período 2004–2010, conforme relatado por registros populacionais (cobrindo até 28% da população dos EUA).

Fonte: elaboração própria a partir de Farber, 2015 (20) e Siegel, 2015 (21)

Como mencionado anteriormente a HAP é uma doença progressiva, logo a importância de avaliação periódica a cada 3-6 meses. Com a evolução no tratamento e conhecimento da patologia da HAP, ferramentas de estratificação de risco foram desenvolvidas para prever a sobrevida e o prognóstico nestes pacientes. Com base na categoria de risco do paciente (baixo, intermediário e alto²), conforme avaliado no registro COMPERA (22) na Europa, observou-se que a sobrevida na HAP depende muito do *status* clínico do paciente ao diagnóstico e seguimento. Além disso, pacientes que apresentaram melhora na categoria de risco, tendo baixado de uma categoria de risco mais alta para uma categoria de baixo risco, apresentaram uma sobrevida mais longa do que pacientes que apresentaram piora e passaram a ter uma categoria de risco mais grave, assim também mostraram que quem se mantém estável em risco intermediário e alto tendem a ter pior prognóstico (Figura 4).

Figura 4. Sobrevida no estudo COMPERA de acordo com alteração na categoria de risco* desde o *baseline* até o seguimento



Fonte: Hoeper et al 2017 (22)

*Categorias de risco foram baseadas nos determinantes prognósticos propostos nas diretrizes de 2015 da ESC/ERS.

Relações similares entre categoria de risco e sobrevida foram observadas em análises de dados do registro SPAHR (23) e do Registro Francês de Hipertensão

² Esta classificação foi desenvolvida e validada em diferentes registros de HAP na Europa (8,10,47) e permite caracterizar o risco de óbito do paciente nos próximos 12 meses através da definição de parâmetros clínicos, funcionais e hemodinâmicos, resultando em risco de morte baixo (menor que 5%), intermediário (entre 5% e 10%) ou alto (maior do que 10%) (53,123).

Pulmonar (24). Esses resultados destacam a importância de se intensificar o tratamento quando aparecerem os primeiros sinais de piora na categoria de risco.

1.5 Carga da Doença

1.5.1 Carga Humanística

Pacientes que apresentam o diagnóstico de HAP podem apresentar concomitantemente outras doenças. Em uma análise das características basais dos pacientes do registro REVEAL, foram identificadas doenças associadas como: depressão, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, apneia do sono, doença renal crônica, doenças da tireoide e diabetes, o que faz com que o manejo terapêutico da doença seja mais complexo (25).

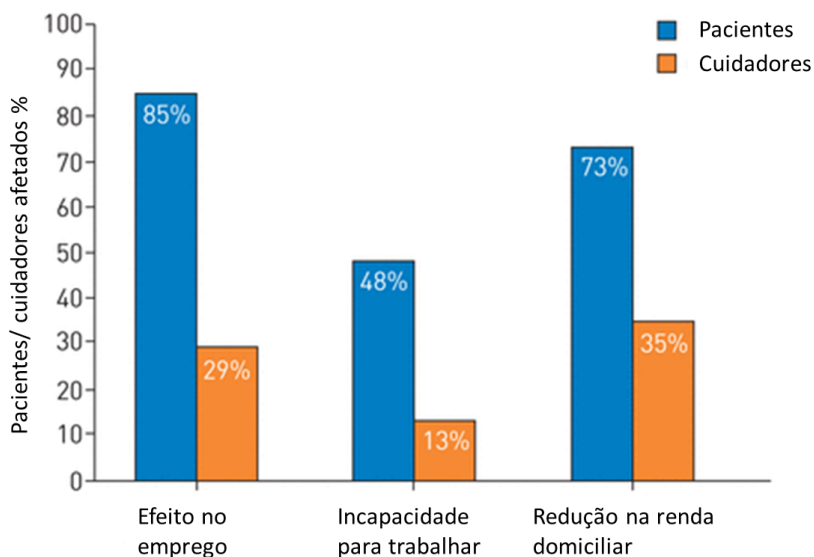
Como resultado de sua natureza crônica e alta morbimortalidade (M/M), aliada à alta frequência de comorbidades, a HAP exerce um impacto significativo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes e de seus cuidadores. Os pacientes geralmente apresentam mobilidade reduzida, restrições graves às atividades diárias, risco de síncope e queda e também podem sentir ansiedade, depressão e dependência de outras pessoas (26).

Para entender melhor como o HAP afeta a vida dos pacientes, alguns estudos vem sendo conduzidos nessa população e demonstram que um declínio na CF é associado a um maior impacto na vida diária. Os principais dados que abrangem a perspectiva dos pacientes são oriundos de uma pesquisa realizada na Europa, pela *International PAH Patient and Carer Survey (IPCS)* (27), e outra nos Estados Unidos pelo *Food and Drug Administration (FDA)* (28). Pacientes do estudo do FDA afirmaram que falta de ar e fadiga tiveram impactos significativos em sua capacidade de desempenhar suas funções. Também foram relatados perda de intimidade e diminuição das relações sexuais devido à HAP, principalmente devido à baixa autoestima e pacientes incapazes de se exercer fisicamente (28). Da mesma forma, a IPCS demonstrou que 36%, 78% e 90% dos pacientes com CF II, III e IV, respectivamente, descreveram a HAP como exercendo um impacto muito significativo em suas vidas diárias (27). Mais da metade dos pacientes (55%) relataram sentimentos de isolamento; os outros sentimentos descritos foram frustração (35%), raiva (24%) e baixa autoestima (22%), além de se sentirem incompreendidos (26%) e sem valor (22%) (27).

Ambas as pesquisas também avaliaram o impacto da doença na produtividade dos pacientes e os resultados revelaram a dificuldade dos pacientes de HAP em manter um horário de trabalho em tempo integral devido ao impacto da doença (27,28). Na IPCS, onde esse parâmetro foi avaliado quantitativamente, 85% dos pacientes

relataram que seu trabalho ou emprego havia sido afetado pela HAP, 48% relataram incapacidade para trabalhar e 73% relataram redução na renda domiciliar (27). Além disso, os resultados mostraram que o impacto no trabalho ocorre não só com os pacientes, mas também com seus cuidadores, já que cerca de um terço destes relataram um impacto da doença em seus empregos (Figura 5).

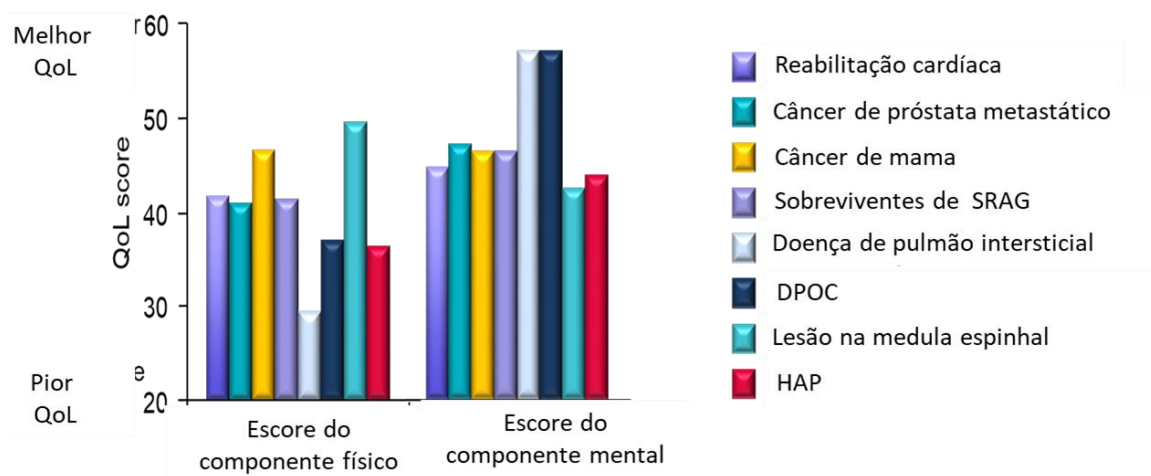
Figura 5. Impacto da HAP no trabalho e emprego de pacientes e cuidadores



Fonte: Adaptado de Guillevin, 2013 (27)

Estudos que utilizam instrumentos padronizados para desfechos relatados pelos pacientes endossam os resultados das pesquisas previamente mencionadas. Em um estudo conduzido por Taichman *et al.* 2005 (29) envolvendo 155 pacientes com HAP (distribuição de CF: I, 2%; II, 52%; III, 42% e IV, 5%), o questionário *Short Form Health Survey* (SF-36) revelou que o ônus da HAP na qualidade de vida dos pacientes é comparável ou superior em alguns aspectos a outras condições gravemente debilitantes e com risco de vida, incluindo câncer sem resposta à terapia e lesão medular (Figura 6) (29).

Figura 6. Qualidade de vida em pacientes com HAP comparada a outras condições debilitantes



DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HAP: hipertensão arterial pulmonar; QoL: qualidade de vida; SRAG: síndrome respiratória aguda grave
Fonte: Taichman, 2005 (29)

O estudo de Taichman *et al.* 2005 (29) também encontrou correlação entre a CF e a piora da qualidade de vida, o que foi apoiado por um estudo conduzido em um instrumento específico para pacientes com HAP, o Cambridge *Pulmonary Hypertension Outcome Review* (CAMPHOR) (29).

No Brasil, Fernandes *et al.* 2014 (30) observaram que a qualidade de vida pode ser um marcador prognóstico da HAP. Pacientes com escore basal do componente físico (PCS) do SF-36 superior a 32 tiveram uma melhor taxa de sobrevida (após pelo menos 36 meses de acompanhamento) do que aqueles com pontuação abaixo de 32 ($p = 0,04$) (30). Desta forma, foi demonstrado que as medidas da qualidade de vida no *baseline* podem distinguir um subgrupo de alto risco de pacientes com HAP com uma perspectiva de sobrevida ruim. Além disso, a qualidade de vida também pode representar uma meta viável de tratamento, já que atingir um limite específico pós-tratamento no PCS foi associado a uma melhor sobrevida (30). Esse resultado está consistente com dados provenientes de estudos internacionais (31,32).

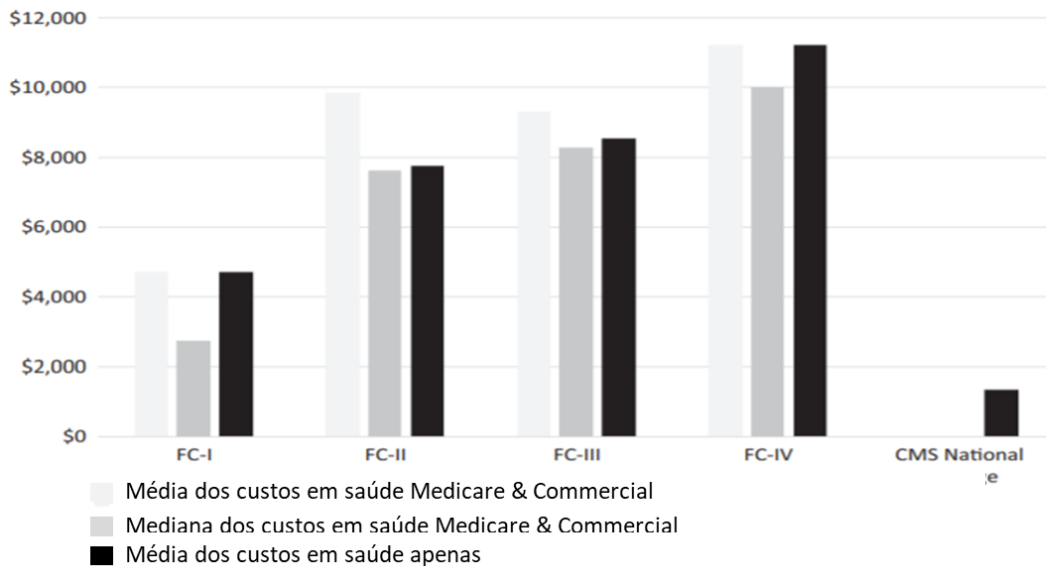
Os dados trazidos por esses estudos demonstram claramente que o impacto negativo que a HAP tem sobre os pacientes vai muito além dos sintomas clínicos, havendo uma imensa carga emocional que os pacientes e cuidadores precisam suportar, o que repercute em suas vidas diárias e trabalho. Além disso, tais dados indicam que a qualidade de vida é um parâmetro importante a ser considerado no tratamento desses pacientes.

1.5.2 Carga Econômica

Além da carga física e emocional, a HAP também impõe uma carga econômica considerável aos sistemas de saúde. Um estudo alemão, conduzido por Wilkens *et al.*

2010 (33), observou uma associação positiva entre a gravidade (por meio da CF OMS/ NYHA) e os maiores custos da doença. Estes resultados foram apoiados por um estudo conduzido mais recentemente nos Estados Unidos (2017) (34), principalmente em relação à CF IV, resultando em uma média significativamente maior de internações, tempo médio de permanência mais longo e mais visitas ao departamento de emergência do que os outros subgrupos da CF (Figura 7) (34).

Figura 7. Custos da HAP de acordo com a classe funcional OMS/ NYHA



Fonte: Dufour, 2017 (34)

Outro ponto importante a ser observado nos estudos econômicos de HAP são os fatores propulsores dos maiores custos. Kirson *et al.* 2011 (35) nos Estados Unidos, observaram que os serviços hospitalares representaram 45% do total de custos diretos de saúde em pacientes com HAP, os ambulatorios e outros serviços representam 38% e os medicamentos sujeitos à prescrição médica 15% (35). Estes resultados são apoiados por análises retrospectivas de dados de sinistros, nos Estados Unidos (36,37). Dos 4.009 pacientes com HP, no estudo de Burke *et al.* 2015 (37) mais da metade (56,7%) teve pelo menos uma hospitalização relacionada à doença durante um período médio de acompanhamento de 35,1 meses (37). Após a alta, 52,9% dos pacientes foram hospitalizados novamente durante o período de acompanhamento (37).

Por fim, é importante ressaltar que algumas análises econômicas revelaram que, após o início do tratamento específico para pacientes com HAP, o aumento dos custos com medicamentos é pelo menos parcialmente compensado pela diminuição da utilização de outros recursos em saúde (38,39). No estudo de Burger *et al.* 2018 (39) com 3.908 pacientes com HAP, o aumento dos custos com medicamentos foi em parte compensado pela diminuição da utilização de serviços de saúde, principalmente as hospitalizações.

1.6 Desfechos clínicos e evolução do manejo da HAP

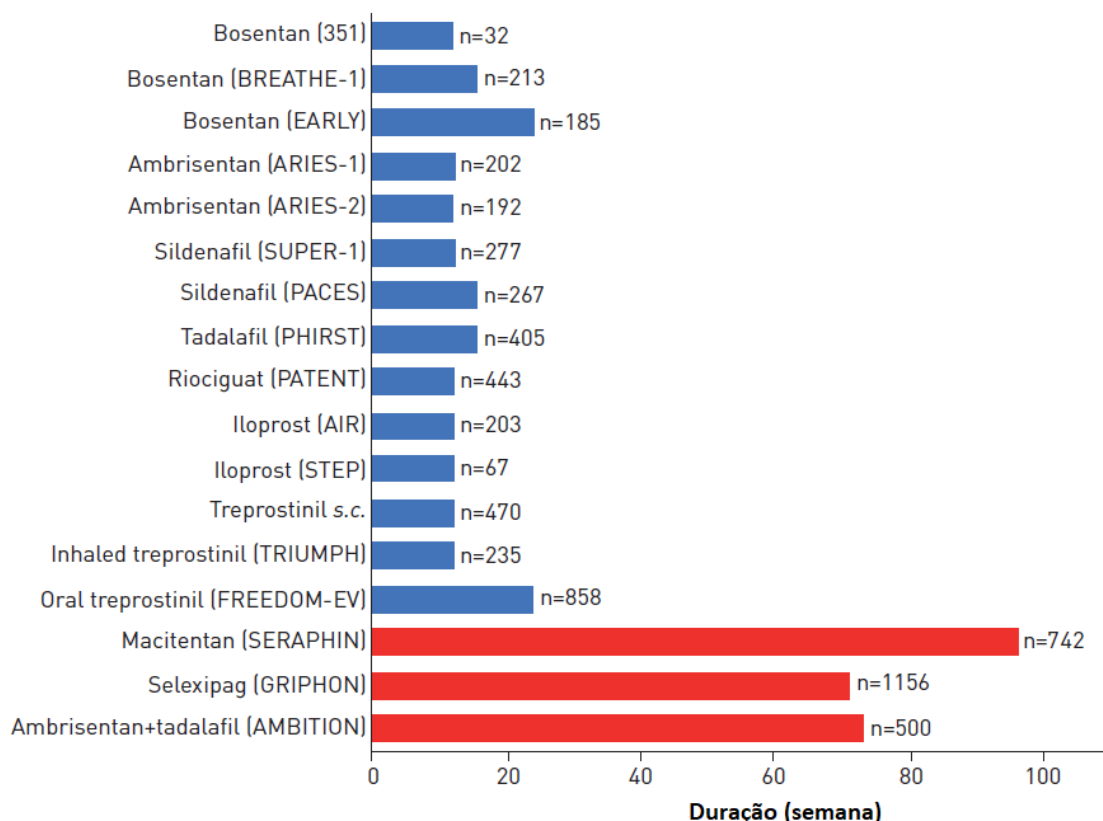
A pesquisa sobre tratamentos ou estratégias de manejo para doenças raras pode ser desafiadora, principalmente devido ao número limitado de indivíduos elegíveis para participar de um ensaio clínico e a incerteza ou heterogeneidade na história natural da doença (40). Essas populações menores de indivíduos elegíveis podem variar na apresentação da doença, gravidade, progressão e exposição ao tratamento anterior e podem ser geograficamente dispersas. Esses problemas não são exclusivos de doenças raras, mas geralmente são ampliados para essas condições. O tamanho e as características de cada população influenciam o tipo e o número de estudos que podem ser realizados devido à sua influência em fatores como desenho do estudo, tamanho da amostra e poder estatístico (40).

Com os avanços na compreensão da patologia da HAP nos últimos 20 anos, mais de 10 medicamentos foram desenvolvidos e aprovados para o tratamento da doença (41). Os ensaios clínicos iniciais realizados para o tratamento HAP consistiam em um agente único, controlado por placebo, de curta duração, focados em alterações nas medidas de capacidade de exercício (principalmente teste de caminhada de 6 minutos) e compostos por populações relativamente pequenas de pacientes. No entanto, nos últimos 5 anos, os ensaios clínicos que testaram novas terapias para HAP ficaram muito maiores, controlados por placebo, com terapia de *background* e terapia combinada. Além disso, estudos orientados por eventos que examinam o efeito da terapia de combinação sequencial na piora clínica têm demonstrado novos desfechos de eficácia clinicamente relevantes, além de um novo desenho de estudo (41).

O teste de DC6M, um teste de esforço submáximo, ERA o desfecho primário mais comumente empregado em ensaios clínicos de terapias para HP, começando com o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) para registro de epoprostenol em 1990 (42). Desde este estudo inicial, a maioria dos estudos sobre novas terapias para HAP ou CTEPH empregou variações de curto prazo na DC6M como desfecho primário (Figura 8). Esses estudos identificaram diferenças estatisticamente significativas na DC6M que resultaram na aprovação regulatória para uso na HP, mas a relevância clínica dessas alterações permaneceu menos bem definida. Vários estudos que examinaram a relação entre a DC6M e desfechos de curto e longo prazo, como necessidade de hospitalização, transplante de pulmão, início de terapia de resgate ou morte, falharam em demonstrar consistentemente associações significativas (43–47). Os estudos subsequentes definiram alterações clinicamente relevantes na DC6M referentes a resultados importantes para o paciente, como qualidade de vida relacionada à saúde e previsão de deterioração clínica. No entanto, a utilidade da DC6M como desfecho primário em ensaios clínicos é limitada, particularmente em estudos mais atuais envolvendo terapia sequencial combinada. A variação é menor do que os

limiares clinicamente relevantes descritos, apesar da significância estatística alcançada por outros resultados clínicos (41).

Figura 8. Duração e desfecho primário dos principais estudos (ECR) utilizados no registro das terapias atualmente aprovadas para HAP



Barras azuis: ECRs com alteração na distância de caminhada de 6 minutos como desfecho primário; barras vermelhas: ECRs com desfecho primário composto de morbimortalidade.
 Fonte: Sitbon, 2018 (41).

Observa-se que ao longo do tempo houve uma mudança do foco principal do tratamento, que deixou de ser as alterações funcionais de curto prazo, medidas pela capacidade de realizar atividade física, para melhoras nos resultados em longo prazo, em termos de desfecho de M/M (48). Esta mudança resultou em novas recomendações das agências regulatórias e da sociedade europeia, que definiram o desfecho de M/M como o mais apropriado para o estudo de eficácia de novos tratamentos.

Portanto, as recomendações dos procedimentos desde o 4º Simpósio Mundial sobre HAP, realizado em 2008, aconselham incluir a capacidade de exercício apenas como um desfecho secundário em estudos clínicos. Para desfecho primário, é recomendado o uso de um desfecho composto que reflita piora clínica em M/M, incluindo os seguintes componentes (49): (i) internação não eletiva por HAP (ii) progressão da doença, definida como uma redução de 15% da DC6M, confirmada por duas avaliações realizadas em duas semanas, além do agravamento da CF OMS/ NYHA.

Tais recomendações levaram a uma grande mudança no desenho dos estudos clínicos (49). O estudo que avaliou a eficácia e segurança de selexipague na HAP (GRIPHON) (50) foi conduzido entre 2009 e 2013 e, portanto, já adota as recomendações de incluir medidas compostas de M/M como desfecho primário e DC6M como um dos desfechos secundários. Já os estudos de medicamentos mais antigos, a maioria em monoterapia, como iloprostá, ainda foram conduzidos tendo a DC6M como principal desfecho, o que limita a comparação dos resultados.

É evidente o desafio na realização de ensaios controlados com desfechos de eventos compostos de longo prazo, pois estes requerem um grande número de pacientes para demonstrar os efeitos (41). Este fator é ainda mais complicado por se tratar de uma doença rara, na qual os pacientes apresentam heterogeneidades na apresentação da doença, gravidade (CFI-IV), progressão e exposição ao tratamento anterior.

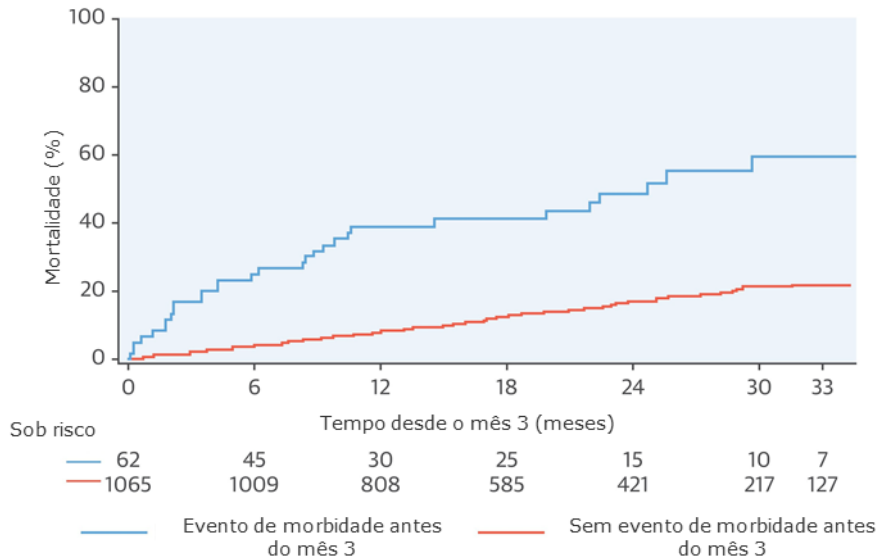
1.6.1 Morbidade como fator prognóstico

A associação entre eventos de morbidade e taxa de mortalidade também foi demonstrada através de uma análise de *landmark* (51) cujo objetivo foi avaliar o impacto da ocorrência de um evento de morbidade no risco subsequente de mortalidade em coortes de pacientes dos estudos SERAPHIN e GRIPHON.

Nesta análise, em cada ponto de tempo de referência (3, 6 e 12 meses), os pacientes são agrupados de acordo com caso já tenham experimentado ou não um evento de morbidade (ou seja, um evento de desfecho primário não fatal) e foram acompanhados para todas as causas de morte desde o ponto de tempo de referência até o final do estudo.

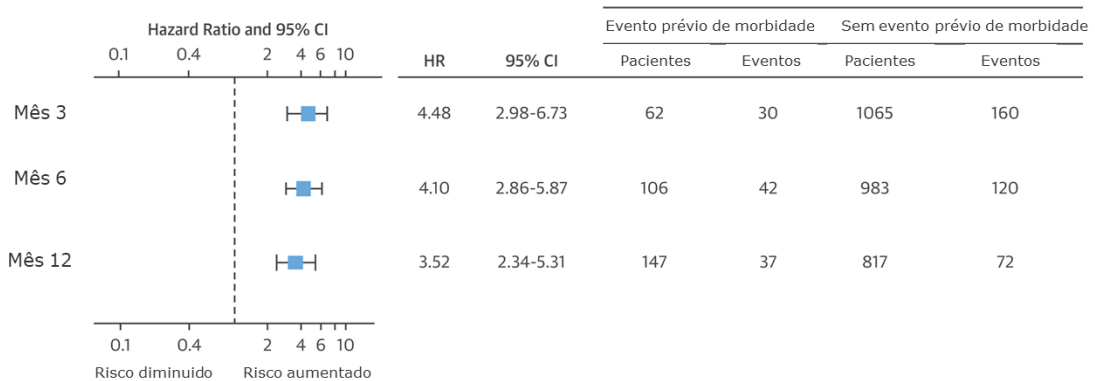
No GRIPHON, em todos os três momentos analisados, os pacientes que haviam experimentado um evento de morbidade anterior tiveram um risco subsequente de morte maior. Houve um risco aumentado de morte até o final do estudo para pacientes que experimentaram um evento de morbidade antes do mês 3, em comparação com aqueles que não tiveram (HR: 4,48; IC de 95%: 2,98 a 6,73; acompanhamento médio de 20 meses) (Figura 9).

Figura 9. Estimativa de morte por todas causas (Kaplan-Meier) até o final do estudo para pacientes com evento prévio de morbidade até o mês 3 versus pacientes sem evento prévio de morbidade até o mês 3 no estudo GRIPHON



Um risco aumentado de morte também foi observado para pacientes que experimentaram um evento de morbidade antes do mês 6 (HR: 4,10; IC de 95%: 2,86 a 5,87; acompanhamento médio de 18 meses); e mês 12 (HR: 3,52; IC 95%: 2,34 a 5,31; acompanhamento médio de 14 meses) em comparação com aqueles que não tiveram evento de morbidade (Figura 10).

Figura 10. Associação entre morbidade e mortalidade no GRIPHON



Os eventos de morbidade, conforme definidos nos estudos SERAPHIN e GRIPHON, foram prognósticos para mortalidade em pacientes com HAP. Esses resultados destacam o risco associado à progressão da doença na HAP e enfatizam

que os regimes de tratamento e estratégias de manejo que previnem a deterioração da HAP são essenciais.

1.6.2 Comparações indiretas

Além das limitações supracitadas no item 1.6, a avaliação das evidências para tomada de decisão é dificultada pela falta de comparações diretas (ou seja, estudos *head to head*). Com o objetivo de sanar este problema, diversas análises de comparações indiretas (*indirect treatment comparisons*), entre elas meta-análises em rede, avaliando os tratamentos disponíveis para HAP, foram publicadas. Todavia, considerando a alta heterogeneidade entre os estudos com HAP em termos de duração, características da população, desfechos, terapias disponíveis e diretrizes de tratamento ao longo do tempo, a comparação entre as terapias é muito limitada. Essas mudanças representam uma fragilidade para os estudos que sintetizam evidências geradas em períodos de tempo tão grandes, com tantas mudanças subjacentes no desenho dos estudos e no gerenciamento da HAP.

PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

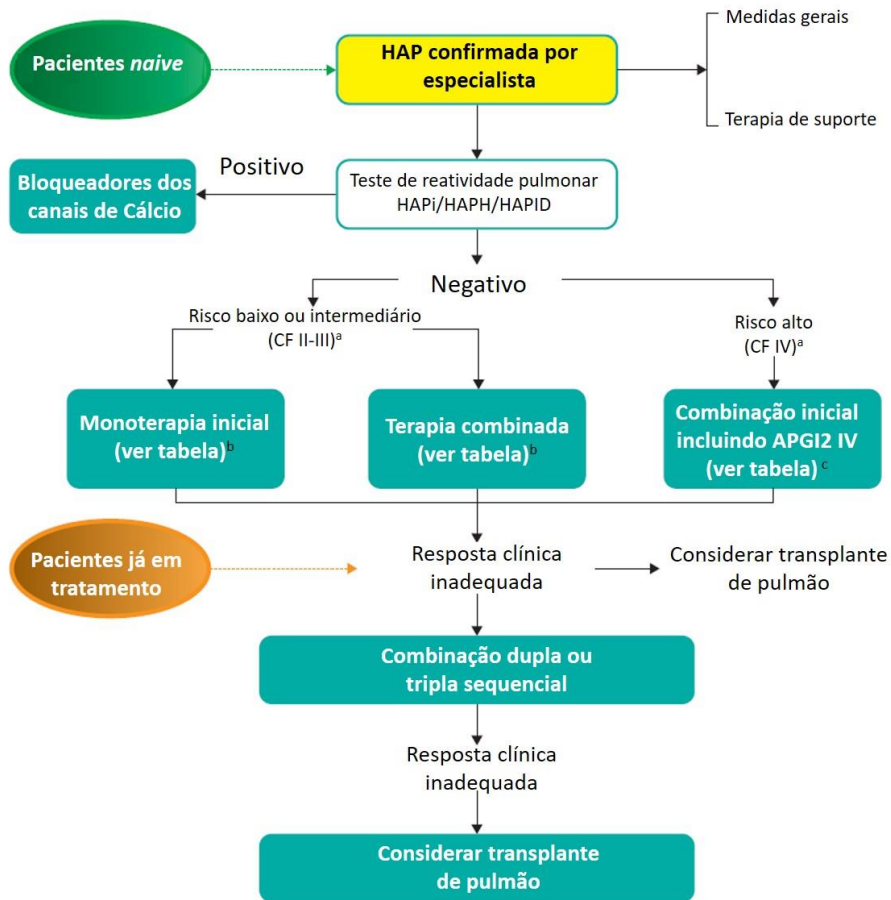
O tratamento da HAP evoluiu substancialmente nas últimas duas décadas e varia de acordo com a etiologia, CF, parâmetros hemodinâmicos e outros fatores clínicos (52). Atualmente, o objetivo do tratamento consiste em alcançar e manter o *status* de baixo risco (CF I ou II OMS/ NYHA, DC6M > 380 m, normalização do tamanho e função do ventrículo direito no ecocardiograma, diminuição ou normalização do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e hemodinâmica com pressão atrial direita (PAD) < 8 mm Hg e índice cardíaco > 2,5 mg / kg / min) (48).

1.7 Algoritmos de Tratamento

1.7.1 ESC/ERS

Atualmente, as diretrizes de prática clínica para HAP de referência mundial são as diretrizes de 2015 da ESC/ERS (53). O objetivo do tratamento consiste em atingir e/ou manter um *status* de baixo risco. De acordo com o algoritmo de tratamento apresentado na Figura 11, pacientes de risco baixo ou intermediário (CF II-III) devem ser tratados com monoterapia (Tabela 3) ou terapia de combinação (Tabela 4). Para pacientes de alto risco (CF IV), deve-se considerar o uso de terapia inicial de combinação incluindo análogos de PGI2 endovenosa (Tabela 4).

Figura 11. Algoritmo de tratamento baseado em evidências para pacientes com HAP



HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar; HAPi: HAP idiopática; HAPH: HAP hereditária; HAPID: HAP induzida por drogas; APGI2 IV: Análogo da Prostaciclina intravenosa. ^a Alguns pacientes com CF III podem ser considerados de alto risco. A combinação inicial com ambrisentana mais tadalafila provou ser superior à monoterapia inicial com ambrisentana ou tadalafila no atraso da falha clínica. ^c O epoprostenol intravenoso deve ser priorizado, pois reduz a taxa de mortalidade em 3 meses em pacientes com HAP de alto risco também como monoterapia. ^d Considere também a septostomia atrial com balão.
 Fonte: Galiè, 2016 (53)

Tabela 3. Recomendações para eficácia da monoterapia para HAP de acordo com a classe funcional OMS.

Tratamento		Classe ^a / nível ^b					
		CF II		CF III		CF IV	
Bloqueadores dos canais de cálcio		I	C ^d	I	C ^d	-	-
Ambrisentana		I	A	I	A	IIb	C
Bosentana		I	A	I	A	IIb	C
Macitentan ^e		I	B	I	B	IIb	C
Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
Tadalafila		I	B	I	B	IIb	C
Vardenafila ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Epoprostenol	Intravenoso ^e	-	-	I	A	I	A
Iloprost	Inalatório	-	-	I	B	IIb	C
	Intravenoso ^g	-	-	IIa	C	IIb	C
Treprostinil	Subcutâneo	-	-	I	B	IIb	C
	Oral ^g	-	-	I	B	IIb	C
	Inalatório ^g	-	-	IIa	C	IIb	C
	Intravenoso ^f	-	-	IIb	B	-	-
Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-
Selexipague ^g		I	B	I	B	-	-

^aClasse de recomendação

^bNível de evidência

^cReferência(s) que dá(ão) suporte às recomendações (removida da tabela)

^dSomente em respondedores com testes de vasorreatividade = classe I, para HAPI, HAPH e HAP causado por medicamentos; classe IIa, para condições associadas à HAP

^eTempo até piora clínica como endpoint primário em ECRs ou medicamentos com redução comprovada nos índices de mortalidade por todas as causas

^fEm pacientes que não toleram a apresentação subcutânea

^gEste medicamento não foi aprovado pela EMA no momento da publicação destas diretrizes.

EMA: Agência Europeia de Medicamentos; HAPH: HAP hereditária; HAPI: HAP idiopática; HAP: hipertensão arterial pulmonar; ECR: estudo clínico randomizado controlado; OMS-CF: Classe funcional de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Fonte: Galiè, 2016 (53)

Tabela 4. Recomendações para eficácia do medicamento sequencial terapia combinada para HAP de acordo com a classe funcional OMS.

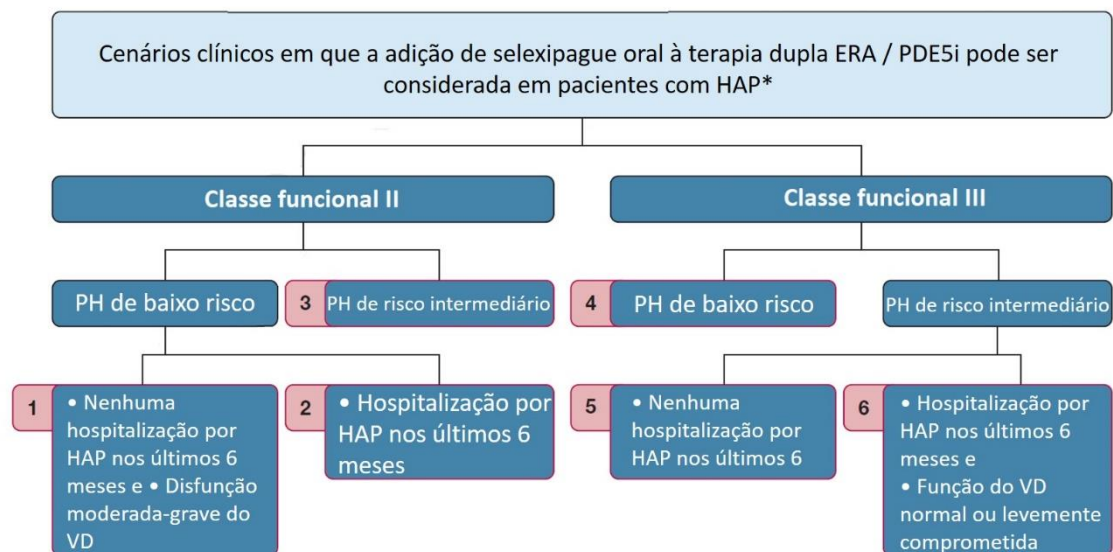
Tratamento	Classe ^a / nível ^b					
	CF II		CF III		CF IV	
Macitentan ^c + sildenafil	I	B	I	B	IIa	C
Riociguat ^c + bosentana	I	B	I	B	IIa	C
Selexipague + ERA e/ou PDE5i	I	B	I	B	IIa	C
Sildenafil + epoprostenol ^c	-	-	I	B	IIa	B
Treprostinil inalado ^c + sildenafil ou bosentana	IIa	B	IIa	B	IIa	C
Iloprost ^c inalado + bosentana	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Tadalafil ^c + bosentana	IIa	C	IIa	C	IIa	C
Ambrisentana + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Bosentana + epoprostenol ^c	-	-	IIb	C	IIb	C
Bosentana + sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Outras combinações duplas	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Outras combinações triplas	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Riociguat ^c + sildenafil ou outro PDE5i	III	B	III	B	III	B

Notas: A sequência está apresentada por classificação e por ordem alfabética
CF: classe funcional da OMS; ERA: agonista do receptor de endotelina; PDE5i: inibidor de fosfodiesterase 5
a: classe de recomendação
b: nível de evidência
c: não aprovado pela ANVISA para o tratamento da HAP
Fonte: Galiè, 2016 (53)

1.7.2 Consenso de especialistas

Foi realizado um painel de especialistas com o objetivo de desenvolver declarações de consenso para o tratamento com agentes orais da via da PGI2 em pacientes adultos com HAP (52). Na figura a seguir são apresentados os cenários clínicos em que os especialistas determinaram que o selexipague oral pode ser adicionado, como terceira droga, ao esquema de tratamento de pacientes que já estão em terapia dupla com ERA/PDE5i:

Figura 12. Cenários de tratamento em que selexipague pode ser adicionado à terapia dupla com ERA/PDE5i



*A HAP idiopática, hereditária, associada com cardiopatias congênicas e induzida por drogas ou toxinas foi considerada em um único grupo etiológico.

VD: ventrículo direito, PH: parâmetros hemodinâmicos; HAP: hipertensão arterial pulmonar; ERA: antagonistas do receptor de endotelina; PDE5i: inibidor da via da enzima fosfodiesterase tipo 5.

1: Sintomas da CF II e parâmetros hemodinâmicos de baixo risco e sem hospitalização por HAP nos últimos 6 meses, mas com disfunção moderada a grave do VD, independentemente de seus níveis de BNP/NT proBNP ou DC6M

2: Sintomas da CF II e parâmetros hemodinâmicos de baixo risco e com hospitalização por HAP nos últimos 6 meses, independentemente da função do VD, níveis de BNP / NT-proBNP ou DC6M.

3: Sintomas da CF II e parâmetros hemodinâmicos de risco intermediário, independentemente de hospitalização por HAP nos últimos 6 meses, função do VD, níveis de BNP / NT-proBNP ou DC6M.

4: Sintomas da CF III e parâmetros hemodinâmicos de baixo risco, independentemente da hospitalização por HAP nos últimos 6 meses, função do VD, níveis de BNP / NT-proBNP ou DC6M.

5: Sintomas da CF III e parâmetros hemodinâmicos de risco intermediário, sem hospitalização por HAP nos últimos 6 meses e independentemente de sua função do VD, níveis de BNP / NT-proBNP ou DC6M.

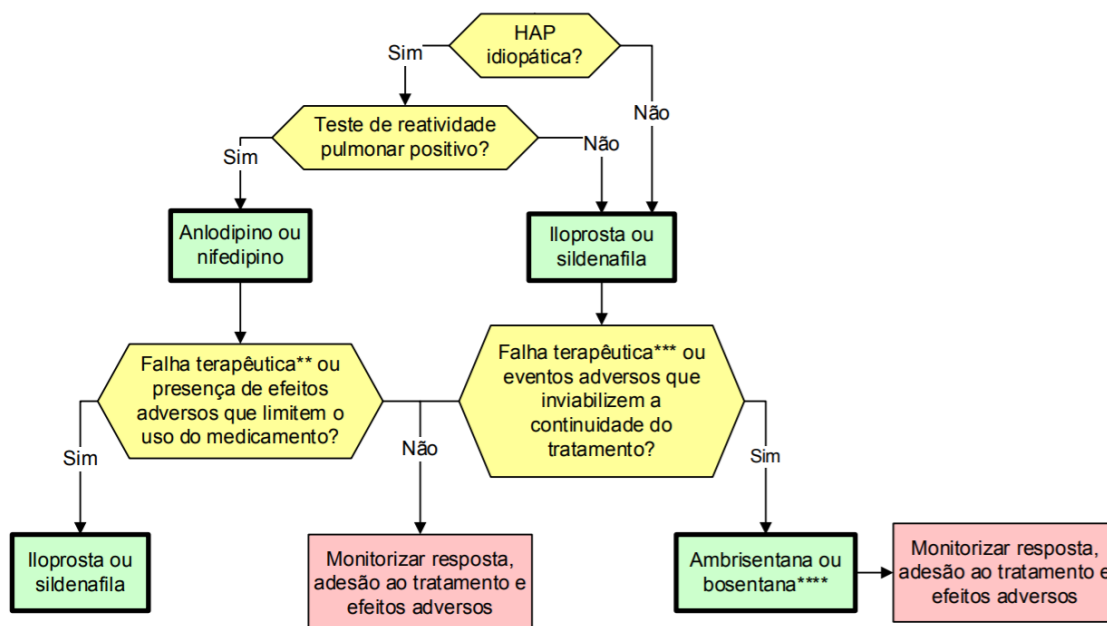
6: Sintomas da FC III e parâmetros hemodinâmicos de risco intermediário com hospitalização por HAP nos últimos 6 meses e com função normal ou levemente comprometida do VD, independentemente dos níveis de BNP / NT-proBNP ou DC6M.

Fonte: McLaughlin, 2019 (52).

1.7.3 PCDT

O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) brasileiro vigente para tratamento de HAP foi publicado em 2014 (54). Este protocolo preconiza que, para pacientes com teste de reatividade pulmonar positivo, o tratamento deve ser iniciado com bloqueador do canal de cálcio. Para os demais pacientes, sildenafil ou iloprostá podem ser prescritos como tratamento inicial em monoterapia. Na falha destes tratamentos ou diante de EAs significativos ou intolerância, ambrisentana ou bosentana podem ser utilizadas, também em monoterapia (Figura 13) (54).

Figura 13. Fluxograma de tratamento da HAP.



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2014 (54).

Notas: ** Não obtenção de nível estável e satisfatório de HAP após 3 meses de terapia. Para os casos de não melhora na classe funcional deve-se tentar utilizar a dose máxima tolerável do fármaco.

*** Persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.

**** Para os casos de progressão com uso de sildenafila em dose máxima terapêutica tolerada, não deve-se alterar a dose até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafila com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à redução gradual da dose de sildenafila até sua retirada completa.

1.8 Tratamentos disponíveis

Nos últimos 20 anos, os avanços na compreensão da patogênese da doença levaram ao desenvolvimento de terapias específicas direcionadas para a HAP. Atualmente, existem 5 medicamentos para HAP aprovados pela ANVISA. Estes atuam na via da endotelina (antagonistas do receptor de endotelina (ERA)); na via da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i); e na via da PGI₂ (55). Um resumo das características dos medicamentos aprovados pela ANVISA para HAP está apresentado na Tabela 5 e descrito mais detalhadamente nas próximas seções.

Tabela 5. Medicamentos para HAP disponíveis no Brasil

Agente	Via de atuação	Classe	Via de adm	Posologia	Estudo	Terapia de base	Desfecho primário	Duração do estudo	N
Selexipague (56)	Via da PGI2	Agonista do receptor IP	Oral	2 x ao dia	GRIPHON	Bosentana e/ou sildenafil	Morte ou complicação relacionada a HAP	36 meses	1.156
Iloprostá (57)	Via da PGI2	Análogo da PGI2	Inalatório	6-9 x ao dia	AIR	Nenhuma	DC6M e CF	12 semanas	203
					STEP	Bosentana	DC6M	12 semanas	67
					COMBI	Bosentana	DC6M	12 semanas	40
Sildenafil (58)	Via do NO	Inibidor da PDE5I	Oral	3 x do dia	SUPER-1	Nenhuma	DC6M	12 semanas	227
					PACES	Epoprostenol	DC6M	16 semanas	264
					Iversen et. al	Bosentana	DC6M	12 semanas	20
Ambrisentana (59)	Via da endotelina	ERA	Oral	1 x ao dia	ARIES-1	Nenhuma	DC6M	12 semanas	202
					ARIES-2	Nenhuma	DC6M	12 semanas	192
Bosentana (60)	Via da endotelina	ERA	Oral	2 x ao dia	Estudo 351	Nenhuma	DC6M	12 semanas	32
					BREATH-1	Nenhuma	DC6M	16 semanas	213
					BREATH-2	Nenhuma	RVP	12 semanas	33
					EARLY	PDE5I (16%)	RVP, DC6M	24 semanas	185
					BREATH-5	Nenhuma	RVP, SaO ₂	12 semanas	54

CF: classe funcional; DC6M: distância de caminhada de 6 minutos; PGI2: prostaciclina; ERA: antagonista do receptor de endotelina; NO: óxido nítrico; PDE5I (fosfodiesterase tipo 5); RVP: resistência vascular pulmonar;

Fonte: elaboração própria a partir das bula dos produtos referenciadas na tabela

1.8.1 Iloprostá

Iloprostá é um análogo da PGI₂, cujas características farmacológicas permitem a sua administração de forma endovenosa ou inalatória. No Brasil, apenas a forma inalatória está disponível (57). Atualmente, iloprostá é o único medicamento que atua na via da PGI₂ disponível no atual PCDT (54). Iloprostá é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP, classificados como CF III ou IV da NYHA, para melhorar a capacidade de exercício e sintomas da doença. Os dados para iloprostá inalatório em monoterapia limitam-se ao estudo AIR (61), que foi realizado em uma população mista de pacientes com HAP idiopática (anteriormente chamada de hipertensão pulmonar primária- HPP) e HPTEC; a percentagem de pacientes com HPTEC envolvidos no estudo foi de 32,7% no grupo iloprostá e 23,5% no grupo placebo. Portanto, não existem dados de estudos clínicos randomizados para o iloprostá inalatório, em monoterapia, para uma população acometida exclusivamente por HAP incluindo outros os subgrupos do grupo 1 (por exemplo associados à doença do tecido conectivo, cardiopatias congênitas entre outros).

O estudo AIR (61) teve tempo de seguimento de 12 semanas e comparou múltiplas inalações diárias de iloprostá, seis a nove vezes por dia, com inalação de placebo em pacientes sem tratamento prévio para HAP, em CF (NYHA /OMS) III (59%) ou IV (41%). O desfecho primário (melhora de pelo menos um nível na CF e de $\geq 10\%$ na DC6M na ausência de deterioração clínica de acordo com critérios predefinidos e óbito) foi atingido em 16,8% dos pacientes que receberam iloprostá inalado em comparação com 4,9% dos pacientes que receberam placebo ($p = 0,007$). O número total de pacientes que tiveram eventos adversos graves (EAGs) não foi significativamente diferente entre os dois grupos; os eventos adversos (EAs) incluíram fálência no ventrículo direito, edema, síncope e pneumonia (61).

No que tange ao uso de iloprostá em associação com outros medicamentos, não há estudos que avaliem sua eficácia e segurança em uma combinação tripla. Para combinação dupla, o efeito de iloprostá inalatório em combinação com bosentana foi avaliado no estudo COMBI (Terapia combinada de bosentana e iloprostá em aerossol na HAPI) (62) e no estudo STEP (63). Ambos avaliaram a mudança em 12 semanas na DC6M como desfecho primário. Outros parâmetros de eficácia avaliados foram alteração da CF, qualidade de vida, parâmetros hemodinâmicos e tempo até a deterioração clínica.

O estudo COMBI foi encerrado precocemente porque uma análise preliminar previu falha em relação ao tamanho da amostra predeterminada. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo ativo e o grupo placebo em nenhum dos pontos finais, embora o DC6M tenha melhorado em mais pacientes no grupo do iloprostá (62).

Os resultados do estudo STEP indicaram que a adição de iloprostá a bosentana apresentou perfil de segurança favorável. Os EAs observados foram típicos para a classe dos prostanóides. Tosse foi frequentemente relatada (40% do grupo iloprostá e

19% do grupo placebo), de gravidade leve a moderada, e não resultou na descontinuação do tratamento. Síncope foi relatada apenas para um paciente tratado com iloprostá, classificada como não grave. Além disso, observou-se melhora da capacidade de exercício em comparação com placebo ($p = 0,051$) e melhora significativa na CF NYHA ($p = 0,002$) e tempo para deterioração clínica ($p = 0,022$) (63).

Os principais dados de mundo real em relação a iloprostá são trazidos pelo estudo espanhol REHAP. Neste estudo observacional, que incluiu 267 pacientes com HAP, a efetividade de iloprostá, na via de administração inalatória, foi avaliada em 3 anos. Dentre os pacientes, 67% eram CF III da OMS, 23% pacientes iniciaram em monoterapia, 10% em combinação com ERA ou PDE5i e 67% em terapia sequencial (após ERA ou PDE5i). Os resultados apontaram para uma baixa efetividade de iloprostá, independentemente da estratégia de tratamento utilizada. Apesar de melhorias clínicas significativas na CF OMS e performance física, a sobrevida em 3 anos foi de 54% e a taxa de descontinuação de 75% (64).

1.8.2 Sildenafil

A sildenafil é um PDE5i. Sua administração é via oral, com administração a cada 8 horas. Este medicamento está disponível para tratamento de HAP no Brasil através de PCDT, para uso apenas em monoterapia (54).

Um ECR de fase III, duplo cego, de curta duração (SUPER-1) foi conduzido para avaliar o uso de sildenafil, como monoterapia, em 277 pacientes com HAP. O desfecho primário do SUPER-1 foi a alteração na DC6M basal até a 12ª semana de tratamento, e seu resultado revelou que todas as três doses de sildenafil avaliadas (20, 40 e 80mg três vezes ao dia) demonstraram melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo. A dose de sildenafil 20 mg três vezes por dia também foi associada a uma melhora significativa na CF (NYHA/OMS), o que resultou em sua aprovação em bula (65).

Os principais EAs apresentados para sildenafil foram relacionados principalmente à vasodilatação e incluíram cefaleia e rubor, que ocorreram em 46% e 10% respectivamente, em pacientes com sildenafil 20 mg em comparação com 39% e 4% dos pacientes em placebo, respectivamente. Neste estudo de 12 semanas, as taxas de descontinuação foram semelhantes para a dose aprovada de sildenafil em comparação com o placebo (3% em ambos os grupos) (65–67).

1.8.3 Ambrisentana

A ambrisentana é um ERA, seletivo para o receptor de endotelina tipo A (ETA), cujas propriedades farmacológicas permitem sua administração uma vez ao dia (68). Este medicamento está disponível para o tratamento de HAP no Brasil através do PCDT, para uso em monoterapia em substituição à sildenafil ou iloprostá, caso o paciente não atinja a resposta clínica desejada (54).

Dois estudos clínicos randomizados duplo cego, de grupos paralelos com ambrisentana em pacientes com HAP ((ARIES-1 e ARIES-2). Ambos foram estudos de fase III controlados por placebo, com desenho de estudo semelhantes (69).

Ambrisentana melhorou significativamente a DC6M, quando comparado a placebo em ambos os estudos, houve melhora significativa na CF NYHA/OMS no ARIES-1, enquanto não se observou efeito significativo de CF para ambrisentana 2,5 e 5 mg no ARIES-2 (69).

Em um estudo de extensão de dois anos, ARIES-E, o tratamento com ambrisentana foi associado a melhorias sustentadas na capacidade de atividade física e um baixo risco de agravamento clínico e morte em pacientes com HAP. Ambrisentana foi geralmente bem tolerado ao longo do período do estudo (70).

O estudo AMBITION foi um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego de fase 3/4, desenvolvido para comparar a eficácia e segurança de ambrisentana em combinação com tadalafila, em comparação à monoterapia em pacientes com HAP sem tratamento e CF II e III da OMS. O desfecho primário do estudo foi uma medida composta de tempo até o primeiro evento de falha clínica, definida como (1) mortalidade por todas as causas; (2) hospitalização por agravamento da HAP; (3) progressão da doença; ou (4) resposta clínica a longo prazo insatisfatória. O desfecho primário ocorreu em 18% dos pacientes em terapia combinada e em 31% dos pacientes no grupo de monoterapia combinada (razão de risco = 0,50; IC 95%: 0,35 - 0,72; $p < 0,001$). É importante ressaltar que a diferença no desfecho primário composto foi motivada principalmente por uma redução acentuada na hospitalização por HAP - de 12% em monoterapia para 4% com terapia combinada (razão de risco = 0,37; IC 95%: 0,22 - 0,64; $p < 0,001$). Desta forma, os resultados do estudo AMBITION demonstraram, pela primeira vez, que uma estratégia de terapia combinada inicial resulta em um risco significativamente menor de eventos de falha clínica do que a monoterapia (71).

1.8.4 Bosentana

A bosentana foi o primeiro ERA aprovado para uso em HAP. Seu uso requer administração a cada 12 horas. Da mesma forma que a ambrisentana, a bosentana é disponível para o tratamento de HAP no Brasil através do PCDT, para uso em monoterapia, em substituição ao sildenafil ou à iloprostá, caso o paciente não atinja a resposta clínica desejada (54).

Três estudos clínicos randomizados duplo cego, de grupos paralelos, de curta duração com bosentana em pacientes com HAP foram conduzidos: Estudo 351 (72) BREATHE-1 (73) e EARLY (74).

Os desfechos primários no estudo 351 (72) e BREATHE-1 (73), que foram realizados predominantemente em uma população de pacientes em CF NYHA / OMS III, foi a melhora na capacidade de exercício. Em ambos, o tratamento com bosentana resultou em melhorias significativas em comparação com placebo desde o início até o momento de avaliação. Melhorias significativas também foram observadas no estudo

351 e BREATHE-1 para a maioria dos desfechos secundários, incluindo mudanças na CF.

O estudo EARLY em pacientes com CF (NYHA / OMS) II possui dois desfechos primários: alteração na resistência vascular pulmonar e mudanças na DC6M após 6 meses de tratamento. Este é o único estudo de HAP que investigou uma população exclusiva de CF II. Inicialmente, bosentana melhorou significativamente a resistência vascular pulmonar, e houve uma tendência não significativa para melhorar a atividade física diária (74). Os pacientes que completaram a primeira fase do estudo EARLY puderam entrar no estudo de extensão que investigou a segurança a longo prazo de bosentana ao longo do tratamento de 51 meses (75). A tolerabilidade e a segurança de um período prolongado de exposição ao bosentana nesta população de pacientes estavam de acordo com o seu perfil de segurança conhecido. A maioria dos pacientes expostos ao tratamento com bosentana em longo prazo mantiveram ou melhoraram sua CF NYHA / OMS.

NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

O PCDT da HAP foi publicado há seis anos (54) e não está de acordo com as estratégias preconizadas internacionalmente (52,53). As diretrizes de 2015 da ESC/ERS são a referência mundial para tratamento da HAP (53). Nela, pacientes em CF II ou III avaliados em risco baixo ou intermediário devem iniciar com monoterapia ou terapia combinada. No último consenso mundial a monoterapia fica limitada a poucas condições (2). E o *status* de risco deve ser avaliado nos pacientes a cada 3-6 meses para avaliar a resposta clínica ao tratamento, caso de resposta clínica inadequada, deve ser administrada uma combinação dupla ou tripla sequencial (53).

O PCDT estabelece que o tratamento deve ser iniciado com BCCs em pacientes com HAPI e positividade no teste de vasoreatividade pulmonar. Para os demais, sildenafil ou iloprost são estabelecidos como monoterapia inicial. Na falha de uma ou de outra, ou diante de EAs significativos, ambrisentana ou bosentana podem ser utilizadas (54). O uso desses medicamentos apenas em monoterapia não está de acordo com as recomendações estabelecidas pela diretrizes internacionais, que claramente apoiam a diversificação dos mecanismos de ação nas associações medicamentosas, conforme observado na Tabela 4 da seção 1.7.1 (53,76,77).

Dados de registros demonstram que cerca de 70% dos pacientes com HAP após o início do tratamento apresentam-se em categoria de risco intermediário ou alto (22) com desfechos claramente insuficientes em termos de mortalidade (23). Neste caso, ao observar-se o tipo de tratamento ao qual estes pacientes com HAP são submetidos para obter esta performance terapêutica, apenas 5% está em uso de algum medicamento

direcionado a via da PGI2 (78), demonstrando uma lacuna no tratamento e uma oportunidade potencial de otimização deste tratamento.

Como mencionado anteriormente, os medicamentos que atuam na via da PGI2 atualmente aprovados no Brasil são iloprostá e selexipague. A terapia com iloprostá possui características que limitam seu uso, como a via de administração inalatória, por 6 a 9 vezes ao dia, taquifilaxia e a inespecificidade para o receptor de PGI2 IP, o que pode causar problemas de tolerabilidade e eficácia (57,61). Além disso, não há estudos de iloprostá em uma combinação tripla, como preconizado pelas sociedades de especialistas para pacientes com risco intermediário/alto, portanto o seu impacto, neste tipo de associação, é incerto em termos de M/M e outros desfechos à longo prazo (eficácia e segurança)

O uso de dispositivos para inalação de terapias que tem PGI2 como alvo, como é o caso de iloprostá, traz importantes limitações. O medicamento em aerossol, quando inserido no dispositivo, pode ser nebulizado em diferentes velocidades resultando em variações da dose inalada, podendo comprometer a eficácia do tratamento (79). Ou seja, não se faz necessária apenas a validação do medicamento, mas também do equipamento a ser utilizado para inalação, uma vez que ele pode ser responsável por alta variabilidade na dose oferecida ao paciente, assim como no tamanho da partícula gerada durante a inalação (75).

Além disso, a via de administração tem implicação direta na qualidade de vida dos pacientes. Davies *et al.* 2018 (80) avaliaram a utilidade associada a diferentes vias de administração de medicamentos para HAP que agem na via da PGI2. Como resultado, os autores encontram que medicamentos de via inalatória, subcutânea e intravenosa levam a um decréscimo na qualidade de vida em comparação com a via de administração oral, apresentando diferenças estatisticamente significantes: -0,11, -0,26 e -0,31, respectivamente ($p < 0,001$ para todos) (80).

A frequência de administração de iloprostá também pode ser considerada uma limitação, uma vez que é inconveniente para o paciente. O medicamento deve ser administrado de 6 a 9 vezes ao dia por um período que pode chegar a 10 minutos (57). Sabidamente, quanto maior o número de doses diárias e maior a complexidade posológica, menor a adesão do paciente (81). Dados do registro prospectivo RESPIRE apontam que a adesão ao tratamento foi inadequada. Cinquenta e dois por cento dos pacientes em uso de iloprostá inalatório descontinuaram o tratamento já em 7 meses (DP: ± 5 meses) e apenas 40% dos pacientes completaram a avaliação de 12 meses sem nunca terem interrompido o tratamento durante este período. (82).

Em uma reunião de envolvimento do paciente e do médico realizada pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), os participantes consideraram que terapias como iloprostá inalatório apresentam esquemas de tratamento altamente complexos e requerem boa função mental para uma adesão ideal. De acordo com os relatos, eles

não são adequados para pacientes com problemas de destreza manual ou certas comorbidades. Os pacientes precisam gastar tempo a cada duas horas do dia na preparação, administração e limpeza dos equipamentos (83).

Outras limitações das terapias disponíveis que têm como alvo a via da PGI2 incluem a falta de especificidade para o receptor de PGI2 IP e a ativação não seletiva de outros receptores prostanóides, como por exemplo, o receptor EP3, podendo diminuir os efeitos vasodilatadores da ativação do receptor IP, potencialmente resultando em perda de eficácia (84). Essa redução de eficácia devido à inespecificidade pode levar à necessidade de aumento da dose (fenômeno de taquifilaxia que acredita-se ser causado pela dessensibilização do receptor IP) (85) o que pode aumentar ainda mais os efeitos da ativação de outros receptores prostanóides. Desta forma, pode-se identificar o importante papel que a especificidade tem para a eficácia e segurança deste tratamento.

As limitações de especificidade, via de administração inalatória (que impacta negativamente a qualidade de vida do paciente), frequência das doses e necessidade de validação de equipamento específico apresentadas pela iloprost, disponível no SUS, evidenciam a necessidade de um medicamento efetivo e de via de administração oral dentro desta classe. Selexipague se apresenta como uma opção segura e eficaz no tratamento da HAP, que possui via de administração oral e alta especificidade ao receptor IP da PGI2, tendo demonstrado benefício clínico importante na redução do risco de eventos de M/M, como apresentado a seguir na descrição das evidências deste tratamento (50).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Upravi® (selexipague) é a primeira terapia oral que age na via da PGI2 com um esquema de dose de duas vezes ao dia. Em 2010, Upravi® (selexipague) recebeu a designação de medicamento órfão pelo FDA (86) para o tratamento da HAP (grupo I da OMS) para atrasar a progressão da doença e reduzir o risco de hospitalização por HAP.

1.9 Apresentações

Tabela 6. Apresentações de Uptravi® (selexipague)

Apresentações registradas no Brasil
Uptravi 200 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 200 mcg x 140 comprimidos
Uptravi 400 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 600 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 800 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 1000 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 1200 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 1400 mcg x 60 comprimidos
Uptravi 1600 mcg x 60 comprimidos

1.10 Indicação de bula

Uptravi® é indicado para o tratamento de longo prazo da HAP (grupo I da OMS) para retardar a ocorrência de eventos de M/M em pacientes adultos com CF II-III. Uptravi® pode ser utilizado em terapia combinada sequencial com ERA e/ou PDE5i, ou em monoterapia para pacientes que não sejam candidatos a estas terapias.

1.11 Indicação proposta para incorporação

Tratamento com Uptravi® (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.

Os critérios para avaliação de resposta ou falha terapêutica seriam definidos conforme preconizado no PCDT de Hipertensão Arterial Pulmonar.

1.12 Mecanismo de ação

Selexipague é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, e estruturalmente e farmacologicamente distinto da PGI₂ e seus análogos. Selexipague é hidrolisado pelas carboxilesterases para produzir o seu metabolito ativo, o qual é aproximadamente 37 vezes mais potente do que o selexipague. Selexipague e o metabolito ativo são agonistas com elevada afinidade e seletividade para o receptor IP (EP1–EP4, DP, FP e TP). O metabolito ativo é altamente seletivo para o receptor da PGI₂ IP e baixa afinidade por outros receptores de PGI₂s, característica importante por

limitar efeitos sobre o trato gastrointestinal, vasos sanguíneos e/ou imunossupressores (56).

1.13 Administração e Posologia

A dose inicial recomendada de Upravi® é de 200 microgramas administrado duas vezes ao dia (BID), com diferença de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas BID, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente EAs que não possam mais ser tolerados ou medicamente gerenciados, ou até que a dose máxima de 1600 microgramas BID seja atingida (56).

A maior dose tolerada atingida durante a fase de ajuste de dose deve ser mantida. Se, no decorrer do tempo, o tratamento tornar-se menos tolerável na dose administrada, deve ser considerado tratamento sintomático ou redução da dose para o próximo nível mais baixo (56).

1.14 Contraindicações

Upravi® está contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Upravi® é contraindicado com uso concomitante de inibidores fortes de CYP2C8 (ex. genfibrozila)

1.15 Preço proposto

O preço proposto para a incorporação de selexipague é R\$ 134,29 por comprimido (PMVG 18% - Lista Negativa). Cabe ressaltar que os demais medicamentos incorporados pelo SUS para HAP são desonerados de impostos, havendo uma desvantagem tributária para o selexipague. O preço de selexipague, caso desonerado de PIS/COFINS e ICMS, é de R\$ 95,68 (PMVG Sem impostos).

Para esse pedido de incorporação de selexipague ao SUS, a Janssen vai oferecer um programa logístico no qual entregará uma caixa do medicamento na dose de 200mcg x 140 comprimidos, a todo novo paciente iniciando tratamento com selexipague, totalizando 140 comprimidos sem custo ao SUS, para o primeiro mês de tratamento do paciente.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

1.16 Revisão Sistemática da Literatura

1.16.1 Objetivo

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de selexipague no tratamento de pacientes com HAP.

1.16.2 **Questão de pesquisa**

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 7).

Tabela 7 - Estratégia de busca para a revisão sistemática de literatura

P – População	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar
I – Intervenção	Selexipague (Upravi®)
C – Comparação	Terapias atualmente cobertas pelo SUS (sildenafil, iloprost, ambrisentana ou bosentana) ou placebo
O – Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado (Fase 3) e revisões sistemáticas com meta-análises

Pergunta: O uso de selexipague é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar quando comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?

1.16.3 **Critérios de elegibilidade**

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos randomizados de fase 3;
- Revisões sistemáticas com meta-análise;
- Envolvendo pacientes com HAP;
- Tratados com selexipague (Upravi®);
- Estabelecendo comparação com terapias atualmente cobertas pelo SUS (sildenafil, iloprost, ambrisentana ou bosentana) ou placebo;
- Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: piora de CF, hospitalização, mortalidade e DC6M, melhora da CF, piora clínica, qualidade de vida e segurança.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Estudos que agrupassem pacientes com HAP e de CTEPH;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Estudos de revisão;
- Estudos de caso.

1.16.4 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até o dia 20 de janeiro de 2020 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Tabela 8).

Tabela 8. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE
CRD	https://www.crd.york.ac.uk	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

1.16.5 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.

<p>PUBMED ("selexipag"[Supplementary Concept] OR "selexipag"[All Fields] OR "Uptravi" OR "NS-304" OR "ACT 293987" OR "ACT293987" OR "ACT-293987") AND ("pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields] OR "Arterial Hypertension, Pulmonary" OR "Hypertension, Pulmonary Arterial") Resultados: 98 títulos</p>
<p>COCHRANE ("Pulmonary Arterial Hypertension") AND ("selexipag" OR "uptravi") Revisões: 2</p>
<p>LILACS ("Pulmonary Arterial Hypertension" OR "Hipertensão arterial pulmonar" OR "Hipertensión arterial pulmonar") AND ("selexipag" OR "uptravi") Resultados: 0 títulos</p>
<p>CRD (Pulmonary Arterial Hypertension) AND (selexipag OR uptravi) Resultados: 0 títulos</p>

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

1.16.6 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

1.16.7 Avaliação da qualidade

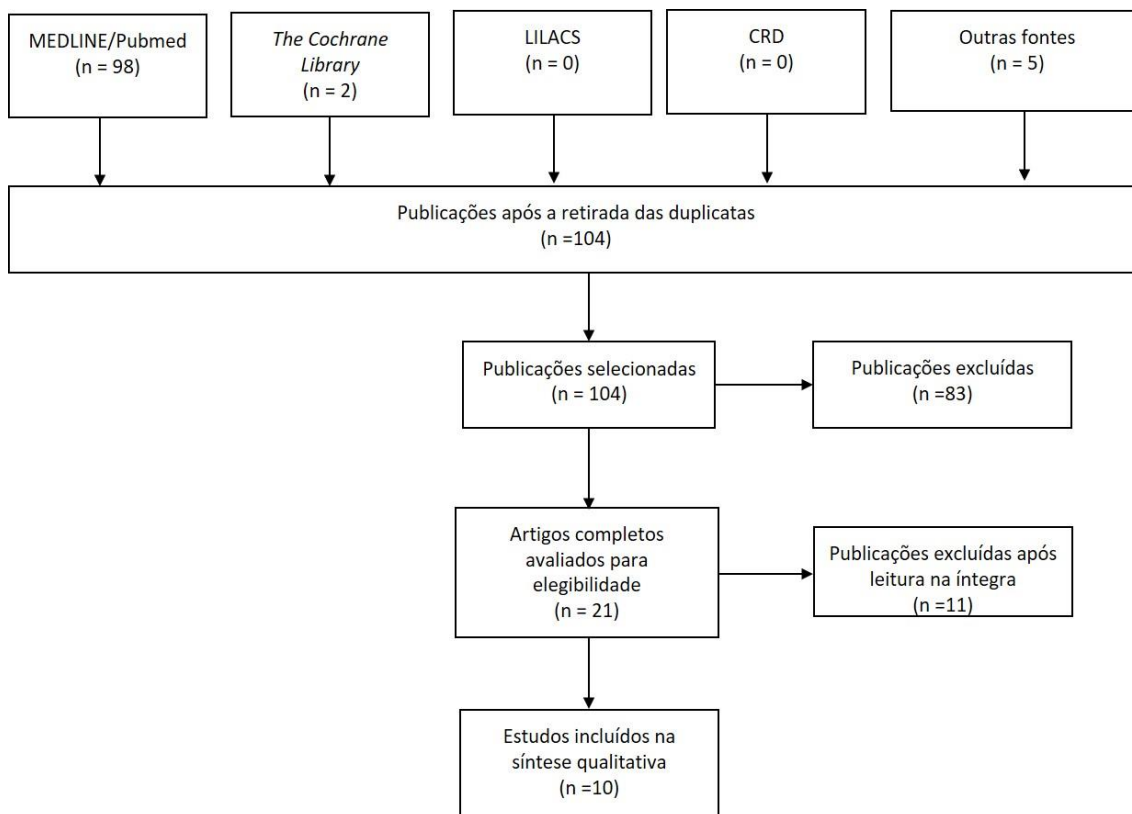
Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizado o instrumento AMSTAR 2. A ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane foi utilizada para avaliar o risco de viés nos ECR. O sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado para avaliação da qualidade das evidências e da força das recomendações do ECR.

1.16.8 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 105 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 104 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, 21 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dentre os quais 10 foram incluídos nesta revisão (Figura 14). Os estudos excluídos após leitura na íntegra são apresentados na Tabela 40 - APÊNDICE 1.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados dos estudos encontram-se apresentados na Tabela 10.

Figura 14. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.



Caracterização dos estudos selecionados

Tabela 10. Estudos selecionados para análise qualitativa.

Autor, ano	Delineamento	População	Alternativas avaliadas	Resultados significativos apenas	Limitações
Sitbon, 2015 (GRIPHON)(50)	ECR de fase 3, multicêntrico, duplo cego, paralelo, controlado por placebo, orientado por eventos	Pacientes com HAP	Selexipague vs placebo (Em relação à terapia de fundo para HAP no <i>baseline</i> , 32,5% do total de pacientes recebiam terapia combinada (ERA+PDE5i) dupla, 32,4% recebiam PDE5i e 14,7% recebiam ERA. Cerca de 20% dos pacientes do estudo não recebiam nenhum tratamento no <i>baseline</i>).	HR: 0,60 (0,46–0,78 para desfecho primário: Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o fim do período de tratamento (todos os eventos) HR: 0,70 (0,54–0,91) para desfecho secundário: morte devido à HAP ou hospitalização devido à piora da doença até o fim do período de tratamento (todos os eventos)	O estudo compreendeu um período opcional de observação após tratamento após a descontinuação de selexipague ou placebo. Com resultado, o acompanhamento de pacientes que descontinuaram foi um pouco limitado e potencialmente enviesado pela escolha dos pacientes em fornecer consentimento. 18,9% dos pacientes interromperam o placebo ou o selexipague prematuramente. O desfecho primário baseou-se em recomendações para desfechos primários em ECR em HAP e incluiu vários componentes subjetivos.
Gaine, 2017(87)	Análise <i>post-hoc</i> do estudo GRIPHON	Pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo incluídos no estudo GRIPHON, incluindo aqueles com HAP associada a esclerose sistêmica e	Selexipague vs placebo	Redução no risco de eventos compostos de M/M: HAP associada à doença do tecido conjuntivo em 41% (HR 0,59; IC95% 0,41-0,85)	Embora a população com HAP associada à doença do tecido conjuntivo fosse um subgrupo pré-especificado para avaliar o desfecho primário, as análises mais detalhadas são de natureza

		HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico		HAP associada à esclerose sistêmica 44% (HR 0,56; IC 95% 0,34-0,91) HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico 34% (HR 0,66; IC 95% 0,30-1,48)	exploratória. A classificação do subtipo de doença do tecido conjuntivo foi registrada pelo investigador sem julgamento e nenhuma descrição de sorologia ou outros parâmetros específicos da doença pode ser fornecida.
Coghlan, 2018 (88)	Análise <i>post-hoc</i> do estudo GRIPHON	População do estudo GRIPHON, de acordo com a carga de sintomas no <i>baseline</i> , conforme indicado pela CF da OMS.	Selexipague como parte de um regime de terapia tripla	Pacientes que receberam terapia combinada oral dupla no baseline: selexipague reduziu o risco do desfecho primário composto de M/M em 37% em comparação com o placebo (HR 0,63; IC 95% 0,44-0,90), bem como em pacientes com sintomas da CF II e III. O tratamento com selexipague resultou em uma redução de 39% no risco de morte por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP em comparação ao placebo (HR 0,61; IC95% 0,39-0,96).	Os grupos analisados e o número de eventos foram menores do que no estudo GRIPHON, e o estudo não foi desenvolvido para demonstrar os efeitos do tratamento nesses grupos. Como resultado, os valores de p não são informativos e, portanto, não são relatados.
Beghetti, 2019(89)	Análise <i>post-hoc</i> do estudo GRIPHON	Pacientes com HAP associada à doença DCC	Selexipague vs placebo	Redução no risco de eventos compostos de M/M: HR 0,58; IC95% 0,25-1,37	As análises adicionais da eficácia e tolerabilidade do selexipague nesse grupo de pacientes são <i>post-hoc</i> e, portanto, não são suficientemente potentes para a análise estatística formal e são de natureza exploratória. Outras limitações são que

					apenas pacientes com defeitos simples foram incluídos e a ausência de dados sobre quando os pacientes receberam cirurgia corretiva.
Sitbon, 2020 (90)	Análise <i>post-hoc</i> do estudo GRIPHON	População do estudo GRIPHON, estratificada pelo número de critérios de baixo risco e categoria de risco REVEAL 2.0	Selexipague vs placebo	Selexipague reduziu o risco de um evento de M/M em 41% (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,78), 35% (HR 0,65; IC 95% 0,45-0,93) e 42% (HR 0,58; IC 95% 0,31 -1,08) no subgrupo de pacientes com 0, 1 e 2 critérios de baixo risco, respectivamente.	O GRIPHON não foi desenhado para avaliar efeitos e interações do tratamento em subgrupos definidos pelo status de risco e, como resultado, os ICs são relativamente amplos.
Badiani, 2016 (91)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP	ERAs; PDE5i; prostanóides administrados por via oral, intravenosa, subcutânea ou inalatória; 4) agonistas seletivos do receptor de PGI2 não prostanóide (receptor IP) (sPRAs); 5) sGCSs	Agravamento clínico: diferença estatisticamente significativa em todas as comparações diretas entre tratamentos contra o placebo, com exceção dos prostanóides, entretanto, nenhuma diferença nas 10 comparações indiretas entre medicações para HAP alcançou o limiar de significância estatística	Embora outros parâmetros estejam implicados no perfil de efetividade dos tratamentos, esses parâmetros não foram estudados nesta nossa análise. Como foi adotada a definição de desfecho para piora clínica empregada nos estudos originais, podem haver diferenças nessas definições.
Jain, 2017 (92)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP	ERAs (bosentana, ambrisentana, macitentan), PDE5i (sildenafil, tadalafila), prostanóides orais ou inalados (treprostinila, iloprost), prostanóides intravenosos ou subcutâneos (epoprostenol,	Redução de piora clínica HR (IC95%) Selexipague vs ERA+PDE5I : 0,41 (0,18-0,97) Selexipague vs Prostanóide Inalado/Oral 1,15 (0,56-2,35) Selexipague vs PDE5I 0,60 (0,29-1,22)	A maioria dos resultados da análise é apoiada por evidências de qualidade baixa a moderada, o que, por definição, sugere que estudos futuros provavelmente afetarão a confiança nessas estimativas. As diferenças nas características dos

			treprostínila), agonista de guanilato ciclase solúvel (riociguat), e agonista seletivo do receptor de PGI2 IP (selexipague), estas medicações isoladas ou em combinação	Selexipague vs ERA 0,82 (0,42-1,60) Melhora de CF HR (IC95%) Selexipague vs ERA+PDE5I 1,13 (0,54-2,37) Selexipague vs Prostanóide IV/SC 3,26 (1,27-8,41) Selexipague vs Prostanóide Inalado/Oral 1,13 (0,52-2,50) Selexipague vs PDE5I 0,98 (0,51-1,88) Selexipague vs ERA 1,01 (0,56-1,82)	participantes, cointervenções e avaliação de resultados diminuíram a qualidade das evidências.
Wang, 2018 (93)	Revisão sistemática com meta-análise em rede	Pacientes com HAP	Intervenções de um medicamento ou combinação de medicamentos para o tratamento da HAP ou placebo	SUCRA (Selexipague): DC6M: 0,4022 Variação no índice cardíaco: 0,5588 pressão arterial média direita: 0,1083 variação RVP: 0,7141 Piora clínica: 0,3320 Hospitalização: 0,3899 Morte: 0,1623 EAG: 0,6929 Descontinuação: 0,6212	Alta heterogeneidade entre os estudos, estudos de baixa qualidade e com pequeno tamanho amostral. Diferença de definição dos desfechos entre estudos não foram consideradas.
Barnes, 2019 (94)	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com HAP	Selexipague vs placebo	Melhora de CF: (OR 1,61, IC 95% 0,17 a 15,63; P = 0,68); Piora na CF da OMS: OR 0,79, IC 95% 0,60 a 1,04; P = 0,09;	Os dados desta revisão são limitados pela curta duração do acompanhamento

				DC6M: MD 12,62 metros, IC 95% 1,90 a 23,34; P = 0,02; piora clínica: OR 0,47, IC 95% 0,37 a 0,60; P <0,00001; mortalidade (DR 0,02 (IC 95% -0,00 a 0,04	
Picken, 2019 (4)	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com HAP	Iloprost, beraprost, treprostnil e selexipague	Selexipague OR (IC) I ² , valor p Rubor: 2.7 (1.7, 4.1) 0%, 0.675 Dor na mandíbula: 5.0 (3.4, 7.3) 0% 0.356 Cefaleia: 3.9 (3.0, 5.0) 0%, 0.406 Dor nas extremidades: 2.4 (1.7, 3.5) 0%, 0.354 Diarreia: 3.1 (2.4, 4.1) 0%, 0.698 Vômito: 2.4 (1.7, 3.4) - , - Nausea: 2.2 (1.7, 2.9) 0%, 0.386 Tosse: NS 0%, 0.376 Infecção do trato respiratório superior: NS 0%, 0.726 Dispneia: 0.7 (0.5, 1.0) - , -	Pequeno número de estudos incluídos e grande heterogeneidade entre os desenhos dos estudos.

ERA: antagonistas dos receptores da endotelina oral; PDE5i: inibidores da fosfodiesterase oral tipo 5; NS: Resultado não significativo (determinado pelo cruzamento do intervalo de confiança 1); OR = odds ratio; IC: intervalo de confiança; HAP: hipertensão arterial pulmonar; CF: classe funcional; OMS: organização mundial da saúde; RVP: resistência vascular pulmonar; DC6M: distância de caminhada de 6 minutos; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança 95%; DR: diferença de risco; sGCs: estimuladores solúveis de guanilato ciclase; ECR: estudo clínico randomizado; PGI2: prostaciclina; EAG: evento adverso grave; DCC: doença cardíaca congênita.

1. Estudos clínicos randomizados

Sitbon et al. 2015 – GRIPHON (50)

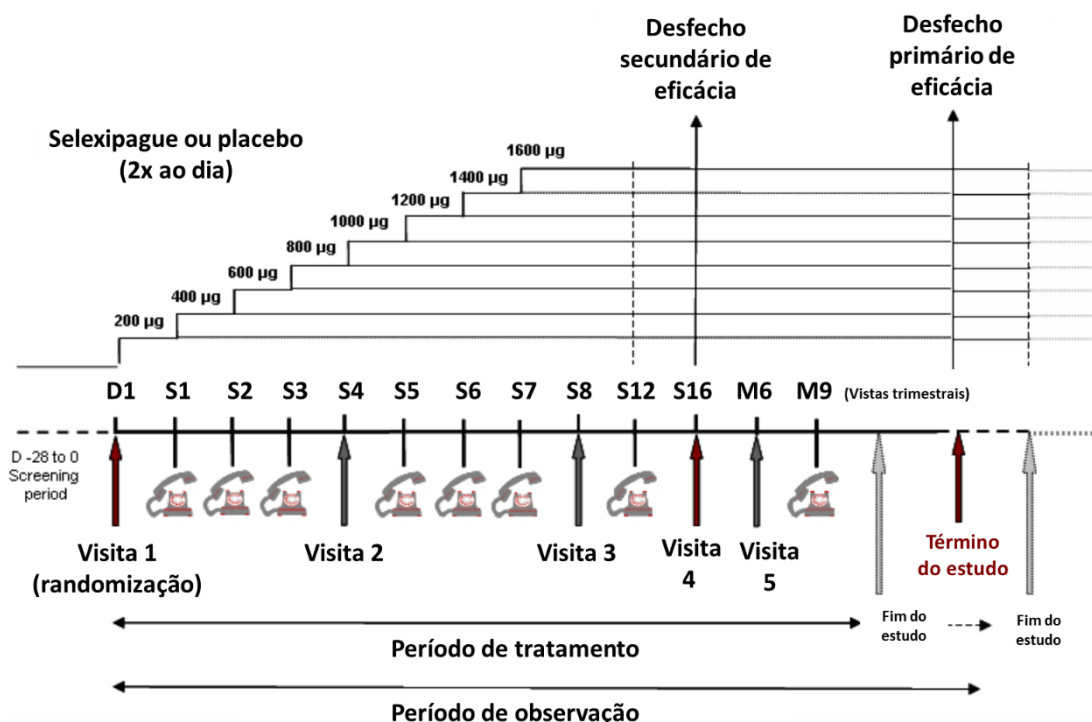
Foi realizado um estudo de fase 3 orientado a eventos, com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de selexipague em pacientes com HAP.

A população do estudo incluiu pacientes de 18 a 75 anos de idade que apresentavam HAPI ou HAPH ou HAP associada à infecção por HIV, HAP associada à drogas e toxinas, doença do tecido conjuntivo ou shunts sistêmico-pulmonares congênitos. Os participantes incluídos neste estudo foram pacientes com HAP que não estavam recebendo tratamento e aqueles que estavam em tratamento estável com ERAs, PDE5i, ou ambos, em dose estável por pelo menos 3 meses.

O desfecho primário foi definido como morte ou uma complicação relacionada à HAP, o que ocorresse primeiro, até o final do período de tratamento. As complicações relacionadas à HAP foram definidas como a progressão da doença ou piora da HAP que resultasse em hospitalização, início da terapia com prostanóides parenterais ou oxigenoterapia em longo prazo, ou a necessidade de transplante pulmonar ou atrioseptostomia por balão. A análise do desfecho primário foi uma análise de tratamento com dados de acompanhamento censurados no momento em que o selexipague ou o placebo foi descontinuado. Os desfechos secundários, foram definidos como a variação na DC6M desde o *baseline* até a semana 26; a ausência de piora da CF da doença, e morte por HAP ou hospitalização por agravamento até o final do período de tratamento e morte por qualquer causa até o final do estudo.

Um total de 1.156 pacientes foram incluídos em 181 centros de pesquisa de 39 países entre dezembro de 2009 a maio de 2013. Estes pacientes foram randomizados para receber placebo (582 pacientes) ou selexipague (574 pacientes). Os pacientes do grupo placebo receberam placebo durante um período mediano de 63,7 semanas e os pacientes do grupo selexipague receberam selexipague por uma duração mediana de 70,7 semanas. Durante a fase de ajuste de 12 semanas, o selexipague foi iniciado na dose de 200 µg BID e foi aumentado semanalmente em frações de 200 µg BID até o surgimento de efeitos adversos associados ao uso da medicação, como descrito na Figura 15.

Figura 15. Desenho de titulação e manutenção de dose do selexipague no estudo GRIPHON



A avaliação demográfica dos indivíduos do estudo revelou mais de 300 pacientes com doença do tecido conjuntivo e mais de 200 pacientes com idade ≥ 65 anos incluídos no GRIPHON. Apesar do número relativamente alto de pacientes que já recebiam terapia oral dupla no *baseline*, mais de 50% dos pacientes estavam na NYHA / OMS CF III ou IV no início do estudo. Em relação à terapia de fundo para HAP no *baseline*, 32,5% do total de pacientes recebiam terapia combinada (ERA+PDE5i) dupla, 32,4% recebiam PDE5i e 14,7% recebiam ERA. Cerca de 20% dos pacientes do estudo não recebiam nenhum tratamento no *baseline*. A tabela a seguir apresenta as características dos pacientes no *baseline*:

Tabela 11. Características dos pacientes no *baseline*.

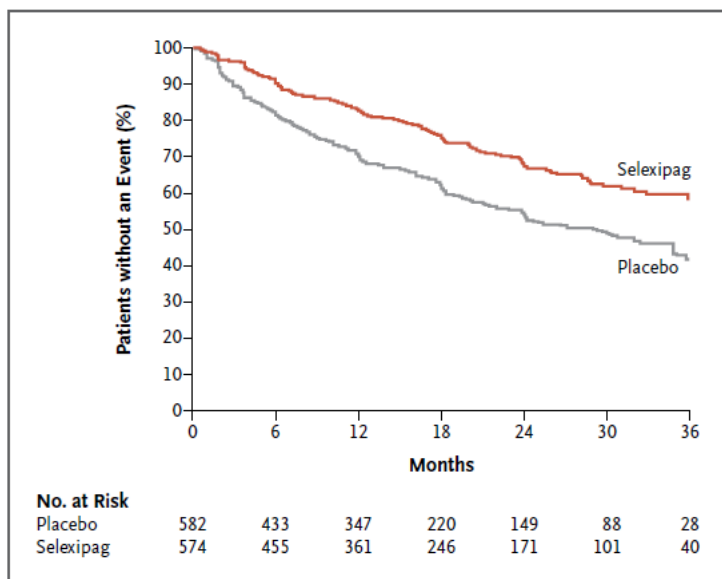
Características	Placebo (N = 582)	Selexipague (N = 574)	Todos os pacientes (N = 1156)
Sexo feminino - n. (%)	466 (80,1)	457 (79,6)	923 (79,8)
Idade			
Média - anos	47,9 \pm 15,55	48,2 \pm 15,19	48,1 \pm 15,37
Distribuição - n. (%)			
<65 anos	474 (81,4)	475 (82,8)	949 (82,1)
≥ 65 anos	108 (18,6)	99 (17,2)	207 (17,9)
Região geográfica - n. (%)			
Ásia	113 (19,4)	115 (20,0)	228 (19,7)
Europa Oriental	155 (26,6)	149 (26,0)	304 (26,3)
América Latina	56 (9,6)	54 (9,4)	110 (9,5)
América do Norte	98 (16,8)	95 (16,6)	193 (16,7)

Europa Ocidental e Austrália	160 (27,5)	161 (28,0)	321 (27,8)
Tempo desde o diagnóstico da HAP – anos †	2,5±3,75	2,3±3,49	2,4±3,62
Classificação da HAP - n. (%)			
Idiopática	337 (57,9)	312 (54,4)	649 (56,1)
Genética	13 (2,2)	13 (2,3)	26 (2,2)
Associada com doença do tecido conjuntivo	167 (28,7)	167 (29,1)	334 (28,9)
Associada a desvios congênitos corrigidos	50 (8,6)	60 (10,5)	110 (9,5)
Associada com HIV	5 (0,9)	5 (0,9)	10 (0,9)
Associada com exposição à droga ou toxina	10 (1,7)	17 (3,0)	27 (2,3)
CF da OMS – n (%)‡			
I	5 (0,9)	4 (0,7)	9 (0,8)
II	255 (43,8)	274 (47,7)	529 (45,8)
III	314 (54,0)	293 (51,0)	607 (52,5)
IV	8 (1,4)	3 (0,5)	11 (1,0)
DC6M - m	348,0±83,23	358,5±76,31	353,2±80,01
Uso de medicamentos para HAP -n, (%)			
Nenhum	124 (21,3)	112 (19,5)	236 (20,4)
ERA	76 (13,1)	94 (16,4)	170 (14,7)
PDE5i	185 (31,8)	189 (32,9)	374 (32,4)
ERA+PDE5i	197 (33,8)	179 (31,2)	376 (32,5)

ERA: Antagonistas dos receptores da endotelina; PDE5i: fosfodiesterase inibidores do tipo 5; DC6M: Distância de caminhada em 6 minutos; CF: classe funcional.

No geral, 397 pacientes alcançaram o desfecho primário (242 pacientes [41,6%] no grupo placebo e 155 pacientes [27,0%] no grupo selexipague). O *Hazard ratio* (HR) para o desfecho primário no grupo selexipague foi de 0,60 (intervalo de confiança de 99% [IC], 0,46 a 0,78; P <0,001), demonstrando que selexipague reduziu o risco de um evento de M/M em 40% *versus* placebo (Figura 16).

Figura 16. Desfecho primário composto.



Curvas de Kaplan-Meier para o desfecho primário composto de morte (por qualquer causa) ou uma complicação relacionada à hipertensão arterial pulmonar (progressão da doença ou agravamento da hipertensão arterial pulmonar que resultou em hospitalização, início da terapia prostanóide parenteral ou oxigenoterapia a longo prazo ou a necessidade de transplante de pulmão ou septostomia atrial por balão) até o final do período de tratamento (definido para cada paciente 7 dias após a data da última ingestão de selexipague ou placebo) nos grupos selexipague e placebo. Foi observado um efeito significativo do tratamento a favor do selexipague versus placebo (taxa de risco de 0,60; IC de 99%, 0,46 a 0,78; $P < 0,001$ com o uso de um teste log-rank unilateral). A análise levou em consideração todos os dados disponíveis, enquanto a curva de Kaplan-Meier é truncada em 36 meses.

Nas análises de DC6M e CF, os valores ausentes foram imputados para 21,6% e 18,3% dos pacientes, respectivamente. Na semana 26, a DC6M diminuiu em uma média de 9,0m desde o início do estudo no grupo placebo e aumentou 4,0m para o grupo selexipague (efeito de tratamento: 12,0m; 99% CI, 1 a 24; $P = 0,003$).

Na semana 26, não houve diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo selexipague na proporção de pacientes sem piora na CF (74,9% e 77,8%, respectivamente; razão de chances: 1,16; IC 99%, 0,81 a 1,66; $P = 0,28$).

Quando avaliados até o final do período de tratamento, a morte por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP ocorreu em 137 pacientes (23,5%) no grupo placebo e em 102 pacientes (17,8%) no grupo selexipague (razão de risco: 0,70, IC 95%, 0,54 a 0,91, $P = 0,003$); a maioria, 87,4%, destes eventos foram internações hospitalares. Ao final do estudo, o desfecho de morte por qualquer causa ocorreu em 105 pacientes (18,0%) no grupo placebo e em 100 pacientes (17,4%) no grupo selexipague (razão de risco: 0,97; IC95%, 0,74 a 1,28, $p = 0,42$) (Tabela 12).

Tabela 12 - Desfechos primários e secundários dos dois braços do estudo GRIPHON

Desfecho	Placebo (N= 582) número de pacientes (%)	Selexipague (N= 574) número de pacientes (%)	Razão de risco (IC 99% ou 95%)	Valor-p
Desfecho primário: Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o fim do período de tratamento				
Todos eventos	242 (41,6)	155 (27,0)	0,60 (0,46–0,78)	<0,001
Hospitalização devido à HAP	109 (18,7)	78 (13,6)		
Progressão da doença	100 (17,2)	38 (6,6)		
Morte por qualquer causa	18 (3,1)	28 (4,9)		
Início de terapia parenteral com prostanoides ou oxigênio devido à piora da doença	13 (2,2)	10 (1,7)		
Necessidade de transplante de pulmão ou septostomia atrial devido à piora da doença	2 (0,3)	1 (0,2)		
Desfecho secundário: morte devido à HAP ou hospitalização devido à piora da doença até o fim do período de tratamento				
Todos eventos	137 (23,5)	102 (17,8)	0,70 (0,54–0,91)	0,003
Hospitalização devido à HAP	123 (21,1)	86 (15,0)		
Morte devido à HAP	14 (2,4)	16 (2,8)		
Desfecho secundário: Morte até o fim do estudo				
Morte devido à HAP	83 (14,3)	70 (12,2)	0,86 (0,63–1,18)	0,18
Morte por qualquer causa	105 (18,0)	100 (17,4)	0,97 (0,74–1,28)	0,42

EAs desde moderados a graves foram registrados durante todo o período de tratamento e até 30 dias após a última administração de selexipague ou placebo, os EAs mais frequentes, que levaram à descontinuação de tratamento no grupo selexipague foram cefaleia (em 3,3% dos pacientes), diarreia (2,3%) e náusea (1,7%).

A análise da mortalidade até o final do estudo não mostrou diferença significativa entre o grupo selexipague e placebo. Entretanto, 65% dos pacientes (n= 379/582) pacientes do grupo placebo fizeram *cross-over* para tratamento ativo com selexipague e entraram na fase de extensão aberta do estudo (GRIPHON OLE (95)). Logo, a estimativa de sobrevida no braço placebo é enviesada pelo *cross-over* e pode estar superestimada, podendo justificar a falta de diferença significativa entre os grupos neste desfecho.

Em conclusão, o risco de desfecho primário composto de morte ou uma complicação relacionada à HAP foi significativamente menor entre os pacientes que receberam selexipague do que entre os que receberam placebo.

2. Análises *post-hoc*

Gaine et al. 2017 (87)

Foi realizada uma análise *post-hoc* com objetivo de avaliar a resposta de selexipague em pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo incluídos no estudo GRIPHON, incluindo aqueles com HAP associada a esclerose sistêmica e HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico.

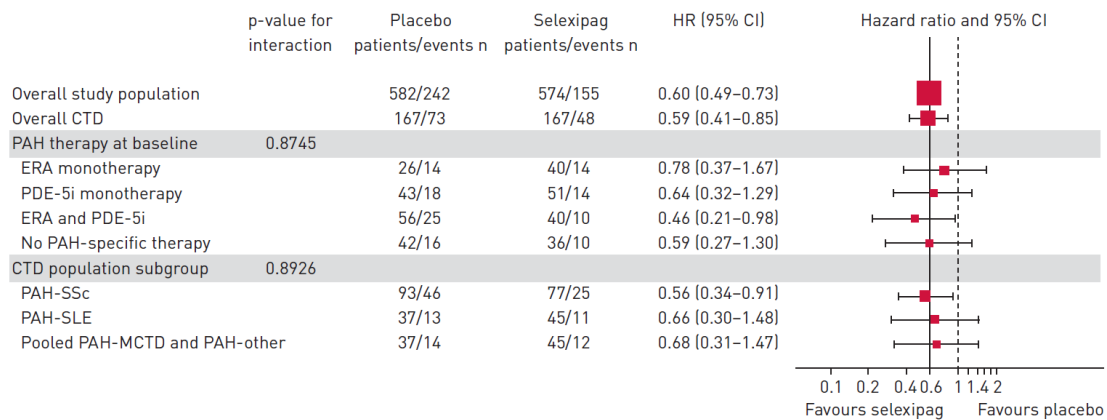
Para todos os desfechos de tempo até o evento, foram calculadas as estimativas de Kaplan-Meier (KM) por braço de tratamento. Os HRs com intervalos de IC95% foram estimadas usando modelos de risco proporcional de Cox. As análises de subgrupos foram realizadas usando testes de interação.

Dentre os 1.156 pacientes do estudo GRIPHON, 334 pacientes apresentavam HAP associada à doença do tecido conjuntivo, incluindo 170 com HAP associada à esclerose sistêmica, 82 com HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico, 37 com HAP associada à doença mista do tecido conjuntivo e 45 em que a doença do tecido conjuntivo não foi definida (devido ao pequeno número de pacientes, os dois últimos grupos mencionados foram analisados como um único grupo, n=82).

Em comparação com a população geral do estudo GRIPHON, o subgrupo com doença do tecido conjuntivo apresentou uma população um pouco mais velha, com maior proporção de mulheres e menor tempo desde o diagnóstico. Pacientes com HAP associada à esclerose sistêmica pareceram estar mais comprometidos no *baseline*, com um curso mais progressivo da doença. O inverso foi observado para HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico.

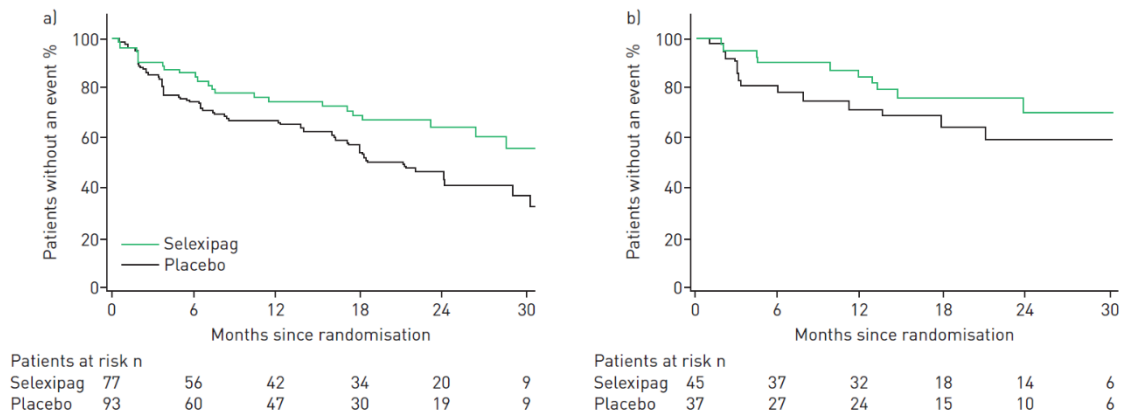
O selexipague reduziu o risco de eventos compostos de M/M em pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo em 41% *versus* placebo (HR 0,59; IC95% 0,41-0,85; Figura 17). Essa resposta foi consistente com a observada na população geral do estudo GRIPHON. O efeito do tratamento foi consistente, independentemente da terapia para o tratamento da HAP no *baseline* ou subtipo de doença do tecido conjuntivo (p= 0,8745 e 0,8926, respectivamente). A redução do risco de selexipague *versus* placebo foi de 44% (HR 0,56; IC 95% 0,34-0,91) em pacientes com HAP associada à esclerose sistêmica e 34% (HR 0,66; IC 95% 0,30-1,48) em pacientes com HAP associada a lúpus eritematoso sistêmico (Figura 18). Os EAs foram predominantemente relacionados à PGI2 e conhecidos pelo tratamento com selexipague.

Figura 17. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de M/M por tratamento da HAP no *baseline* e subgrupo da doença do tecido conjuntivo.



ERA: antagonista do receptor de endotelina; PDE5i: inibidor da fosfodiesterase tipo 5; ES: esclerose sistêmica; LES: lúpus eritematoso sistêmico; MCTD: doença do tecido conjuntivo mista.

Figura 18. Efeito de selexipague no desfecho composto primário de M/M em pacientes com a) hipertensão arterial pulmonar associada à esclerose sistêmica e b) hipertensão arterial pulmonar associada ao lúpus eritematoso sistêmico.



O estudo GRIPHON compreende a maior população de pacientes com HAP associada à doença do tecido conjuntivo estudados até o momento em um ECR. A avaliação desses pacientes destacou diferenças nas características dos pacientes e no curso da doença, dependendo da doença do tecido conjuntivo subjacente. Neste estudo, o tratamento com selexipague foi bem tolerado e atrasou a progressão da HAP, independentemente do subtipo de doença do tecido conjuntivo e do tratamento no *baseline*.

Coghlan et al. 2018 (88)

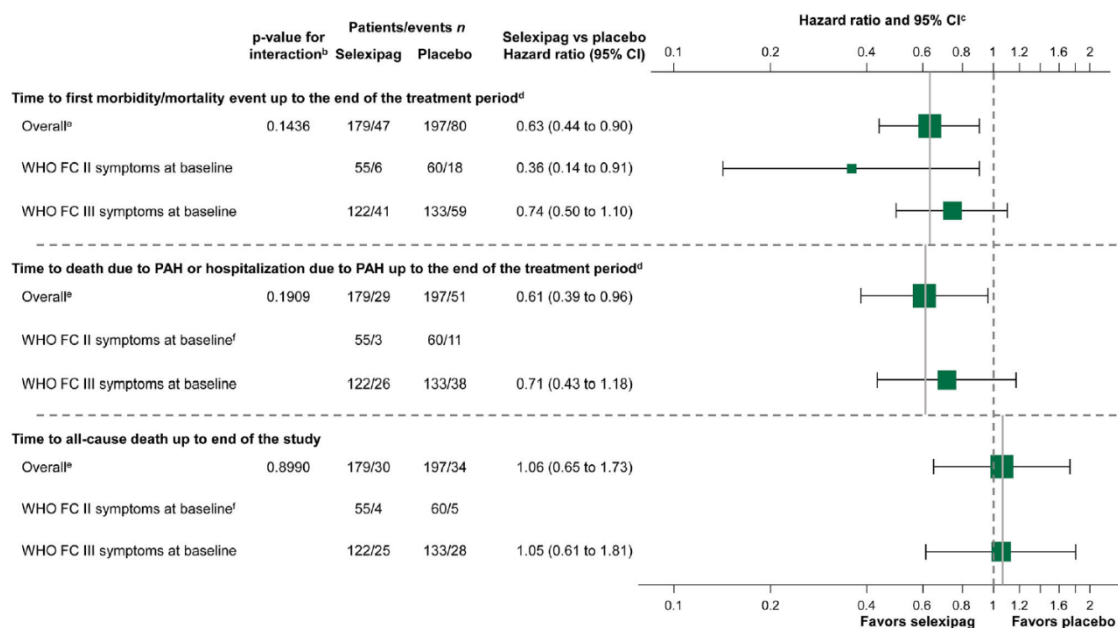
Coghlan et al. 2018 (88) avaliaram a eficácia e segurança de selexipague como parte de um regime de terapia tripla nos pacientes com HAP do estudo GRIPHON, e também analisaram seus efeitos de acordo com a carga de sintomas no *baseline*, conforme indicado pela CF da OMS.

Esta análise *post-hoc* foi realizada em pacientes que receberam terapia de combinação dupla com ERA e PDE5i no *baseline*. As HRs e IC95% foram calculados usando modelos de risco proporcional de Cox para determinar a resposta ao selexipague versus placebo no desfecho primário composto de M/M. Características no *baseline* e EAs foram resumidos descritivamente.

Dentre os 1.156 pacientes inscritos no GRIPHON, 376 foram tratados com um ERA e um PDE5i no *baseline* (grupo de terapia de combinação dupla): 179 no braço selexipague e 197 no braço placebo. Desses 376 pacientes, no *baseline*, 115 apresentavam sintomas da CF II (selexipague: 55, placebo: 60), 255 apresentavam sintomas da CF III (selexipague: 122, placebo: 133) e seis apresentavam sintomas da CF IV (selexipague: 2, placebo:5).

Nos pacientes que receberam terapia combinada oral dupla no *baseline*, o selexipague reduziu o risco do desfecho primário composto de M/M em 37% em comparação com o placebo (HR 0,63; IC 95% 0,44-0,90) **Error! Reference source not found.**), bem como em pacientes com sintomas da CF II e III. O tratamento com selexipague resultou em uma redução de 39% no risco de morte por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP em comparação ao placebo (HR 0,61; IC95% 0,39-0,96), consistente com a população geral do GRIPHON. Comparado com a população geral, as interrupções devido a um EA foram maiores quando o selexipague foi adicionado à terapia combinada dupla; nenhuma preocupação de segurança foi identificada.

Figura 19. Gráfico *forest plot* dos desfechos de tempo até os eventos em pacientes recebendo terapia combinada dupla^a no *baseline* tratados com selexipague vs. placebo.



Razões de risco e intervalos de confiança são estimativas não ajustadas. a: Tratamento com um antagonista dos receptores da endotelina e fosfodiesterase- Inibidor 5. b: A consistência do efeito do tratamento entre subgrupos foi avaliada usando um teste de interação. Um valor de p de interação [0,01 indica nenhuma heterogeneidade e é provável que o efeito do tratamento seja consistente entre os subgrupos. c: A linha vertical sólida faz referência ao efeito geral do

tratamento, e a linha vertical pontilhada representa uma taxa de risco de 1. d: Período de tratamento definido para cada paciente 7 dias após a última administração de selexipag ou placebo. e: Inclui seis pacientes com sintomas de classe funcional IV da OMS no *baseline*. f: razão de risco e IC95% não mostrados, pois havia poucos eventos para realizar comparações estatísticas significativas. IC: Intervalo de confiança; PAH: Hipertensão arterial pulmonar; FC WHO: classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

A adição de selexipague à terapia combinada dupla com ERA e PDE5i fornece um benefício incremental semelhante ao observado na população geral do estudo GRIPHON, inclusive em pacientes com sintomas de CF II ou III da OMS no *baseline*.

Beghetti et al. 2019 (89)

O estudo GRIPHON é um ECR III global, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Dentre os 1.156 pacientes inscritos no GRIPHON, 110 pacientes foram diagnosticados com doença cardíaca congênita (DCC), incluindo 55 (50%) pacientes com defeitos do septo atrial, 38 (34%) com defeitos do septo ventricular, 14 (13%) com persistência do canal arterial e 3 (3%) com defeitos ainda não especificados. Entre os 110 pacientes, 50 foram randomizados para receber placebo e 60 para receber selexipague. As características basais dos pacientes com DCC foram equilibradas entre os braços de tratamento. Em comparação com a população sem DCC, uma proporção maior de pacientes com DCC apresentava CF I/II da OMS e não tinha tratamento prévio no início do estudo, com uma menor quantidade de pacientes DCC recebendo terapia combinada. Neste estudo, o desfecho primário composto foi dado pelo tempo desde a randomização até o primeiro evento de M/M até o final do tratamento duplo-cego. Enquanto os desfechos secundários incluíram a mudança no teste de DC6M desde o início até a semana 26 e a morte até o final do estudo.

Quanto a exposição ao tratamento e dose, a duração da mediana (intervalo) do placebo e da administração selexipague foi de 78,6 (0,7-179,0) e 76,9 (2,3-164,9) semanas, respectivamente, em pacientes com DCC. Nos pacientes com DCC corrigida, 36,7%, 28,3% e 35,0% dos tratados com selexipague tiveram o a dose de manutenção individualizada para os grupos de baixa, média e alta dose, respectivamente.

Assim, os resultados na população com DCC corrigida, 13 (26%) pacientes no braço placebo e 9 (15%) pacientes no braço selexipague tiveram um evento primário de desfecho. O resultado do desfecho primário, composto de M/M foi menor em pacientes tratados com selexipague em comparação com aqueles tratados com placebo (HR 0,58; IC95% 0,25-1,37), o que é consistente com o da população geral de GRIPHON. Para os desfechos secundário, na semana 26, em pacientes com DCC, o teste de DC6M, aumentou em uma mediana de 2 m desde o início até a semana 26 no grupo placebo e 11 m no grupo selexipague (efeito do tratamento: 15 m, 95% CI – 7, 40).

Dessa forma, o estudo sugere que o selexipague pode retardar a progressão da doença e é bem tolerado em pacientes com HAP com DCC.

Sitbon et al. 2020 (90)

Esta análise *post-hoc* tem como objetivo avaliar a relação entre o perfil de risco e os resultados de M/M em longo prazo na população do estudo GRIPHON, e compreender o papel que os métodos de avaliação de risco podem ter na prática clínica. O estudo também avaliou o efeito do tratamento de selexipague *versus* placebo no resultado de acordo com o risco e avaliou se o tratamento com selexipague melhorou o perfil de risco.

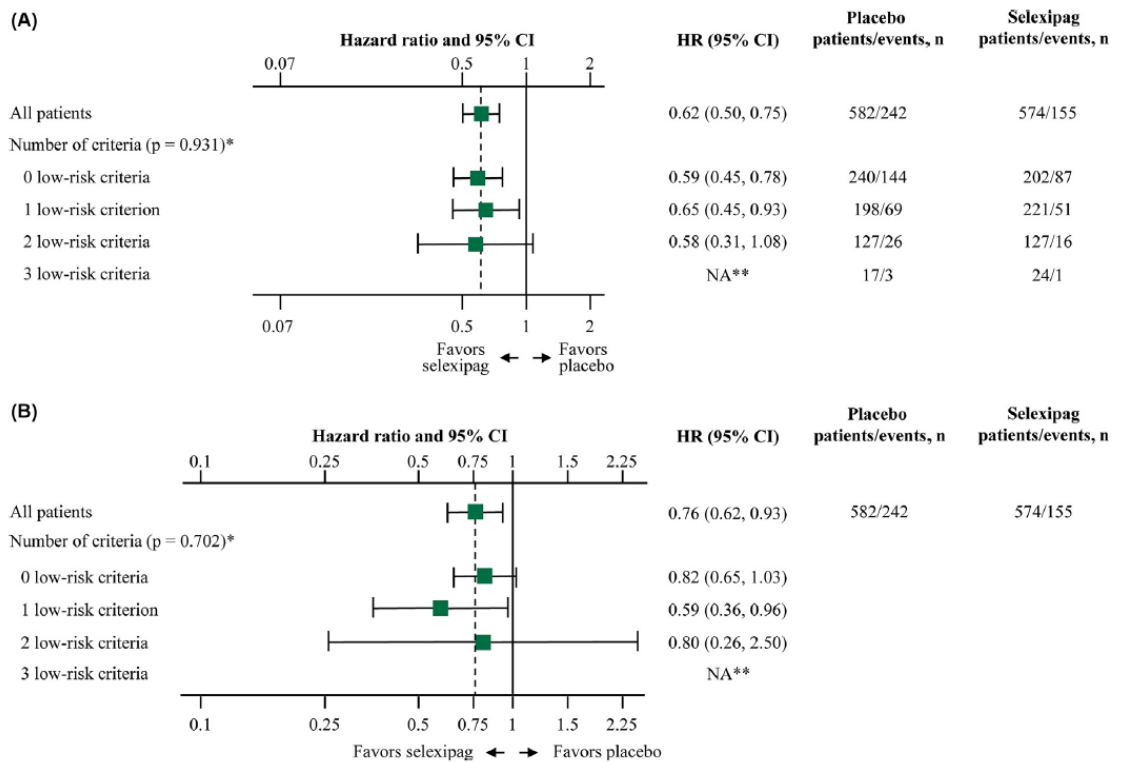
As análises *post-hoc* foram realizadas para o desfecho primário composto de M/M pelo número de critérios de baixo risco (CF I-II da OMS; DC6M > 440 m; peptídeo natriurético cerebral pro-hormonal N-terminal [NT-proBNP] <300 ng / litro) e categoria de risco REVEAL 2.0. Os HR e IC95% foram calculados usando modelos de risco proporcional de Cox.

Entre os 1.156 pacientes incluídos no GRIPHON, no *baseline*, 442 (38,2%) não apresentavam critérios de baixo risco, 419 (36,2%) apresentavam um critério de baixo risco, 254 (22,0%) apresentavam dois critérios de baixo risco e 41 (3,5%) apresentavam três critérios de baixo risco. Quando estratificados pela categoria de risco REVEAL 2.0, havia 552 (47,8%), 285 (24,7%) e 319 (27,6%) pacientes nas categorias de risco baixo, intermediário e alto, respectivamente. Além dos parâmetros usados para classificar o risco, as características do *baseline* foram geralmente equilibradas entre os subgrupos.

Pacientes com um número maior de critérios de baixo risco no *baseline* apresentaram menor risco de sofrer um evento de M/M, independentemente do tratamento designado. Com base no modelo de Cox ajustado para as covariáveis do *baseline*, o número de critérios de baixo risco presentes no *baseline* foi prognóstico para M/M ($p = 0,0398$) e sem influência da idade.

Selexipague reduziu o risco de um evento de M/M em 41% (HR 0,59; IC 95% 0,45-0,78), 35% (HR 0,65; IC 95% 0,45-0,93) e 42% (HR 0,58; IC 95% 0,31 -1,08) no subgrupo de pacientes com 0, 1 e 2 critérios de baixo risco, respectivamente (Figura 20 A) em comparação com placebo. O efeito do tratamento foi consistente entre os subgrupos (valor-p 0,931). Considerando o número de critérios de baixo risco em qualquer momento do estudo, o efeito do tratamento (HR, [IC95%]) foi de 0,82 (0,65-1,03), 0,59 (0,36-0,96) e 0,80 (0,26- 2,50) para os subgrupos de pacientes com 0, 1 e 2 critérios de baixo risco, respectivamente (Figura 20 B). Este efeito do tratamento também foi consistente entre os subgrupos (valor-p 0,702). O HR não pôde ser calculado nos subgrupos de pacientes com três critérios de baixo risco, porque ocorreram poucos eventos de M/M. Para os três subgrupos de baixo risco foram relatados eventos de M/M em um entre 24 (4,2%) pacientes tratados com selexipague em comparação com três entre 17 (17,6%) pacientes que receberam placebo.

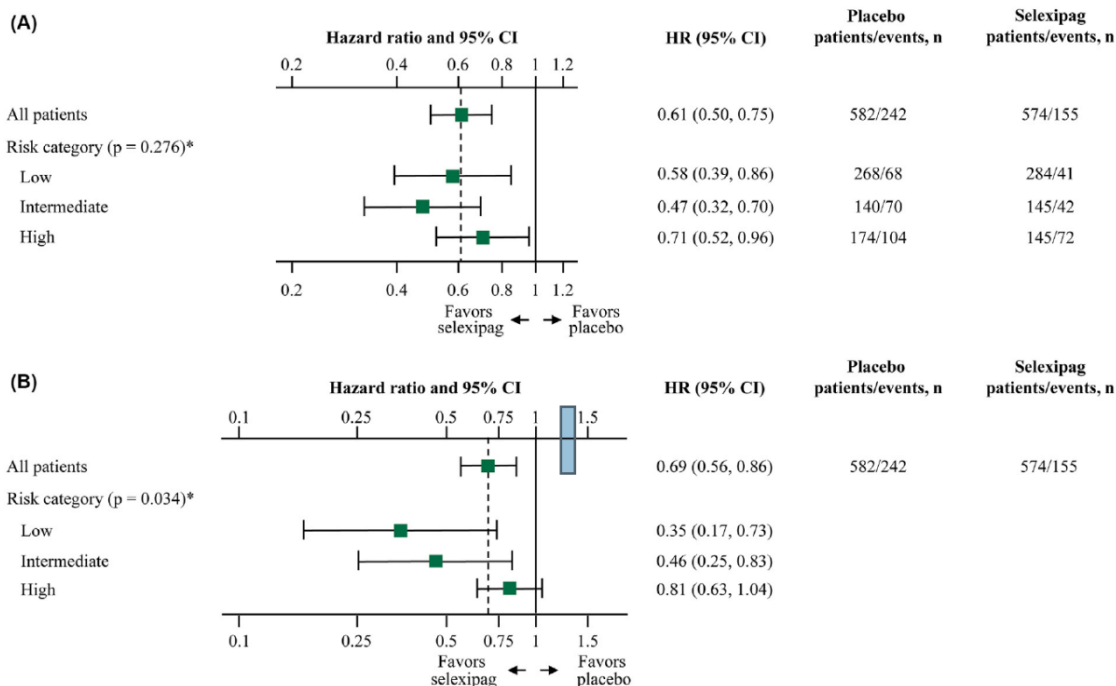
Figura 20. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de morbimortalidade por número de critérios de baixo risco avaliados usando a abordagem não invasiva de avaliação de risco francesa.



Modelos de risco proporcional de Cox ajustados para (A) número de critérios de baixo risco no *baseline* (B) número de critérios de baixo risco como covariável dependente do tempo foram utilizados para calcular o HR e o IC95% para selexipague versus placebo. Ambos os modelos também foram ajustados para o grupo de tratamento, terapia de *background* para HAP, raça, região geográfica, sexo, etiologia e idade no *baseline*, e incluíram a interação entre o grupo de tratamento e o risco, e idade e risco. A consistência dos efeitos do tratamento nos subgrupos de risco foi avaliada usando testes de interação. * valor p para interação. ** Os HR não puderam ser calculadas nos subgrupos de pacientes com três critérios de baixo risco, devido ao baixo número de eventos de morbimortalidade ocorridos. No *baseline*, os dados estavam ausentes para 1 critério de risco (NT-proBNP) em 14 pacientes (1,2%; 6 pacientes com selexipague e 8 pacientes com placebo) e foram imputados como de baixo risco. Critérios de baixo risco definidos como OMS CF I-II, TC6 > 440 m, e NT-proBNP <300 ng / litro. TC6, distância de caminhada de 6 minutos; IC, intervalo de confiança; HR, hazard ratio; NA, não aplicável; NT-proBNP, peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal; HAP, hipertensão arterial pulmonar; OMS FC, classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

Quando os pacientes foram estratificados pela categoria de risco REVEAL 2.0, o efeito do tratamento de selexipague versus placebo na M/M foi consistente entre os subgrupos definidos pelo risco no *baseline* (valor-p 0,276) (Figura 21A) e na análise dependente do tempo, embora neste último, o efeito do tratamento tenha sido mais pronunciado nos subgrupos de risco baixo e intermediário em comparação com o subgrupo de alto risco (valor-p 0,034) (Figura 21B).

Figura 21. Efeito de selexipague no desfecho primário composto de morbimortalidade pela categoria de risco REVEAL 2.0.



Os modelos de risco proporcional de Cox ajustados para a categoria (A) REVEAL 2.0 no *baseline* e (B) categoria REVEAL 2.0 como covariável dependente do tempo foram utilizados para calcular o HR e o IC 95% para selexipague versus placebo. Ambos os modelos foram ajustados para o grupo de tratamento, terapia de *background* para HAP, raça, região geográfica, sexo, etiologia e idade no *baseline* e incluíram a interação entre o grupo de tratamento e o risco, e idade e risco. A consistência dos efeitos do tratamento nos subgrupos de risco foi avaliada usando testes de interação. Os dados ausentes não foram imputados. * valor p para interação. Categoria de risco determinada pelo escore de risco REVEAL 2.0: baixo (≤ 6), intermediário (7-8), alto (≥ 9). No *baseline*, estavam faltando dados de 3 parâmetros de risco em 2 pacientes (0,2%), 4 parâmetros de risco em 364 pacientes (31,5%), 5 parâmetros de risco em 77 pacientes (6,7%), 6 parâmetros de risco em 701 pacientes (60,6%), 7 parâmetros de risco em 10 pacientes (0,9%) e 8 parâmetros de risco em 2 pacientes (0,2%). Os dados ausentes no *baseline* não foram imputados e foram atribuídos 0 pontos ao parâmetro para o cálculo da pontuação do REVEAL 2.0. IC, intervalo de confiança; HR, *hazard ratio*; HAP, hipertensão arterial pulmonar; REVEAL, *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*.

Os resultados demonstraram que tanto o número de critérios de baixo risco quanto a categoria de risco REVEAL 2.0 são prognósticos de M/M. Adicionalmente, os autores concluíram que todos os subgrupos se beneficiaram de selexipague independentemente do risco, e sugeriram que selexipague pode melhorar o perfil de risco em pacientes com HAP.

3.Revisões sistemáticas com meta-análise

Badiani et al. 2016 (91)

Nesta meta-análise em rede, foram incluídos ECR realizados com tratamentos da HAP. A pesquisa foi conduzida no MEDLINE selecionando estudos publicados a partir de janeiro do ano 2000, utilizando um único termo de pesquisa (“pulmonary hypertension” OR “pulmonary arterial hypertension”) em combinação com o filtro

“randomised controlled trials”. Complementarmente foram conduzidas buscas nas bases EMBASE e Cochrane Library.

Os critérios de elegibilidade incluíam pacientes adultos com diagnóstico de HAP (incluindo hipertensão arterial pulmonar associada, HAP e hipertensão arterial pulmonar idiopática, HAPI); informações do estudo clínico disponível; terapias administradas no estudo; acompanhamento de oito semanas ou mais.

As características dos estudos incluídos na revisão sistemática são apresentadas na Tabela 13. Em relação à terapia concomitante para HAP no *baseline*, os estudos incluídos apresentaram: GRIPHON - 80% dos pacientes no grupo placebo recebiam terapia com ERA e/ou PDE5i; SERAPHIN - 63,7% dos pacientes receberam i-PDE5 ou prostanóide; BREATH-1 - 52% dos pacientes no grupo placebo recebiam bloqueadores dos canais de cálcio; BREATH-5 - 25% no grupo placebo tratados com bloqueadores dos canais de cálcio; EARLY - tratamento concomitante com sildenafil (16%) e inibidores dos canais de cálcio (41%) no grupo placebo; PHIRST: 55% dos pacientes no grupo placebo usavam bosentana; PATENT-1: tratamento concomitante com ERA (43%) e protanóides (5%) no grupo placebo; FREEDOM-C: tratamento concomitante com ERA (29%), PDE5i (24%) e ERA + PDE5i (47%) no grupo placebo; FREEDOM-C2 - tratamento concomitante com ERA (18%), PDE5i (42%) e ERA + PDE5i (39%) no grupo placebo; FREEDOM-M: sem terapia de *background*; para os estudos EVALUATION, ARIES-1, ARIES-2, SUPER, Barst 2003 e Channick 2001: não está claro se os pacientes receberam terapia concomitante.

Tabela 13 - Estudos analisados pela meta-análise em rede

Nome do Estudo	Idade média (anos)	Classe funcional da OMS	Mortes no grupo tratamento v.s. grupo controle	Tratamento	Taxa de evento no grupo tratamento	Taxa de evento no grupo controle	Referência
BREATH-1	48,7	III,IV	1 v.s. 2	Bosentana	9/144	14/69	Rubin et al. (2002)
ALPHABET	45,8	II,III	Não reportado	Beraprostata	4/1965	3/65	Galie et al. (2002)
ARIES 1	49	II,III	1 v.s. 2	Ambrisentana	3/67	6/67	Galie et al. (2008)
ARIES-2	52	II,III	2 v.s. 3	Ambrisentana	3/64	14/65	Galie et al. (2008)
Barst et al.	42	II,III	10 v.s. 15	Beraprostata	10/60	15/56	Barst et al. (2003)
BREATH-5	44,2	III	Não reportado	Bosentana	1/37	1/17	Galie et al. (2006)
Channik et al.	52,2	III, IV	0 v.s. 0	Bosentana	0/21	3/11	Channik et al. (2001)
EARLY	45,2	II	1 v.s. 1	Bosentana	3/93	13/92	Galie et al. (2008)
EVALUATION	32	II, III	0 v.s. 2	Vardenafila	1/44	4/20	Jing et al. (2011)
FREEDOM-C	51	II, III	0 v.s. 1	Treprostina	8/174	12/176	Tapson et al. (2012)
FREEDOM-C2	51,5	II, III, IV	6 v.s. 4	Treprostina	11/157	10/153	Tapson et al. (2013)
FREEDOM-M	40,6	II, III	13 v.s. 8	Treprostina	22/233	15/116	Jing et al. (2013)
PATENT-1	51	II, III	2 v.s. 3	Riociguato	5/317	8/126	Ghofrani et al. (2013)
PHIRST	53,5	II, III	1 v.s. 1	Tadalafila	7/80	13/82	Galie et al. (2009)
SERAPHIN	45,5	II, III, IV	21 v.s. 17	Macitentana	72/250	93/250	Pulido et al. (2013)
GRIPHON	18-75	II,III	Não reportado	Selexipague	67/578	110/57	Actelion (2014)
SUPER	51	II,III	1 v.s. 1	Sildenafil	3/69	7/70	Galie et al. (2005)

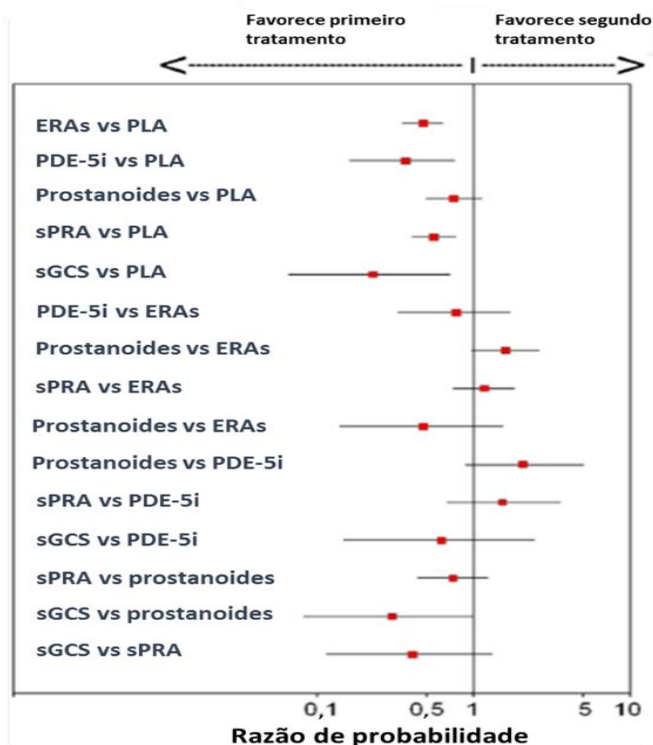
O desfecho da análise foi o agravamento clínico, sendo ele definido como um dos seis eventos: morte, transplante de pulmão, presença de fístulas intra-atriais, hospitalização por HAP descompensada, início de uma nova terapia ou piora da CF. Na análise estatística, foi empregado um modelo Bayesiano de meta-análise em rede, que permite a comparação de todos os tratamentos em um único modelo.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida a partir da seleção inicial de 549 artigos, avaliação de texto completo de 28 artigos e inclusão de 17 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Um total de sete ECR avaliaram o efeito dos ERAs (bosentana, ambrisentana e macitentana), três ECR avaliaram o efeito de PDE5i (sildenafil, tadalafila e vardenafila), cinco avaliaram o efeito dos prostanóides (beraprostá e teprostenila), um avaliou os efeitos de estimuladores solúveis de guanilato ciclase (sGCs) (riociguat) e um de agonistas seletivos de receptores de PGI₂ IP (selexipague), sendo que o total de voluntários inscritos nestes 17 estudos foi de 4.465 pacientes.

Os resultados da meta-análise em rede mostrou uma diferença estatisticamente significativa em todas as comparações diretas entre tratamentos contra o placebo, com exceção dos prostanóides, entretanto, nenhuma diferença nas 10 comparações indiretas entre medicações para HAP alcançou o limiar de significância estatística.

A informação sobre as classificações relativas das comparações indiretas entre medicações para HAP mostrou que entre os cinco tratamentos ativos, sGCS, ERAs e PDE5i tiveram os melhores resultados, com poucas diferenças entre si; os sPRAs (Agonistas seletivos do receptor de PGI₂) tiveram uma classificação intermediária e os prostanóides ficaram em último lugar. Embora essas comparações não tenham alcançado o limiar de significância estatística, algumas delas foram próximas (Figura 22).

Figura 22 - Razão de probabilidade comparando tratamentos de classes diferentes, dois a dois



A figura mostra os valores meta-analíticos de OR estimados para comparações entre cinco classes de tratamentos PLA: Placebo; ERA: Antagonista do receptor da endotelina; PRA: Agonistas seletivos do receptor de PGI2 não prostanóide; PDE 5i: Inibidor da fosfodiesterase tipo 5; sGCS: Estimuladores de guanilato ciclase solúvel.

Segundo os autores, mesmo com vários tratamentos para a HAP desenvolvidas nos últimos tempos, nenhuma melhora significativa na eficácia foi obtida e diferenças significativas não foram observadas. Uma exceção à falta de diferenças é representada nos prostanoides que mostraram um perfil de eficácia menos favorável em comparação com os outros agentes, sendo que para aumento da eficácia, a exceção pode ser representada por sGCSs.

Neste contexto, a escolha de um tratamento específico para pacientes com HAP continua parcialmente indefinido porque, enquanto inúmeras opções estão disponíveis, os critérios para selecionar o melhor tratamento para um paciente são pouco objetivos e ensaios de comparação entre os tratamentos disponíveis ainda não foi realizado.

Jain et al. 2017 (92)

Estudo conduzido com o objetivo de avaliar eficácia e segurança das medicações aprovadas pelo FDA, de forma isolada ou em combinação, em pacientes com HAP por meio de uma meta-análise em rede combinando evidências diretas e indiretas.

A busca de estudos foi conduzida nas bases MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Register*, CINAHI e Clinicaltrials.gov e de 1 de janeiro de 1990 até 3 de março de 2016. Na pesquisa de artigos foram incluídos ECR de fase II ou fase III, com um mínimo de 8

semanas de acompanhamento e com pacientes em sua maioria adultos com HAP sintomática. As terapias utilizadas incluíram todos os medicamentos aprovados pelo FDA para o tratamento da HAP, sendo elas: ERAs (bosentana, ambrisentana, macitentan), PDE5i (sildenafil, tadalafila), prostanóides orais ou inalados (treprostinila, iloprosta), prostanoides intravenosos ou subcutâneos (epoprostenol, treprostinila), agonista de guanilato ciclase solúvel (riociguate), e agonista seletivo do receptor de PGI2 IP (selexipague), estas medicações isoladas ou em combinação. Os comparadores incluídos na meta-análise foram outra terapia ativa, terapia convencional ou placebo e os desfechos utilizados incluíram agravamento clínico, hospitalização, mortalidade, alteração na CF e DC6M.

Para a análise dos estudos foram definidos desfechos de eficácia e de segurança. Os desfechos de eficácia foram selecionados para refletir os aspectos da terapia de HAP. Para avaliação da melhora de morbidade e mortalidade, foram considerados os seguintes desfechos: redução da piora clínica, representada por óbito, hospitalização relacionada à HAP, transplante de pulmão, septostomia atrial, início de terapia de resgate e agravamento da CF ou piora na distância de caminhada. Em complemento, a melhora no paciente foi avaliada por dois desfechos sendo a melhora na CF de pelo menos uma unidade em relação ao *baseline* e alteração na DC6M.

Na Figura 23 são apresentados os resultados das comparações indiretas da meta-análise em rede. Os resultados da comparação de selexipague *versus* PGI2 inalatórias/orais não foram significativos. Observa-se que os resultados de mortalidade, DC6M, hospitalização e EAs não estão em concordância com o que é apresentado no estudo GRIPHON (50), incluído nesta análise. Também é importante ressaltar que a comparação entre estes medicamentos é comprometida devido a heterogeneidade entre os estudos.

Figura 23. Razão de risco combinada para os desfechos discretos e diferença média ponderada para os desfechos contínuos com base em evidências diretas e indiretas combinadas da meta-análise de rede

Intervenção	Mortalidade RR (IC95%)	DC6M DMP (IC95%)	Hospitalização relacionada a HAP RR (IC95%)	EAs levando à descontinuação RR (IC95%)
Em comparação com prostaciclina inalatória/orais				
Selexipague	1,73 (0,71-4,20)	2,37 (-24,19-28,94)	0,82 (0,29-2,32)	0,69 (0,29-1,62)

RR: razão de risco; DMP: diferença média ponderada; DC6M: distância de caminhada de 6 minutos; HAP: hipertensão arterial primária; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EAs: eventos adversos.

Nota: O tratamento da coluna é comparado com o tratamento da linha (ou seja, o tratamento de linha é referência para cada comparação). Os números em negrito representam resultados estatisticamente significativos. RR: razão de risco, WMD: diferença média ponderada.

Adaptado de Jain, 2017 (92)

Os achados foram limitados pela qualidade da evidência, devido as diferenças nas características dos participantes, terapias concomitantes e avaliação dos desfechos.

Wang et al. 2018 (93)

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise Bayesiana em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de 18 medicamentos ou combinações de medicamentos para o tratamento da HAP.

Foram incluídos ECR, sem limitação quanto ao cegamento, envolvendo pacientes diagnosticados com HAP (HP Grupo I da OMS), com intervenções de um medicamento ou combinação de medicamentos para o tratamento da HAP ou placebo, sem necessidade de alvo ou mecanismo específico; contendo pelo menos um desfecho de comparação mensurável.

Foram excluídos estudos com: duração de acompanhamento inferior a 8 semanas, doença envolvendo outros tipos de HP além do Grupo I, estudos com medicamentos não registrados, estudos focados na avaliação da dosagem ou modo de administração.

Foram avaliados os seguintes desfechos: DC6M, CF da OMS, escore de dispneia de Borg (BDS), índice cardíaco, PAPm, pressão arterial média direita, RVP, piora clínica, hospitalização, morte, EAG e descontinuação.

Na meta-análise em rede, um total de 10.230 casos foram incluídos em 45 estudos, entre os quais 40 eram duplo-cegos, publicados entre abril de 1990 a setembro de 2017. As características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 45 no ANEXO 1.

Não foram apresentados resultados dos desfechos de CF, escore Borg de dispneia, e pressão média da artéria pulmonar para a intervenção de interesse estabelecida na pergunta PICO deste dossiê. A Tabela 14 apresenta os resultados SUCRA para os desfechos avaliados.

Tabela 14. Resultados do *surface under the cumulative ranking curve* (SUCRA).

Treatment	6MWD change	WHOFC improvement	BDS change	CI change	mPAP change	mRAP change	PVR change	Clinical worsening	Hospitalization	Death	SAEs	Withdrawal
Placebo	0.0950	0.1247	0.0524	0.1601	0.0792	0.2807	0.2001	0.1298	0.2215	0.3068	0.5331	0.4537
Bosentan	0.5731	0.4197	0.5903	0.7154	0.6424	0.7139	0.8170	0.6550	0.5396	0.5518	0.3437	0.6639
Ambrisentan	0.5679	0.3266	0.5031	–	–	–	–	0.6130	0.4268	0.6676	–	0.6603
Macitentan	0.3047	0.8385	–	–	–	–	–	0.3159	0.4533	0.2015	0.7147	0.5359
Sitaxsentan	0.3808	0.3909	–	0.4171	0.4455	0.5105	0.0139	0.6706	0.7511	0.4933	0.5162	0.6994
Berapost	0.3678	0.2442	0.3283	0.2196	0.1880	0.4511	–	0.4688	–	0.4928	0.8179	0.1360
Treprostinil	0.4376	0.5017	0.8771	0.4501	0.1198	0.4494	0.2346	0.2369	0.2237	0.4417	0.6964	0.2723
Epoprostenol	0.6204	0.9667	–	0.6105	0.6862	0.6160	–	–	–	0.7404	0.1614	0.3889
Ambrisentan + tadalafil	0.8513	0.5071	–	–	–	–	–	0.8467	0.8411	0.5404	–	0.5432
Vardenafil	0.8172	0.3100	0.8802	0.4892	0.5631	0.5595	–	0.8312	–	0.8405	0.6851	0.9813
Tadalafil	–	0.4990	–	–	–	–	–	0.3546	0.5097	0.4045	–	–
Sildenafil	0.5991	0.7901	–	0.5518	0.4654	0.4360	0.4664	0.4411	0.6587	0.2514	0.2311	0.3664
Sildenafil + bosentan	0.7703	0.7008	–	–	–	–	–	–	–	0.3453	0.4775	0.2482
Sildenafil + epoprostenol	0.3194	–	–	–	–	–	–	–	–	0.9712	0.3505	0.6923
Iloprost + bosentan	0.7098	–	–	–	0.9490	–	0.9931	0.9034	–	0.7201	0.5958	0.6885
Bosentan + epoprostenol	0.3651	–	–	0.9900	0.9338	0.7909	–	–	–	0.4084	0.3396	0.2066
Riociguat + sildenafil	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0.4603	0.1951	0.3393
Riociguat	0.3183	0.3799	0.2687	0.3375	0.4275	0.5838	0.5608	0.1910	0.4845	0.4999	0.6490	0.5026
Selexipag	0.4022	–	0.5588	–	–	0.1083	0.7141	0.3320	0.3899	0.1623	0.6929	0.6212

6MWD: distância de caminhada em 6 minutos; FC: classe funcional; BDS: Borg dyspnea score; CI: índice cardíaco; mPAP: pressão média da artéria pulmonar; mRAP: pressão arterial média direita; PVR: resistência vascular pulmonar; SAEs: eventos adversos graves. Os valores em negrito indicam os três principais SUCRA em cada desfecho.

Essa meta-análise bayesiana sugeriu uma classificação com significância estatística para cada desfecho. A escolha terapêutica deve ser feita de acordo com as características de cada terapia e a condição individual.

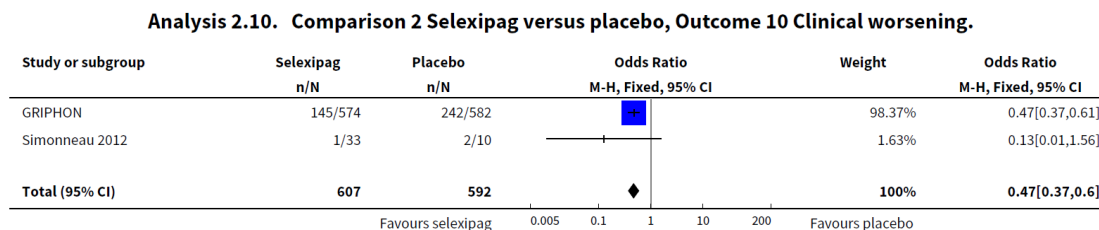
Barnes et al. 2019 (94)

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança das PGI2s, análogos da PGI2 ou agonistas do receptor de PGI2 para HAP em adultos e crianças³.

Foram considerados elegíveis ECR envolvendo qualquer tipo de tratamento com PGI2 por qualquer via de administração *versus* placebo ou qualquer outro tratamento por pelo menos seis semanas. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de HP do Grupo 1 da OMS, denominada HAP, conforme a definição atual de PAPm superior a 25 mmHg por cateterismo cardíaco direito.

Dois estudos (1.199 participantes) compararam o selexipague com o placebo ou qualquer outro tratamento de base (GRIPHON [ECR de fase III] (50) e Simonneau *et al.* 2012 [ECR de fase II de prova de conceito] (96)). Ambos os estudos (1.199 participantes) avaliaram a piora clínica. Foi observada uma diferença significativa na piora clínica (OR 0,47, IC 95% 0,37 a 0,60; P <0,00001; Figura 24), mostrando menor chance de piora clínica com selexipague. No grupo placebo, 38 a cada 100 pessoas apresentaram piora clínica em comparação com 22 (IC95% 18 a 27) no grupo selexipague.

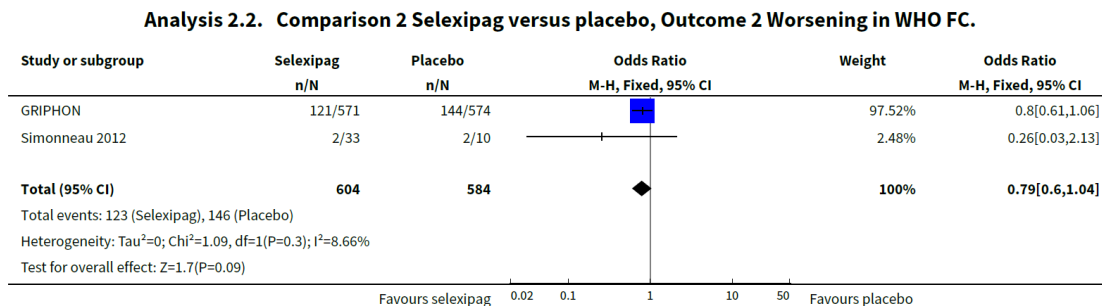
Figura 24. Piora clínica



Foi observado um benefício do selexipague em comparação com o grupo placebo em relação a piora na CF da OMS (OR 0,79, IC 95% 0,60 a 1,04; P = 0,09; 2 estudos, 1199 participantes; Figura 25), mas sem diferença significativa.

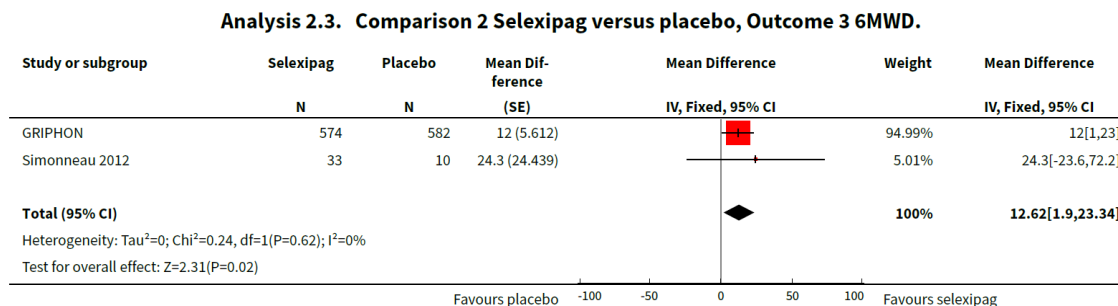
³ Nesta descrição são apresentados apenas os resultados referentes a indicação de interesse, estabelecida na pergunta PICO.

Figura 25. Piora na CF da OMS



Para o desfecho de DC6M, foi observada uma pequena melhora significativa (MD 12,62 metros, IC 95% 1,90 a 23,34; P = 0,02; 2 estudos, 1.199 participantes; Figura 26), apesar de não ter alcançado o limiar mínimo clinicamente relevante de 41 metros.

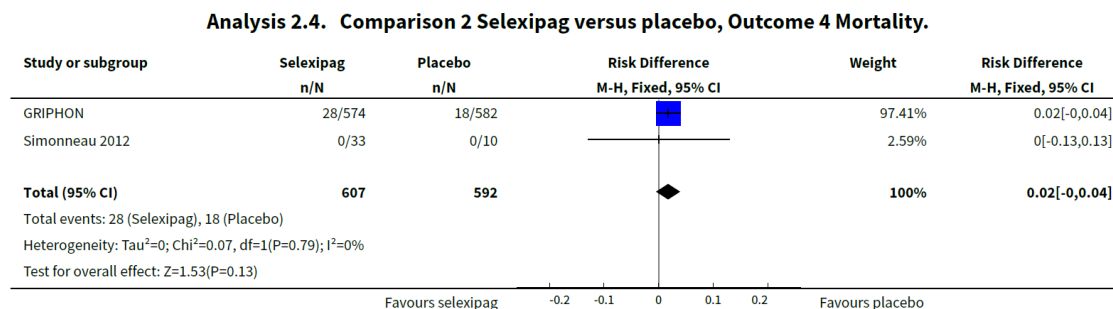
Figura 26. Distância de caminhada em 6 minutos



Em relação a alteração na CF da OMS, apenas o estudo de fase II foi incluído (n=43), não houve diferença significativa no número de participantes que melhoraram (Odds ratio [OR] 1,61, IC 95% 0,17 a 15,63; P = 0,68), mas o IC é amplo. Um a cada 100 participantes no grupo placebo apresentou uma melhora versus 15 a cada 100 (IC 95% 1,90 a 63,50) participantes no grupo selexipague.

Para mortalidade não foi observada diferença estatisticamente significativa (diferença de risco (DR) 0,02 (IC 95% -0,00 a 0,04); P = 0,13; 2 estudos, 1.159 participantes; Figura 27). No grupo selexipague, o risco de morte foi de cinco a cada 100 participantes *versus* três a cada 100 participantes no grupo placebo. Como o IC cruzou o zero, o verdadeiro efeito é incerto.

Figura 27. Mortalidade



Apenas um estudo avaliou a alteração nos parâmetros hemodinâmicos (Simonneau 2012; 43 participantes) e encontrou uma melhora na RVP (diferença média -33,00 dyn/s/cm⁻⁵, IC 95% -47,00 a -19,00; P <0,00001) , índice cardíaco (diferença média 0,50 L/min/m², IC 95% 0,13 a 0,87; P = 0,008) e PAD (diferença média 3,20 mmHg, IC 95% 0,80 a 5,60; P = 0,009), mas nenhuma diferença significativa em PAPm (diferença média -7,40 mmHg, IC 95% -15,90 a 1,10).

Não houve diferença significativa na dispneia, avaliada com o escore de dispneia de Borg (diferença média -0,10, IC 95% -1,40 a 1,20; P = 0,88; 1 estudo, 43 participantes) (escores mais baixos indicam melhor controle da dispneia; a diferença mínima clinicamente importante na HAP é de 0,9 unidades).

Foi observado um aumento significativo na incidência de cefaleia (OR 3,91, IC 95% 3,07 a 4,98; P <0,00001), vasodilatação (OR 2,67, IC 95% 1,72 a 4,17; P <0,0001), dor na mandíbula (OR 5,33, IC 95% 3,64 a 7,81; P <0,00001), diarreia (OR 3,11, IC 95% 2,39 a 4,05; P <0,00001), náusea e vômito (OR 2,92, IC 95% 2,29 para 3,73; P <0,00001), dor nas extremidades (OR 2,44, IC 95% 1,69 a 3,52; P <0,00001) ou mialgias (OR 3,05, IC 95% 2,02 a 4,58; P <0,00001). Não houve diferença em relação à tontura (OR 1,04, IC 95% 0,76 a 1,44; P = 0,79) ou infecções do trato respiratório superior (OR 0,99, IC 95% 0,78 a 1,26; P = 0,96).

Concluiu-se que selexipague demonstrou menos piora clínica, sem impacto discernível na sobrevida, aumento de EAs; e o efeito em outros desfechos é menos certo. Dados de mundo real podem fornecer mais informações sobre o efeito clínico.

Picken et al. 2019 (97)

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de quantificar os diferentes EAs dos miméticos da PGI2 em termos de seletividade em relação ao receptor de PGI2 e suas rotas administrativas.

O estudo incluiu ECR, controlados por placebo, comparando iloprostá, beraprostá, treprostínil e selexipague com placebo (publicados entre 2002–2016). Foram relatadas as diferenças de eficácia do grupo entre tratamento e placebo por

diferença média ponderada e padronizada. A probabilidade de EAs foi determinada por OR.

Uma breve descrição das características básicas dos estudos incluídos é mostrada na Tabela 46 no ANEXO 1. Dentre os 14 ECR envolvendo 3.518 pacientes com HAP, os dados de resultados e EAs foram meta-analisados por tipo de medicamento e via de administração (Figura 28 e Tabela 15).

Figura 28. Probabilidade de desenvolver cada EA durante um período experimental associado ao tratamento mimético com PGI2 (treprostinila, beraprost, iloprost e selexipague), conforme determinado pela razão de chances.

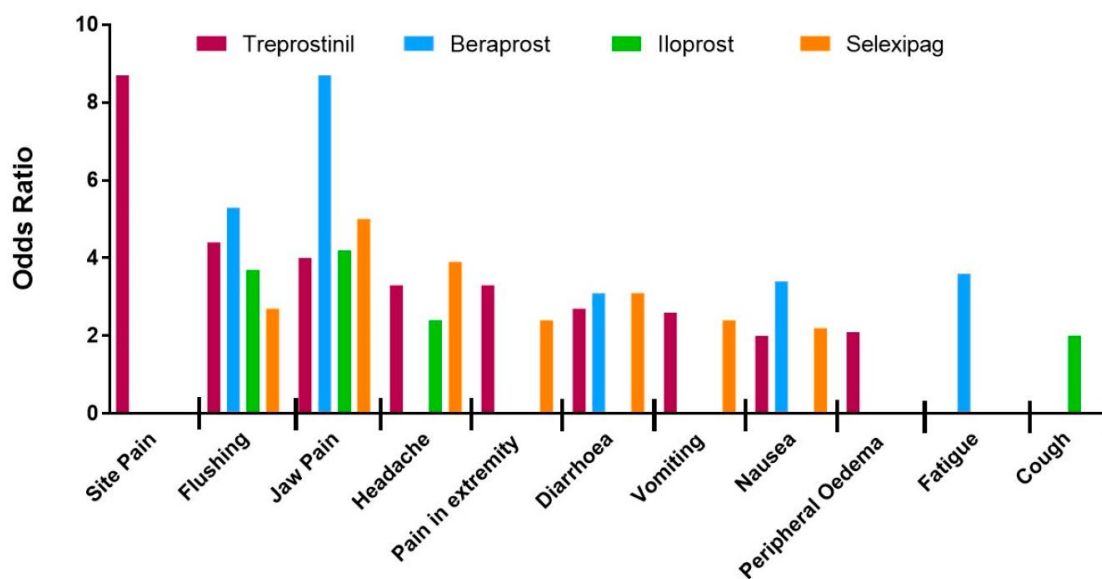


Tabela 15. Tabela de EAs por tipo de medicamento.

EA	OR geral (IC) I2, valor p	Treprostinil OR (IC) I2, valor p	Beraprost OR (IC) I2, valor p	Iloprost OR (IC) I2, valor p	Selexipague OR (IC) I2, valor p
Dor localizada	8.7 (1.6, 45.9) 79%, 0.003	8.7 (1.6, 45.9) 79%, 0.003	-	-	-
Rubor	4.0 (3.0, 5.3) 19%, 0.259	4.4 (2.7, 7.1) 30%, 0.02	5.3 (2.3, 12.1) 49%, 0.16	3.7 (1.8, 7.4) 0%, 0.886	2.7 (1.7, 4.1) 0%, 0.675
Dor na mandíbula	4.6 (3.6, 5.8) 0%, 0.571	4.0 (2.9, 5.6) 0%, 0.421	8.7 (2.0, 37.2) 50%, 0.159	4.2 (1.6, 10.8) 0%, 0.885	5.0 (3.4, 7.3) 0% 0.356
Cefaleia	3.6 (2.4, 5.4) 82%, <0.001	3.3 (1.6, 6.8) 88%, <0.001	NS 87%, 0.006	2.4 (1.0, 5.7) 49%, 0.161	3.9 (3.0, 5.0) 0%, 0.406
Dor nas extremidades	2.7 (1.7, 3.5) 0%, 0.480	3.3 (2.2, 4.9) 0%, 0.421	-	NS -, -	2.4 (1.7, 3.5) 0%, 0.354

Diarreia	2.6 (2.0, 3.4) 46%, 0.039	2.7 (1.9, 3.9) 47%, 0.079	3.1 (1.4, 7.3) 36%, 0.213	NS -, -	3.1 (2.4, 4.1) 0%, 0.698
Vômito	2.5 (1.4, 4.7) 79%, <0.00	2.6 (1.1, 6.1) 79%, <0.001	-	-	2.4 (1.7, 3.4) -, -
Artralgia	1.5 (1.1, 2.2) 0%, 0.788	NS 0%, 0.628	-	-	NS -, -
Náusea	2.2 (1.7, 2.8) 41%, 0.060	2.0 (1.3, 3.0) 63%, 0.012	3.4 (1.7, 6.7) 0%, 0.451	NS 0%, 0.588	2.2 (1.7, 2.9) 0%, 0.386
Edema periférico	NS 59%, 0.024	2.1 (1.2, 3.8) 18%, 0.297	NS -, -	NS 0%, 0.889	NS -, -
Fadiga	NS 50%, 0.062	NS 0%, 0.726	3.6 (1.1, 11.8) -, -	NS -, -	NS -, -
Tosse	NS 68%, 0.005	NS 68%, 0.042	-	2.0 (1.2, 3.5) 0%, 0.042	NS 0%, 0.376
Infecção do trato respiratório superior	NS 6%, 0.382	NS 0%, 0.486	0.5 (0.2, 1.0) -, -	NS -, -	NS 0%, 0.726
Dispneia	NS 57%, 0.030	NS 59%, 0.046	-	NS -, -	0.7 (0.5, 1.0) -, -

IC: intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*; NS: resultado não significativo (determinado pelo cruzamento de intervalo de confiança 1); EA: evento adverso.

Todos os tratamentos foram eficazes para melhorar a proficiência em exercícios, embora nenhum tenha evitado o fardo dos EAs.

4. Avaliação da qualidade da evidência

Os escores AMSTAR-2 das revisões sistemáticas são apresentados na Tabela 41 - APÊNDICE 2. A Figura 54 apresenta a avaliação do risco de viés do ECR GRIPHON por meio da ferramenta da Cochrane. A qualidade da evidência, por desfecho clínico, foi avaliada pela ferramenta GRADE e está apresentada na Tabela 43.

5. Outras Evidências

Os estudos descritos nesta seção são considerados como outras fontes de informação e servem como comparação com outros resultados.

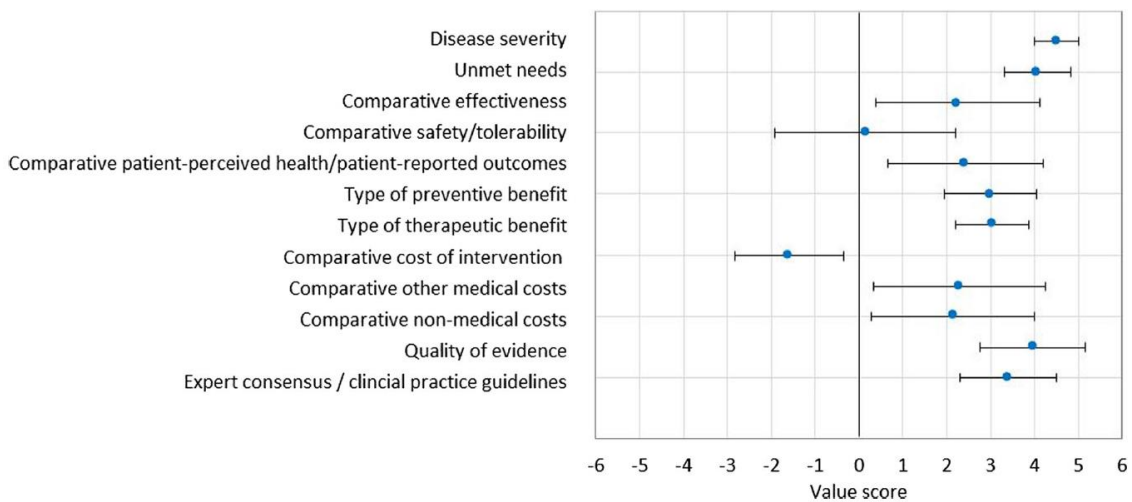
Jiménez et al. 2018 (98)

O objetivo do estudo realizado por Jiménez et al. 2018 (98) foi avaliar a contribuição de selexipague para o tratamento da HAP na Espanha, por meio do método de decisão multi-critério (MCDA).

A estrutura do MCDA utilizada foi a adaptada para a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de doenças raras desenvolvidas pelo Serviço Regional de Saúde da Catalunha (Catsalut). Essa estrutura de MCDA é baseada no *framework* EVIDEM (versão 4.0) e composto por um total de 16 critérios comparativos (12 critérios quantitativos e quatro critérios contextuais). Pontuações quantitativas de desempenho, impacto qualitativo dos critérios contextuais e reflexões individuais das partes interessadas foram coletadas de acordo com os critérios da estrutura MCDA. Para comparar selexipague com iloprostá nos critérios comparativos da estrutura MCDA, dados de ECR de ambas as intervenções foram utilizados e comparados de maneira descritiva.

O selexipague foi considerado um tratamento que agrega valor ao tratamento da HAP, em comparação com iloprostá, nos seguintes critérios quantitativos do MCDA: eficácia comparativa, resultados relatados pelo paciente, benefício preventivo, benefício terapêutico, outros custos médicos e outros custos não médicos, sem diferença significativa no perfil de segurança, mas com um custo de aquisição mais alto que iloprostá (Figura 29).

Figura 29. Pontuação da contribuição de valor do selexipague para o tratamento da HAP em comparação com iloprostá, de acordo com os critérios quantitativos da estrutura adaptada do MCDA.



Nota: As pontuações médias (DP) atribuídas a cada critério quantitativo pelos especialistas são mostradas. As barras de erro mostram desvios padrão entre os 28 participantes do estudo. Foi utilizada uma escala de pontuação cardinal construída, variando de 0 a 5 para critério não comparativo e de -5 a 5 para critério comparativo, respectivamente.

Concluiu-se que o selexipague agrega valor ao tratamento com HAP. Foi percebida como uma intervenção indicada para uma doença rara grave com altas necessidades não atendidas, apoiada por evidências clínicas de alta qualidade. Quando comparado ao iloprostá, selexipague demonstrou melhorias na eficácia e nos resultados relatados pelos pacientes, com um perfil de segurança semelhante e alguns custos adicionais.

Galie et al. 2018 – GRIPHON Open Label Extension (OLE) (95)

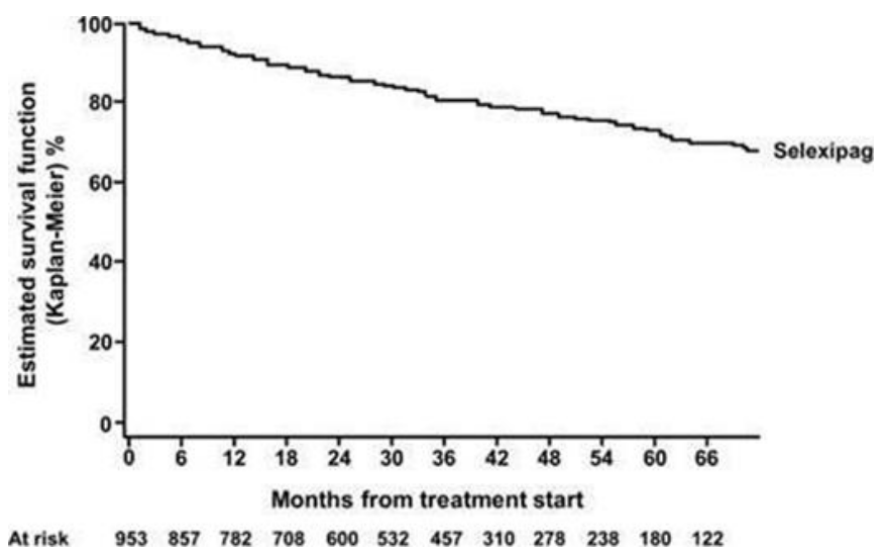
Nesta análise são apresentados os dados de segurança, tolerabilidade e sobrevida em longo prazo dos pacientes tratados com selexipague no estudo GRIPHON.

Essas análises incluíram todos os pacientes que receberam selexipague no estudo GRIPHON duplo-cego e/ou na sua extensão aberta. Os pacientes foram acompanhados para avaliação de EAs emergentes do tratamento e sobrevida desde o início do selexipague até o final do tratamento no estudo GRIPHON (duplo-cego) ou na extensão aberta (até 30 dias após a descontinuação do selexipague para sobrevida) ou até a data de corte (20 de dezembro de 2017).

Na data de corte, um total de 953 pacientes recebeu selexipague durante o estudo duplo-cego e/ou a extensão aberta. Entre os 574 pacientes randomizados para selexipague na fase duplo-cega, 244 não entraram na fase aberta e 330 continuaram a receber selexipague na fase aberta (destes 330 pacientes, 67 entraram na fase aberta após experimentar um evento de M/M). Outros 379 pacientes mudaram do placebo para o selexipague na extensão aberta (destes, 160 entraram na fase aberta após experimentar um evento de M/M). No início do tratamento com selexipague, a maioria dos pacientes tinha menos de 65 anos (83,4%), predominantemente do sexo feminino (80,8%) e na CF II (43,7%) ou III (50,2%).

A exposição mediana (Q1, Q3) ao selexipague foi de 135,57 semanas (48,57, 228,14) (equivalente a 2.561 pacientes-ano). As estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier nos anos 1, 2, 3 e 5 foram 92,1%, 86,4%, 80,8% e 72,9%, respectivamente (Figura 30); 180 pacientes estavam recebendo selexipague por pelo menos cinco anos.

Figura 30. Análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier



Durante o período de observação, a proporção de pacientes com pelo menos um EA ou EAG foi de 99,4% e 56,7%, respectivamente. Os EAs relatados com mais

frequência (cefaleia 67,4%, progressão da doença 44,5% e diarreia 44,3%) estavam relacionados à doença subjacente e/ou efeitos conhecidos da PGI2; após o ajuste para a exposição, a incidência por paciente-ano para esses EAs foi de 0,42, 0,28 e 0,25, respectivamente. A proporção de pacientes com EAs que levaram à descontinuação do tratamento foi de 31,8%.

Essas análises são baseadas em uma coorte ampla e abrangente de pacientes com HAP e fornecem dados de sobrevida em 5 anos (taxa de sobrevida em 5 anos 72,9%). Essas análises também suportam o perfil de segurança e tolerabilidade conhecido do selexipague.

Evidências de mundo real

SPHERE

O estudo SPHERE (*SelexiPag: the usErs dRug rEgistry*) é um registro observacional, prospectivo, multicêntrico desenvolvido para coletar dados sobre características clínicas, esquemas de dosagem e resultados de uma ampla gama de pacientes tratados com selexipague em um cenário de mundo real. O estudo foi iniciado em novembro de 2016 com expectativa de inscrição de 800 pacientes em aproximadamente 80 centros nos Estados Unidos. Os dados são coletados durante as visitas clínicas de rotina; não há visitas ou procedimentos exigidos pelo estudo. Os pacientes são acompanhados por um período máximo de 18 meses.

Foram considerados elegíveis pacientes diagnosticados com HAP, com idade ≥ 18 anos; que tenham iniciado tratamento com selexipague no momento da inscrição ou que estivessem recebendo selexipague no momento da inscrição mas com um regime de titulação documentado (99).

Farber et al 2019 (100)

Nesta análise avaliou-se a categoria de risco no *baseline* e em 1 ano de acompanhamento em pacientes com HAP. Foi atribuída uma pontuação de risco para cada variável disponível usando os limiares descritos nas diretrizes da ESC/ERS de 2015: baixo risco, risco intermediário e alto risco.

O *cut-off* dos dados para esta análise foi em 21 de agosto de 2018 e a análise incluiu os primeiros 250 pacientes inscritos. No *baseline*, 246 pacientes tinham dados disponíveis para determinar a categoria de risco. Cinquenta e oito (23,2%), 169 (67,6%) e 19 (7,6%) pacientes foram classificados como de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente.

Os pacientes do grupo de baixo risco eram mais jovens do que os do grupo intermediário e de alto risco (Figura 31). Os pacientes do grupo de alto risco eram predominantemente do sexo masculino e recém-diagnosticados em comparação com os do grupo intermediário e de baixo risco.

Figura 31. Características do paciente por categoria de risco no *baseline* (ou seja, visita mais próxima ao início do tratamento com selexipague)

Baseline Characteristics	Total (N=250)	Low Risk (n=58)	Intermediate Risk (n=169)	High Risk (n=19)
Age				
Median (IQR), years	60 (49–69)	48 (37–61)	62 (54–70)	64 (56–72)
Gender				
Female	186 (74.4)	44 (75.9)	130 (76.9)	11 (57.9)
Male	63 (25.2)	14 (24.1)	39 (23.1)	8 (42.1)
Unknown	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diagnosis status,^b n (%)				
Incident (newly diagnosed)	19 (7.6)	1 (1.7)	13 (7.7)	5 (26.3)
Prevalent (previously diagnosed)	230 (92.0)	57 (98.3)	156 (92.3)	14 (73.7)
Etiology, n (%)				
Idiopathic	131 (52.4)	35 (60.3)	82 (48.5)	12 (63.2)
Associated with other disease state	94 (37.6)	16 (27.6)	72 (42.6)	5 (26.3)
Connective tissue disease	74 (29.6)	14 (24.1)	55 (32.5)	4 (21.1)
Other or unknown	25 (10.0)	7 (12.1)	15 (8.9)	2 (10.5)
Duration between PAH diagnosis and selexipag initiation				
Median (IQR), years	3.7 (1.5–7.5)	4.2 (1.5–9.3)	3.5 (1.6–7.5)	2.4 (0.4–4.0)
Duration of selexipag treatment between initiation and study enrollment				
Median (IQR), months	7.1 (2.0–11.3)	8.0 (3.6–12.1)	7.1 (1.9–11.0)	6.4 (1.3–11.6)
Total duration of selexipag treatment				
Median (IQR), months	18.2 (12.1–24.5)	20.0 (15.2–25.7)	17.9 (11.7–24.2)	13.6 (7.2–25.0)

Quase todos os pacientes apresentaram uma ou mais comorbidades. Os pacientes do grupo de baixo risco eram mais jovens, comparados aos do grupo intermediário e de alto risco. A doença foi mais grave nos grupos de alto risco em comparação com os grupos de risco intermediário e baixo, como indicado por uma maior proporção de pacientes com sintomas de CF IV, DC6M mais curta, BNP/NT-proBNP mais alto, eGFR mais baixo e valores hemodinâmicos piores. Em geral, os pacientes do grupo de alto risco apresentaram maior frequência de apresentar comorbidades do que os pacientes dos outros grupos (Figura 32).

Figura 32. Gravidade da doença por categoria de risco no *baseline (visita mais próxima ao início do tratamento com selexipague).**

Baseline Characteristics	Total (N=250)	Low Risk (n=58)	Intermediate Risk (n=169)	High Risk (n=19)
NYHA/WHO FC, n (%)				
I	11 (4.4)	4 (6.9)	7 (4.1)	0 (0)
II	69 (27.6)	39 (67.2)	30 (17.8)	0 (0)
III	138 (55.2)	9 (15.5)	119 (70.4)	10 (52.6)
IV	8 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.8)	5 (26.3)
Unknown	24 (9.6)	6 (10.3)	10 (5.9)	4 (21.1)
6MWD, n	205	44	147	14
Median (IQR), m	315.2 (211.0–406.0)	429.7 (373.5–538.9)	288.0 (213.4–374.0)	115.2 (61.0–182.0)
BNP, n	112	20	83	9
Median (IQR), ng/L	111.5 (32.0–262.0)	24.5 (17.0–54.5)	120.0 (38.0–253.0)	495.0 (372.0–606.0)
NT-proBNP, n	71	17	50	4
Median (IQR), ng/L	631.0 (200.0–1535.0)	148.0 (72.0–192.0)	932.5 (374.0–2056.0)	3546.0 (1907.5–5858.5)
Time since right heart catheterization, n	241	56	167	18
Median (IQR), months	5.6 (0.1–119.1)	4.1 (0.2–118.0)	6.7 (0.1–119.1)	2.9 (0.4–92.3)
mPAP at rest, n	234	56	161	17
Median (IQR), mmHg	46.0 (37.0–54.0)	43.5 (37.0–54.0)	46.0 (37.0–53.0)	48.0 (46.0–57.0)
Mean RAP, n	227	55	155	17
Median (IQR), mmHg	8.0 (0.0–27.0)	5.0 (1.0–14.0)	9.0 (0.0–24.0)	15.0 (9.0–27.0)
Mean PCWP at rest, n	235	55	162	18
Median (IQR), mmHg	12.0 (9.0–15.0)	9.0 (7.0–12.0)	12.0 (9.0–15.0)	16.0 (13.0–21.0)
Fick cardiac index, n	184	47	127	10
Median (IQR), L/min/m ²	2.5 (1.9–2.9)	2.8 (2.5–3.2)	2.3 (1.9–2.8)	1.9 (1.6–2.3)
PVR, n	130	34	85	11
Median (IQR), Wood units	6.3 (4.1–9.0)	5.7 (3.3–7.7)	6.0 (4.1–9.6)	8.5 (7.2–14.8)
eGFR, n	222	52	152	18
Median (IQR), mL/min/1.73m ²	70.5 (54.2–90.3)	90.9 (70.5–113.5)	66.5 (51.3–84.6)	61.3 (39.3–83.3)

6MWD = distância de caminhada de 6 minutos; BNP = peptídeo natriurético do tipo cerebral; eGFR = taxa estimada de filtração glomerular; FC = classe funcional; IQR = intervalo interquartil; mPAP = pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP = pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral; NYHA = *New York Heart Association*; PCWP = pressão capilar pulmonar em cunha; RVP = resistência vascular pulmonar; RAP = pressão atrial direita; OMS = Organização Mundial da Saúde. *Os dados da categoria de risco não estavam disponíveis para quatro pacientes.

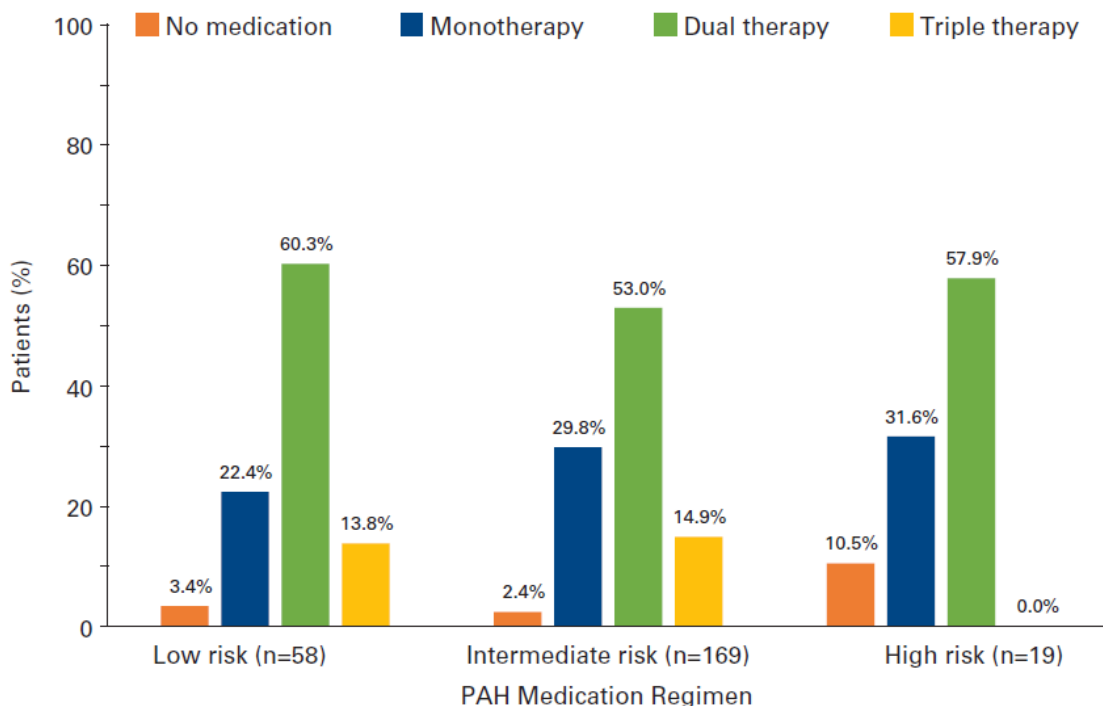
A mortalidade parecia estar relacionada à categoria de risco do paciente no *baseline* com a maior taxa de mortalidade no grupo de alto risco (7/19 [36,8%]) e a menor taxa no grupo de baixo risco (2/58 [3,4%]), com uma taxa de 11,2% (19/169) no grupo de risco intermediário. A maioria das mortes estava relacionada à progressão da HAP.

No início do tratamento com selexipague, 96,8% dos pacientes estavam recebendo pelo menos outro medicamento específico para HAP. Os agentes que estão sendo usados e a extensão do uso foram amplamente semelhantes entre os grupos.

A terapia dupla com um antagonista do receptor da endotelina mais um PDE5i foi o tratamento mais frequentemente usado em cada grupo de risco (Figura 33).

Nenhum paciente do grupo de alto risco estava sendo tratado com terapia tripla no início do tratamento com selexipague.

Figura 33. Regimes específicos para HAP no início do tratamento com selexipague por grupo de risco no *baseline*.



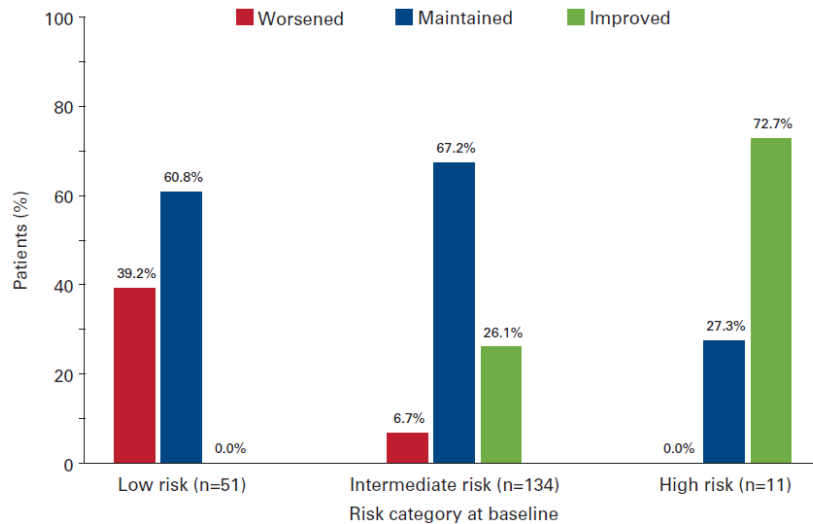
HAP = hipertensão arterial pulmonar.^a No momento do início do tratamento com selexipague, 20,7% dos pacientes no grupo de baixo risco, 23,8% dos pacientes no grupo de risco intermediário e 21,1% dos pacientes no grupo de alto risco estavam sendo tratados com um agente da via da prostaciclina.

A mediana da dose de manutenção de selexipague para todos os pacientes foi de 1.200 µg BID (IIQ: 800-1.600 µg BID) e a mediana do tempo para atingir essa dose foi de 8,3 semanas (IIQ: 6,6-13,9 semanas). A dose mediana de manutenção e o tempo para atingi-la foram semelhantes nos grupos de baixo, intermediário e alto risco. A mediana da dose de manutenção foi de 1.400 µg BID (IQR: 800-1600 µg BID), 1.200 µg BID (IQR: 800-1.600 µg BID) e 1400 µg BID (IQR: 1.000 –1.600 µg BID) nos grupos de risco baixo, intermediário e alto, respectivamente. A mediana do tempo para atingir a dose de manutenção foi de 8,7 semanas (IQR: 7,4-17,6 semanas), 8,3 semanas (IQR: 6,1-11,3 semanas) e 8,3 semanas (IQR: 5,6-14,1 semanas) nos grupos de risco baixo, intermediário e alto, respectivamente.

Em 12 meses, os dados da categoria de risco estavam disponíveis para 78,4% da população total (196 de 250 pacientes). A categoria de risco em 12 meses para cada grupo de categoria de risco no *baseline* é apresentada na Figura 34. No geral, 22% dos pacientes melhoraram, 15% pioraram e 63% não tiveram alteração na categoria de risco em relação ao *baseline*. Nos grupos de risco baixo e intermediário, em 12 meses a maioria dos pacientes apresentava o mesmo risco que no *baseline*, 60,8% e 67,2%,

respectivamente. No grupo de alto risco, 72,7% dos pacientes haviam melhorado sua categoria de risco, embora em 12 meses houvesse apenas 11 pacientes avaliáveis.

Figura 34. Mudança na categoria de risco desde o *baseline* até 12 meses.



Em 12 meses, faltaram dados de sete pacientes no grupo de baixo risco no *baseline*, 35 pacientes no grupo de risco intermediário no *baseline* e oito pacientes no grupo de alto risco no *baseline*.

Nesse ponto do *cutoff*, 34,0% (85/250) dos pacientes interromperam o estudo. Destes, 43 (50,6%) completaram o estudo (18 meses de acompanhamento), 29 (34,1%) morreram, 8 (9,4%) perderam o acompanhamento e 5 (5,9%) descontinuaram por outras razões. Também neste ponto do *cutoff*, 32,4% (81/250) haviam descontinuado o tratamento com selexipague. O motivo mais comum para a descontinuação foram os EAs 49/250 (19,6%), principalmente a progressão da HAP. As interrupções foram mais frequentes em pacientes categorizados como de alto risco no *baseline* (Figura 35).

Figura 35. Descontinuações de selexipague por grupo de risco no *baseline*.

	Total ^a (N=250)	Low Risk (n=58)	Intermediate Risk (n=169)	High Risk (n=19)
Discontinuations overall, n (%)	81 (32.4)	14 (24.1)	56 (33.1)	9 (47.4)
Adverse events leading to discontinuation in ≥5% of patients in any risk group, n (%)				
Pulmonary hypertension	8 (3.2)	4 (6.9)	2 (1.2)	2 (10.5)
Right ventricular failure	5 (2.0)	1 (1.7)	3 (1.8)	1 (5.3)
Respiratory failure	3 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (5.3)
Acute kidney injury	1 (0.4)	0	0	1 (5.3)
Disease progression	1 (0.4)	0	0	1 (5.3)
Sepsis	1 (0.4)	0	0	1 (5.3)
Subdural hematoma	1 (0.4)	0	0	1 (5.3)

Os dados da categoria de risco não estavam disponíveis para 4 pacientes.

No SPHERE, no momento do início do tratamento com selexipague, 23,2% dos pacientes eram classificados como de baixo risco, 67,6% como risco intermediário e 7,6% como risco alto. Além das correlações com as variáveis incluídas no cálculo da categoria de risco, o risco também pareceu aumentar com o aumento da idade, sexo masculino, com eGFR mais baixo e mais comorbidades.

A categoria de risco pareceu estar associada à M/M. A mediana da dose de manutenção e o tempo para atingir essa dose foram semelhantes, independentemente do grupo de risco no *baseline*. Nenhum paciente no grupo de alto risco estava em terapia tripla, sugerindo que uma terapia mais intensiva pode ser necessária. Entre os pacientes com dados de acompanhamento de 12 meses após o início do selexipague, independentemente do grupo de risco, a maioria dos pacientes manteve (63%) ou melhorou (22%) seu status de risco do *baseline*. No entanto, quase 40% dos pacientes que estavam no grupo de baixo risco no *baseline* pioraram em 12 meses; análises adicionais para entender os padrões de tratamento e o curso da doença nesses pacientes são necessárias.

1.16.9 Discussão das Evidências Clínicas

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de selexipague em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS em pacientes adultos com HAP.

O GRIPHON foi o primeiro estudo de resultados em longo prazo, orientado por eventos, na HAP para uma terapia direcionada à via da PGI2. Com um total de 1.156 pacientes randomizados e tratados por até 4,2 anos, também foi o maior ECR já realizado para HAP. Os desfechos analisados pelo estudo GRIPHON se mostram adequados na estratificação dos pacientes quanto ao risco de morte, estando de acordo com diretrizes de diagnóstico e tratamento da HAP, bem como tamanho da amostra analisada, garantindo representatividade e validade externa. O risco do desfecho primário composto da morte ou de uma complicação relacionada à HAP foi significativamente menor entre os pacientes que receberam selexipague do que entre os que receberam placebo (41,6% dos pacientes no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipague [HR no grupo selexipague em comparação ao grupo placebo: 0,60; IC99%, 0,46 para 0,78; p <0,001]) (50).

Em relação à segurança, os EAs observados com selexipague foram consistentes com aqueles normalmente observados com terapias com PGI2. No geral, os EAs (cefaleia, diarreia e náusea) foram tipicamente leves a moderados em gravidade e resultaram em descontinuação em apenas uma minoria de casos (50).

Em relação ao risco de viés avaliado pela ferramenta de RoB da Cochrane, o estudo GRIPHON foi considerado com baixo risco de viés (Figura 54 - APÊNDICE 2). A avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE indicou uma alta qualidade para o desfecho principal (Tabela 43 - APÊNDICE 2). Para os desfechos secundários de mortalidade, a qualidade da evidência foi considerada baixa a moderada.

Embora o desfecho primário seja estatisticamente significativo e clinicamente relevante, alinhado com as melhores práticas de desenho de estudo para HAP, o desfecho secundário de mortalidade é difícil de avaliar porque o desfecho primário levou a vieses nas taxas de mortalidade até o fim do tratamento devido à censura informativa. Isso ocorre devido à natureza composta do desfecho de M/M, à opção de descontinuar o selexipague em pacientes após o primeiro evento do desfecho primário e à possibilidade de pacientes tratados com placebo começarem o tratamento com selexipague após o primeiro evento. A observação do paciente é “censurada” quando o acompanhamento é interrompido de acordo com a definição do protocolo, que no caso da GRIPHON poderia ser um evento de morbidade não fatal. Como o risco para esses pacientes provavelmente aumenta, a censura é denominada “informativa” para o resultado (ou seja, pacientes com maior risco de morte têm maior probabilidade de serem censurados). Uma vez que ocorreram mais eventos de morbidade no grupo placebo, mais pacientes com alto risco foram excluídos do acompanhamento no grupo placebo do que no grupo selexipague. Isso levou a um acompanhamento mais curto no grupo placebo e à exclusão de vários pacientes de alto risco da análise. Em outras palavras, devido ao desenho do estudo, o perfil de risco dos pacientes mudou durante o curso do estudo, apesar da randomização, favorecendo o grupo placebo no final do estudo. Na extensão aberta do estudo GRIPHON, 379 pacientes fizeram *cross-over* de placebo para selexipague (destes, 160 entraram na fase aberta após experimentar um evento de morbidade) (95).

As análises *post-hoc* enfatizam que o tratamento com selexipague pode gerar benefícios nas populações com HAP associada à doença do tecido conjuntivo e com DCC (87,89). Além disso, a adição de selexipague à terapia combinada dupla com ERA e PDE5i fornece um benefício incremental semelhante ao observado na população geral do estudo GRIPHON, inclusive em pacientes com sintomas de CF II ou III da OMS no *baseline* (88). Os resultados da análise *post-hoc* que avaliou a relação entre o perfil de risco e os resultados de M/M em longo prazo do estudo GRIPHON demonstraram que todos os subgrupos se beneficiavam de selexipague independentemente do risco, e sugeriram que selexipague pode melhorar o perfil de risco em pacientes com HAP (90).

Conforme discutido na seção 1.6.2, a comparação entre as diferentes terapias para HAP por meio de meta-análise em rede é limitada. Primeiramente, deve ser considerado o fato de que o cenário de tratamento mudou drasticamente nas últimas décadas. Com isso, o desenho de ensaios clínicos evoluiu de estudos pequenos, de curto prazo e frequentemente abertos em pacientes sem tratamento prévio, com HAP

grave, para estudos maiores, de longo prazo e orientados por eventos em populações de pacientes previamente tratadas e menos graves. Da mesma forma, o foco na definição do desfecho primário mudou gradualmente de uma melhora na capacidade de exercício - avaliada por DC6M e com fraca correlação com os resultados em longo prazo - para a mortalidade e o agravamento clínico como um desfecho composto com componentes como morte por qualquer causa, hospitalização relacionada à HAP ou deterioração relacionada à HAP. Um exemplo desta discrepância pode ser observado entre os estudos incluídos nas meta-análises: o três estudos de iloprostá (AIR, n=203, população mista de pacientes com HAP e HPTEC (61), STEP, n=67 (63) e COMBI, n=40 (62)), publicados entre 2002 e 2006 (discutidos com maior detalhe na seção 1.8.1) com 12 semanas de seguimento, avaliando o desfecho de DC6M, comparados nas meta-análises com o estudo GRIPHON, (n=156, seguimento de 36 meses, desfecho de M/M). Apesar de não haver diferenças significativas entre selexipague e iloprostá em M/M nos estudos de comparação indireta apresentados, e considerando todas as limitações de estudos desse tipo dada a alta heterogeneidade, é esperado que selexipague seja mais efetivo que iloprostá em termos de desfechos clinicamente relevantes e de longo prazo.

Estas heterogeneidades em termos de características no *baseline*, estágio da doença, definição de desfechos, a comparabilidade dos dados estão claramente demonstradas nas tabelas de características dos estudos incluídos nas meta-análises (91–93,97) (conforme demonstrado na Tabela 13, Tabela 44, Tabela 45 e Tabela 46- ANEXO 1). Na meta-análise de Wang *et al.* 2018 (93), são incluídos estudos publicados entre 1990 a setembro de 2017, e as avaliações dos desfechos foram feitas desconsiderando-se o fato de que o cenário de tratamento mudou completamente nos últimos 30 anos.

Adicionalmente, meta-análises (91,92) que agrupam medicamentos, como ERAs (bosentana, ambrisentana, macitentan), não avaliam o efeito dos medicamentos individualmente, impossibilitando uma análise do efeito individual dos tratamentos disponíveis no Brasil.

Para a meta-análise elaborada pela Cochrane (94) que agrupa os dados de um estudo de fase II de prova de conceito (96) e o GRIPHON (50), observa-se que a comparação de progressão de doença pode ser relevante, visto que esse é um dos parâmetros avaliados no desfecho de M/M do GRIPHON (foi observada uma diferença significativa na piora clínica (favorecendo o selexipague *versus* grupo placebo: OR 0,47, IC 95% 0,37 a 0,60; P <0,00001).

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas, avaliada pela ferramenta AMSTAR2 variou entre os estudos (Tabela 41-APÊNDICE 2), e os domínios considerados críticos (11, 12, 13, 14) (Tabela 42- APÊNDICE 2) foram aqueles relativos a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e a heterogeneidade dos estudos e combinação dos dados na meta-análise.

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

1.17 Análise de custo-utilidade

1.17.1 *Objetivo*

Avaliar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) entre selexipague comparado a Iloprostá.

1.17.2 *População-alvo*

Pacientes adultos com HAP em CF III OMS/NYHA, que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, com indicação de uso de medicamento da via das prostaciclina.

1.17.3 *Horizonte temporal*

Considerando a idade média aproximada de 50 anos dos pacientes do estudo GRIPHON (50) e a taxa de mortalidade da doença, consideramos um horizonte temporal de 10 anos adequado ao modelo.

1.17.4 *Perspectiva da análise*

A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro como pagador. Sendo assim, foram incluídos os custos médicos diretos cobertos pelo SUS.

1.17.5 *Intervenção e Comparador*

A intervenção considerada no modelo é a terapia tripla com selexipague + ERA + PDE5i, sendo o comparador elegido a terapia tripla com iloprostá + ERA + PDE5i (cenário base).

Apesar de terapias combinadas não estarem contempladas no PCDT atual, esta foi definida como a melhor forma de se comparar as intervenções no modelo em virtude dos paradigmas clínicos atuais da HAP e recomendações das diretrizes internacionais ESC/ERS. O comparador de selexipague é iloprostá, pois são medicamentos que atuam na mesma via de ação (via das PGI2s). Além disso, é possível se identificar, através do Datasus, que já existe a dispensação de terapias combinadas aos pacientes em tratamento no SUS (101). Por exemplo, dados de demanda aferida de Março/2020 mostram que 37% dos pacientes de HAP estavam em terapia combinada (34% em dupla. 3% em tripla) (Tabela 16).

Tabela 16. Demanda aferida de pacientes com HAP, em tratamento no SUS, por esquema de tratamento.

	Monoterapia	Dupla Terapia	Tripla Terapia	% Monoterapia	% Dupla Terapia	% Tripla Terapia
Brasil	2887	1579	148	63%	34%	3%

Fonte: Datasus, SIA/SUS – Março/2020. “Paciente em tratamento” definido como o paciente ao qual foi dispensado medicamento para HAP em qualquer dos 3 meses anteriores ao mês da análise

Importante destacar que, na avaliação econômica, o fato de estar em tripla, dupla ou monoterapia não incorre em diferenças relativas de custo entre os braços comparados. Apenas a magnitude dos custos será diferente, porém essa diferença será equivalente nos dois braços de comparação. De forma conservadora, a análise econômica considera no cenário base custos da terapia tripla para não subestimar os custos decorrentes do uso dos medicamentos em HAP.

1.17.6 Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (102).

1.17.7 Desfechos

Diferentemente de selexipague, iloprosta carece de dados clínicos confiáveis sobre seus resultados em desfechos clinicamente relevantes a longo prazo e sua eficácia na terapia combinada. Considerando essa limitação e todas as fragilidades dos estudos de comparação indireta previamente apresentados, assumimos de forma conservadora que iloprosta teria uma eficácia equivalente a selexipague na M/M e mortalidade para fins de nosso modelo econômico.

Nesse sentido, o desfecho em saúde considerado nesta análise foi AVAQ. Consideramos que AVAQ seja o desfecho que melhor traduz, em uma análise econômica, a diferença na qualidade de vida relacionada à via de administração do medicamento e considerando o conveniente modo de administração oral e resultados do estudo GRIPHON (50,80)

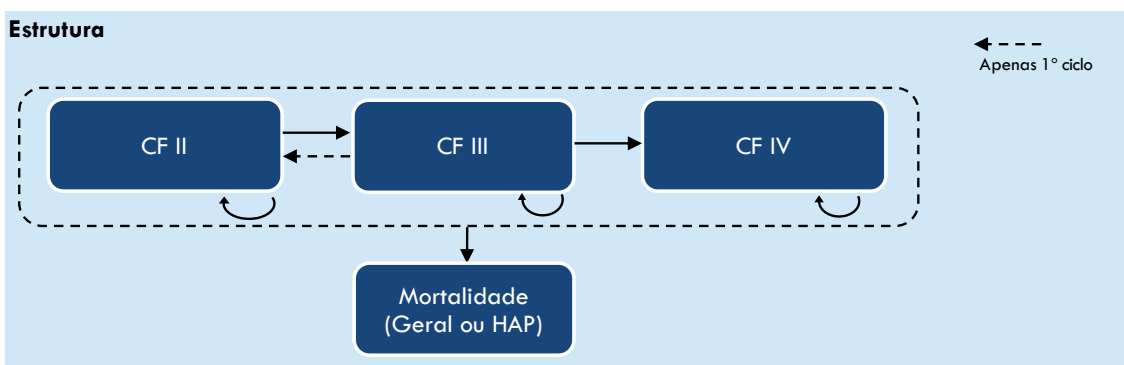
A diferença de efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês ICER) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{selexipague+ERA+PDE-5} - CUSTO_{iloprosta+ERA+PDE-5}}{Efetividade_{selexipague+ERA+PDE-5} - Efetividade_{iloprosta+ERA+PDE-5}}$$

1.17.8 Estrutura do modelo

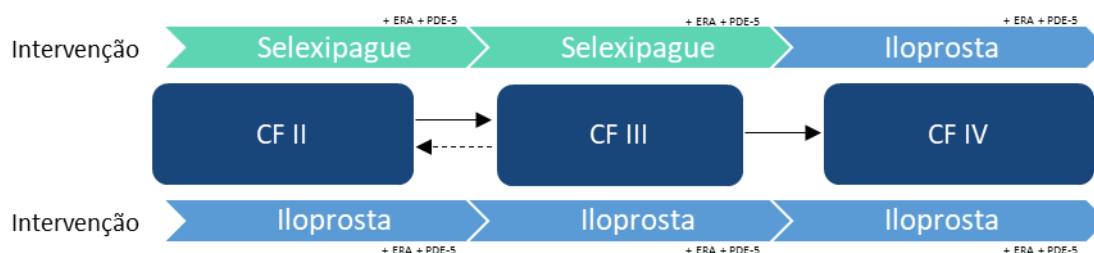
O modelo construído considerou todos os pacientes com HAP entrando em CF III, podendo migrar entre CF II, CF III, CF IV ou morte em ciclos de 3 meses cada. Como os dados de melhora da doença foram avaliados ao final de 16 semanas no estudo GRIPHON (50), consideramos que apenas no primeiro ciclo do modelo é possível transitar de CF III para CF II, caracterizando a melhora clínica. A Figura 36 apresenta o esquema dos estados de transição do modelo.

Figura 36. Estrutura do modelo de custo-utilidade



O fluxo de tratamento para os braços do modelo é apresentado na Figura 37. Importante notar que, para o braço de selexipague em terapia tripla, é planejada uma mudança de tratamento quando os pacientes progridem para CF IV após um evento de morbidade. Desta forma, pacientes que utilizavam selexipague possuem a opção de utilizar iloprosta após progressão para CF IV. Já para os pacientes que estavam em uso de iloprosta em terapia tripla, as opções se esgotam após a progressão, e o modelo considera que o paciente vai permanecer em uso de iloprosta, mesmo mediante falha.

Figura 37. Fluxo de tratamento



1.17.9 Mensuração de parâmetros

Os dados de eficácia foram obtidos através dos resultados do estudo GRIPHON (50).

Os custos considerados foram os de aquisição de medicamentos e foram calculados utilizando como referência o preço PMVG 18% com impostos para

selexipague da tabela CMED de 07/2020 (103), da tabela SIGTAP (104) para iloprosta, bosentana e ambrisentana e preço médio do Painel de Preços (105) para sildenafil.

Os custos de EAs e hospitalizações não serão utilizados devido a ausência de diferença significativa entre os dois braços.

1.17.10 Dados clínicos

6. Melhora de CF

Neste modelo, a melhora da doença é observada apenas no primeiro ciclo, ou seja, pacientes que iniciam em CF III e transitam de CF III para CF II. A melhora é baseada na taxa de **25,7%** de pacientes melhorando de CF III para CF II na semana 16 do estudo GRIPHON (50). Dado que assumimos um modelo totalmente conservador, ao adotarmos a igualdade de efetividade entre selexipague e iloprosta, consideramos que iloprosta teve a mesma probabilidade de alcançar melhora de CF III para CF II que selexipague. Após a melhora, os pacientes apresentam as mesmas taxas de M/M de CF III, podendo apenas morrer ou progredir.

7. Qualidade de vida

O estudo GRIPHON (50) foi utilizado como fonte dos valores de utilidade para os três estados de transição do modelo. Foi utilizada a escala CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*) (106), uma ferramenta específica de HAP para avaliar a qualidade de vida. A escala de 25 itens do CAMPHOR foi convertida em uma medida baseada em preferência utilizando-se um modelo de regressão desenvolvido por McKenna *et al.* possibilitando a utilização dos resultados em modelos de custo-utilidade (107) (Tabela 17).

Tabela 17. Valores de utilidade - GRIPHON

Classe Funcional	GRIPHON - CAMPHOR
CF II	0,727
CF III	0,610
CF IV	0,432

CF: classe funcional.

Como descrito na seção de necessidades médicas não atendidas, o estudo publicado por Davies *et al.* 2018 (80) teve como objetivo avaliar a qualidade de vida dos pacientes relacionada às vias de administração dos medicamentos disponíveis para HAP (oral, inalatório, subcutâneo e intravenoso). Uma amostra de 150 pessoas do Reino Unido foi entrevistada utilizando o formulário EQ-5D-5L para encontrar os valores de

utilidade para cada via de administração. A administração por via oral apresentou-se com a melhor média de utilidade comparada de forma significativa às outras vias de administração ($p < 0,001$). A média dos valores de utilidade e desutilidade estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Valores de utilidade por via de administração

Via de administração	Valor médio de utilidade	Desutilidade calculada
Oral	0,85	-
Inalatório	0,74	- 0,11

Tendo em vista que estamos comparando uma terapia oral com uma inalatória, consideramos uma perda de qualidade de vida dos pacientes em uso de iloprosta no modelo, de acordo com o valor de desutilidade da terapia inalatória da Tabela 18.

Para os pacientes no braço de selexipague, a desutilidade é utilizada somente nos pacientes em CF IV, enquanto para os pacientes no braço de iloprosta é utilizada para todos os estados de transição (CF II, III e IV).

8.Eventos de morbidade

A probabilidade de um evento de morbidade ao final do tratamento (76,4 semanas) com selexipague no estudo GRIPHON (50) foi convertida em uma taxa por ciclo para estimar a progressão da doença através das fórmulas abaixo:

$$Taxa = \frac{-\ln(1-p)}{t}$$

$$Probabilidade = 1 - \exp^{(1-rt)}$$

r= taxa; t=tempo; p=probabilidade

Foram utilizados dados de pacientes em CF III e terapia tripla, sendo assumida a mesma taxa de progressão da doença para os pacientes em CF II. A mesma taxa de morbidade por ciclo foi assumida para selexipague e iloprosta. A Tabela 19 apresenta os eventos de morbidade observados no estudo GRIPHON (50) e a taxa utilizada por ciclo do modelo para todos os estados de transição de CF (CF II, III e IV).

Tabela 19. Eventos de morbidade - GRIPHON

	Proporção EOT*	Taxa por ciclo
N	293	-
Hospitalização	17,7%	3,28%
Progressão da doença	9,6%	1,70%
Início de terapia IV com prostanóide ou terapia crônica com oxigênio para piora de HAP	2,1%	0,35%
Necessidade de transplante de pulmão ou septostomia atrial por cateter balão	0,3%	0,06%
Total de eventos	29,7%	5,84%

*EOT = *End of treatment* (fim do tratamento); IV: intravenosa; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

9. Mortalidade

O estudo GRIPHON (50) não foi desenhado para avaliar mortalidade de forma isolada, apesar desta ser um componente do desfecho primário do estudo (M/M). Visto que após um evento de morbidade o paciente está elegível ao tratamento *open-label*, um possível evento de mortalidade nesta fase não é considerado na análise de EOT (fim de tratamento, do inglês *end of treatment*). A análise de EOT captura somente a morte daqueles pacientes onde o primeiro evento de M/M é a mortalidade. Isto é importante pois foi observado que pacientes que apresentaram eventos de morbidade no GRIPHON (50) tem maior risco de morte comparados aos que não apresentaram. Portanto, remover os pacientes que apresentaram eventos de morbidade da análise de sobrevida pode ser considerada uma forma de censura informativa e ainda subestima o risco de mortalidade. Neste caso, utilizar os dados de sobrevida do início da randomização até o final do estudo (EOS, do inglês *end of study*) é um método mais robusto, mesmo que sendo afetado pelo *cross-over* de pacientes após EOT.

Foram utilizados modelos paramétricos de sobrevida para extrapolar a curva de KM até EOS do estudo GRIPHON. Para definir qual o melhor modelo paramétrico, foram avaliados os menores valores de *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC), bem como inspeção visual das curvas.

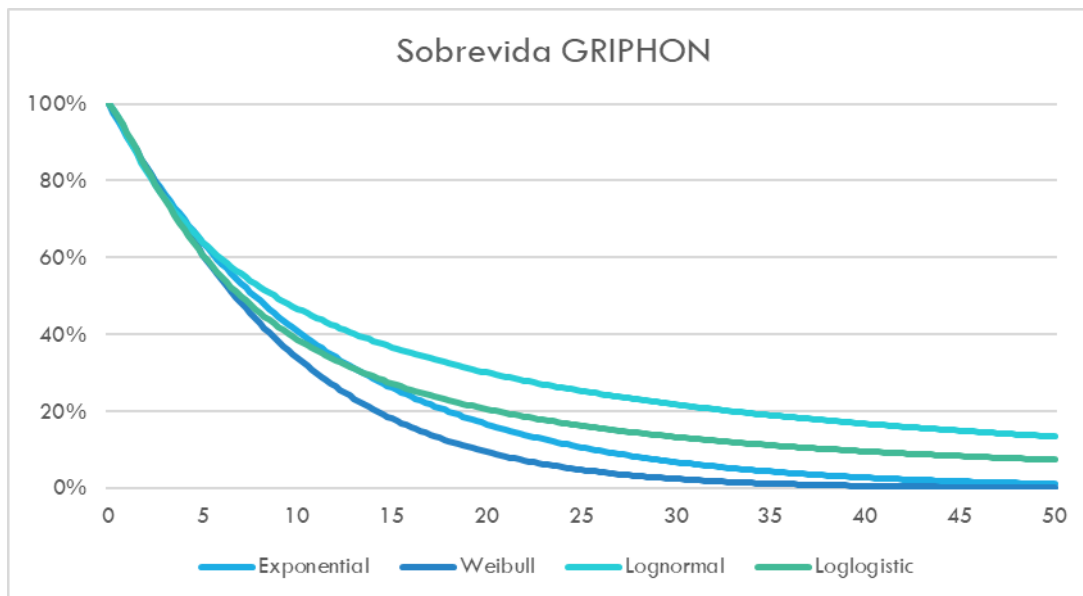
A função exponencial foi a que se apresentou como melhor opção para extrapolar a curva de KM conforme Tabela 20 e Figura 38.

Tabela 20. AIC e BIC para curva de sobrevida - GRIPHON

Função	AIC	BIC
Exponencial	1031,45	1035,81
Weibull	1032,12	1040,82
Log-normal	1039,08	1047,79
Log-logística	1035,79	1044,50

AIC: *Akaike Information Criterion*; BIC: *Bayesian Information Criterion*

Figura 38. Curvas de sobrevida - GRIPHON



Através das curvas foi possível calcular uma taxa de mortalidade por ciclo de **2,21%**. Tal taxa foi utilizada para os três estados de transição de CF (CF II, III e IV) e aplicada em ambos os braços de tratamento (selexipague vs. iloprostá), devido à ausência de dados de mortalidade específicos para iloprostá, sendo uma premissa conservadora na análise.

1.17.11 **Uso de recursos**

10. Custos de medicamentos

Selexipague

O PMVG de selexipague para cada apresentação estão disponíveis na Tabela 21. O PMVG 18% foi considerado como preço base do modelo, entretanto análises complementares sem impostos (PMVG 0%, lista positiva) para selexipague foram feitas para avaliar o impacto deles no modelo, visto que iloprostá conta com desoneração de PIS/COFINS e ICMS.

Tabela 21. Preços de selexipague – PMVG 18% e PMVG 0%

Apresentação	PMVG 18%	Preço por cp	PMVG 0%	Preço por cp
200µg (titulação) x 140 cp	R\$18.799,99	R\$134,29	R\$ 13.395,22	R\$ 95,68
200µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
400µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
600µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
800µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1000µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1200µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1400µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68
1600µg x 60 cp	R\$8.057,21	R\$134,29	R\$ 5.740,86	R\$ 95,68

Cp: comprimido;PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

Segundo indicação de bula de selexipague, o paciente deve titular sua dose até atingir dose máxima tolerada, variando de 200mcg a 1600mcg, duas vezes ao dia. A dose é titulada de 200mcg em 200mcg em períodos semanais onde o paciente pode apresentar EAs, geralmente transitórios ou manejáveis com tratamento sintomático. Caso o paciente atinja uma dose que não pode ser mais tolerada, deve retroceder para a dose anterior (56). Assim, é encontrada a dose de manutenção do paciente. A Tabela 22 apresenta o esquema de titulação de dose.

Tabela 22. Esquema de titulação de dose

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
200µg	200	400	200	200	200	200	200	200	200	200
400µg	200	400	600	400	400	400	400	400	400	400
600µg	200	400	600	800	600	600	600	600	600	600
800µg	200	400	600	800	1000	800	800	800	800	800
1000µg	200	400	600	800	1000	1200	1000	1000	1000	1000
1200µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1200	1200	1200
1400µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1400	1400
1600µg	200	400	600	800	1000	1200	1400	1600	1600	1600

Notas: Em azul claro as doses de titulação, em azul escuro a dose não tolerada e em branco as doses de manutenção

O estudo GRIPHON (50) apresenta a proporção de pacientes que utilizaram cada dose de selexipague no período de manutenção, exceto para pacientes que descontinuaram do estudo prematuramente, totalizando 97,1%. As proporções reportadas foram ajustadas para somar 100% no modelo (Tabela 23).

Tabela 23. Proporção de pacientes por perfil de dose

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

A titulação de selexipague leva, no máximo, 8 semanas, considerando os pacientes com dose tolerada de 1600µg. Como cada ciclo do modelo tem 12 semanas, separou-se os custos do primeiro ciclo dos demais ciclos do modelo.

Foram contabilizados todos os comprimidos necessários para atingir as doses semanais de cada perfil de dose na titulação. Subtraiu-se de cada perfil de dose, os 140 comprimidos de 200µg oferecidos sem custo por paciente. A Tabela 24 mostra o impacto que a cessão dos 140 comprimidos de 200µg representa para o tratamento do paciente.

Tabela 24. Custo do primeiro ciclo do modelo (3 meses) - selexipague.

Dose de manutenção	Total de comprimidos utilizados na titulação	Comprimidos cedidos na titulação	Tempo de tratamento equivalente	Custo do primeiro ciclo (PMVG 18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG 18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG sem impostos)
200µg	186	140	3 meses	R\$24.977,35	R\$6.177,19	R\$4.401,33
400µg	238	140	2 meses	R\$31.960,27	R\$13.160,11	R\$9.376,74
600µg	252	140	1 mês	R\$33.840,28	R\$15.040,13	R\$10.716,27
800µg	359	140	1 mês	R\$48.208,97	R\$29.408,82	R\$20.954,13
1000µg	380	140	1 mês	R\$51.029,00	R\$32.228,84	R\$22.963,44

Dose de manutenção	Total de comprimidos utilizados na titulação	Comprimidos cedidos na titulação	Tempo de tratamento equivalente	Custo do primeiro ciclo (PMVG 18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG 18%)	Custo do primeiro ciclo com a cessão dos 140 comprimidos sem custo (PMVG sem impostos)
1200µg	391	140	1 mês	R\$52.506,15	R\$33.706,00	R\$24.015,93
1400µg	400	140	1 mês	R\$53.714,73	R\$34.914,58	R\$24.877,05
1600µg	394	140	1 mês	R\$52.909,01	R\$34.108,86	R\$24.302,97
Custo médio ponderado	-			R\$44.174,14	R\$25.373,99	R\$18.079,27

Para evitar ao máximo o desperdício de comprimidos utilizou-se a maior quantidade possível de comprimidos de cada caixa de titulação necessária e combinamos com comprimidos da caixa de 800µg para atingir a dose máxima tolerada de cada perfil de paciente. Para o perfil de 1400µg houve um desperdício de 4 comprimidos, os quais foram contabilizados nos custos do modelo.

Para os ciclos seguintes foi utilizado o custo de dois comprimidos por dia pelo período de 3 meses (91,31 dias) totalizando **R\$24.171,63** por ciclo (PMVG 18%) ou **R\$17.222,58** por ciclo (sem impostos), que é igual para todas as doses do selexipague

Iloprostá

O medicamento iloprostá é comercializado sob a forma de ampolas contendo 10µg de solução para nebulização. De acordo com a bula são recomendadas de 6 a 9 administrações por dia em uma dose de manutenção de 5µg. Também segundo a bula do medicamento é necessário que todo o conteúdo da ampola seja transferido para a câmara do nebulizador e a solução não utilizada deve ser descartada (57). Portanto, neste modelo, foi considerado o uso de uma ampola por aplicação e uma média de 7,5 aplicações por dia, segundo estudo de Olschewski *et al.* 2002 (61), totalizando 675 ampolas de iloprostá por ciclo do modelo (3 meses). O preço por ampola de iloprostá, segundo tabela SIGTAP, é de R\$23,44 (104), totalizando **R\$15.822,00** por ciclo do modelo.

ERA + PDE5i

Como o modelo considera o uso das medicações em terapia tripla no cenário base, foram contabilizados os custos de terapia dupla com ERA e PDE5i do SIGTAP

(104) e Painel de Preços para sildenafil 20mg (105), de acordo com Tabela 25. Estes custos foram imputados em ambos os braços do modelo (iloprosta e selexipague).

Tabela 25. Custos com ERA + PDE5i

Medicamento	Preço por cp	Participação de mercado
ERA	-	-
Ambrisentana 10mg 1x/dia	R\$25,72	50%
Bosentana 125mg 2x/dia	R\$8,83	50%
PDE5i	-	-
Sildenafil 20mg 3x/dia	R\$6,58	100%
Custo total por ciclo	R\$3.728,70	

*Considerado referência do Painel de Preços, pois na atualização de 03/2020 do SIGTAP não há valor para sildenafil 20mg.

1.17.12 Resultados

11. Cenário base – selexipague + ERA + PDE5i versus iloprosta + ERA + PDE5i

O resultado do modelo de custo-utilidade para o cenário base está apresentado na Tabela 26. A RCEI é de R\$ 320.721,97/AVAQ ou 9,3x o PIB per capita do país em 2019 (1 PIB per capita = R\$ 34.533 - IBGE).

Tabela 26. Resultado do modelo de custo-utilidade – cenário base.

Desfecho	Selexipague	Iloprosta
AVAQ	2,716	2,391
Diferença	-	0,325
Custos	Selexipague	Iloprosta
Tratamento	R\$540.037,20	R\$435.806,55
Diferença	-	R\$104.230,65
RCEI em 10 anos	R\$320.721,97	

Os resultados da análise alternativa deste cenário de terapia tripla, considerando desoneração de impostos sobre selexipague (PMVG 0%, lista positiva) e isonomia fiscal versus iloprosta, estão abaixo na Tabela 27. A RCEI é de R\$55.813,76/AVAQ, ou seja, **1,6x o PIB per capita** do país em 2019.

Tabela 27. Resultado do modelo de custo-utilidade com desoneração de impostos.

Desfecho	Selexipague	Iloprosta
AVAQ	2,716	2,391
Diferença	-	0,325
Custos	Selexipague	Iloprosta
Tratamento	R\$453.945,33	R\$435.806,55
Diferença	-	R\$18.138,78
RCEI em 10 anos	R\$55.813,76	

1.17.13 *Análise de sensibilidade*

12. Determinística (ASD)

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado de RCEI do modelo, foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Com exceção dos preços de selexipague, que foram variados entre PMVG 0% e lista positiva e PMVG 18% e lista negativa, todos os parâmetros foram variados em $\pm 20\%$, conforme Tabela 28. Os resultados da análise estão apresentados na Tabela 29 e Figura 39.

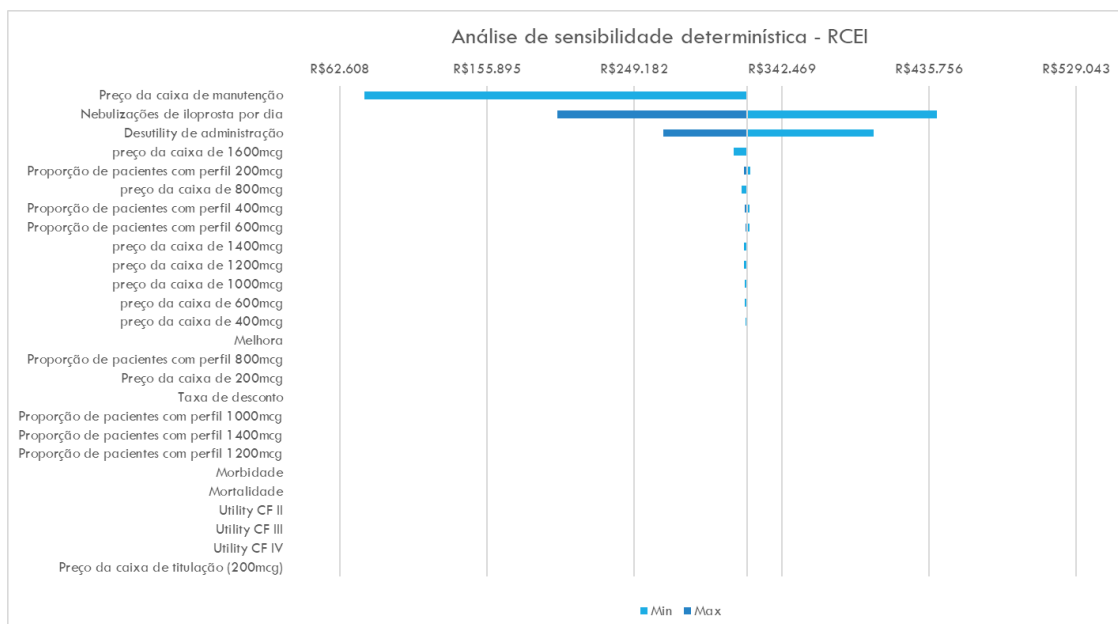
Tabela 28. Parâmetros variados na ASD - RCEI

Parâmetro	Varição mínima	Varição máxima
Taxa de desconto	4,0%	6,0%
Morbidade	4,7%	7,0%
Mortalidade	1,8%	2,7%
Melhora	20,6%	30,8%
Utility CF II	0,5816	0,8724
Utility CF III	0,488	0,732
Utility CF IV	0,3456	0,5184
Desutility de administração	-0,0872	-0,1308
Preço da caixa de 200mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 400mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 600mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 800mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 1000mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 1200mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 1400mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
preço da caixa de 1600mcg	R\$5.740,86	R\$8.057,21
Preço da caixa de manutenção	R\$5.740,86	R\$8.057,21
Preço da caixa de titulação (200mcg)	R\$13.395,22	R\$18.799,99
Proporção de pacientes com perfil 200mcg	9,7%	14,6%
Proporção de pacientes com perfil 400mcg	9,3%	14,0%
Proporção de pacientes com perfil 600mcg	8,9%	13,3%
Proporção de pacientes com perfil 800mcg	11,8%	17,7%
Proporção de pacientes com perfil 1000mcg	5,0%	7,5%
Proporção de pacientes com perfil 1200mcg	6,0%	9,0%
Proporção de pacientes com perfil 1400mcg	5,8%	8,8%
Nebulizações de iloprostá por dia	6,0	9,0

Tabela 29. Resultado da ASD - RCEI

Parâmetro	Variação mínima	Variação máxima
Preço da caixa de manutenção	R\$78.259,90	R\$320.721,97
Nebulizações de iloprostá por dia	R\$440.869,24	R\$200.574,70
Desutilidade de administração	R\$400.902,46	R\$267.268,31
preço da caixa de 1600mcg	R\$311.896,88	R\$320.721,97
Proporção de pacientes com perfil 200mcg	R\$322.810,89	R\$318.633,04
Proporção de pacientes com perfil 400mcg	R\$316.890,66	R\$320.721,97
preço da caixa de 800mcg	R\$322.222,28	R\$319.221,66
Proporção de pacientes com perfil 600mcg	R\$322.027,21	R\$319.416,73
preço da caixa de 1400mcg	R\$318.463,58	R\$320.721,97
preço da caixa de 1200mcg	R\$318.480,34	R\$320.721,97
preço da caixa de 1000mcg	R\$318.930,92	R\$320.721,97
Taxa de desconto	R\$319.242,15	R\$320.721,97
Proporção de pacientes com perfil 800mcg	R\$319.367,18	R\$320.721,97
preço da caixa de 600mcg	R\$321.197,42	R\$320.270,94
preço da caixa de 400mcg	R\$321.147,94	R\$320.296,00
Melhora	R\$320.057,91	R\$320.721,97
Proporção de pacientes com perfil 1400mcg	R\$320.632,14	R\$320.811,52
Preço da caixa de 200mcg	R\$320.794,65	R\$320.649,29
Proporção de pacientes com perfil 1200mcg	R\$320.685,71	R\$320.758,23
Proporção de pacientes com perfil 1000mcg	R\$320.740,61	R\$320.703,33
Morbidade	R\$320.721,97	R\$320.721,97
Mortalidade	R\$320.721,97	R\$320.721,97
Utility CF II	R\$320.721,97	R\$320.721,97
Utility CF III	R\$320.721,97	R\$320.721,97
Utility CF IV	R\$320.721,97	R\$320.721,97
Preço da caixa de titulação (200mcg)	R\$320.721,97	R\$320.721,97

Figura 39. Gráfico tornado de ASD - RCEI



O preço desonerado de selexipague na manutenção é o parâmetro que tem maior influência no resultado de RCEI. O número de nebulizações e a perda de qualidade de vida atrelada ao uso de iloprostá (*desutility* de administração) também tem grande influência no resultado de RCEI.

13. Probabilística (ASP)

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de selexipague ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza (Figura 40). O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disposição a pagar) (Figura 41).

Figura 40. Plano de custo-efetividade

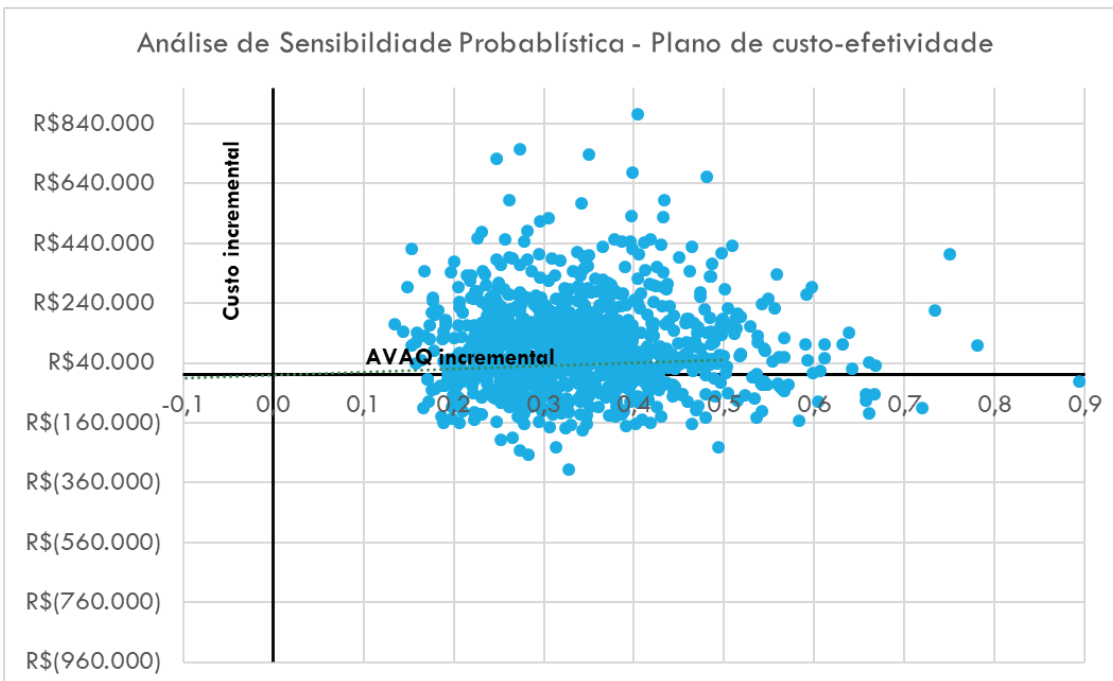
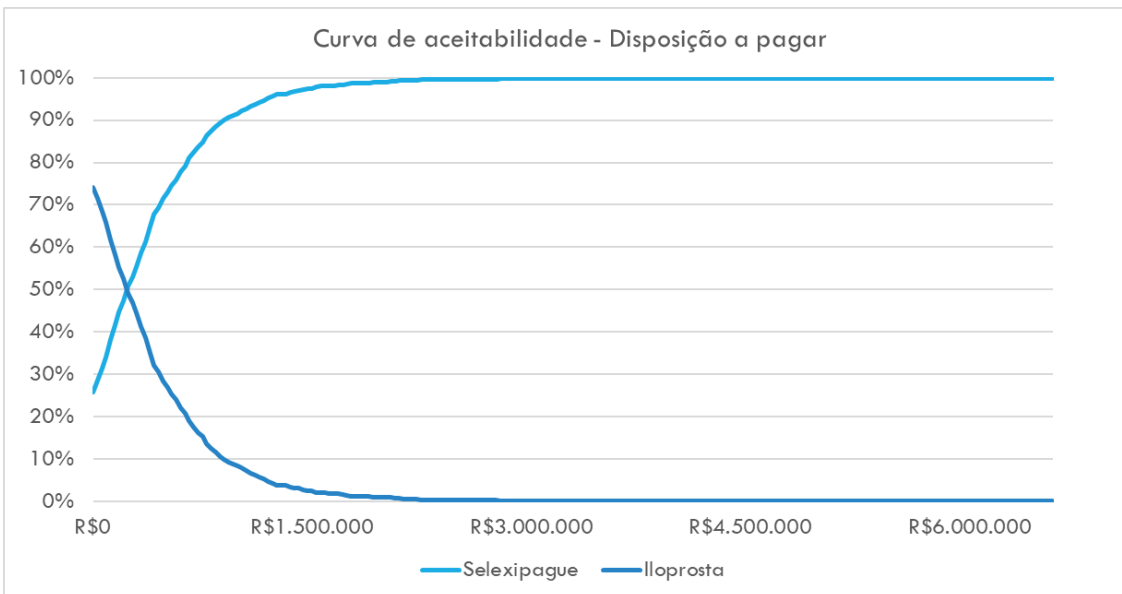


Figura 41. Curva de aceitabilidade



Todas as mil simulações apresentaram maior efetividade de selexipague em terapia tripla comparada a iloprosta em terapia tripla, sendo 25,8% das simulações dominantes por apresentarem maior efetividade e economia de custos. Além disso, 35,5% das iterações estão abaixo de 3x o PIB per capita brasileiro.

14. Análise de sensibilidade considerando isenção de impostos

Os resultados da análise complementar deste cenário de terapia tripla, considerando desoneração de impostos sobre selexipague, estão abaixo:

Tabela 30. Resultado da ASD - RCEI

Parâmetro	Varição mínima	Varição máxima
Preço da caixa de manutenção	R\$55.813,76	R\$298.275,83
Nebulizações de iloprosta por dia	R\$175.961,03	-R\$64.333,51
Desutilty de administração	R\$69.767,20	R\$46.511,47
preço da caixa de 1600mcg	R\$55.813,76	R\$64.638,85
preço da caixa de 800mcg	R\$55.813,76	R\$59.645,07
Proporção de pacientes com perfil 200mcg	R\$57.302,14	R\$54.325,38
Proporção de pacientes com perfil 400mcg	R\$55.813,76	R\$58.072,15
Proporção de pacientes com perfil 600mcg	R\$55.813,76	R\$58.055,39
preço da caixa de 1400mcg	R\$56.882,75	R\$54.744,77
preço da caixa de 1200mcg	R\$56.743,76	R\$54.883,76
preço da caixa de 1000mcg	R\$55.813,76	R\$57.604,81
preço da caixa de 600mcg	R\$55.813,76	R\$57.293,58
Taxa de desconto	R\$55.813,76	R\$57.168,55
Melhora	R\$55.813,76	R\$56.477,82
preço da caixa de 400mcg	R\$56.117,27	R\$55.510,25
Proporção de pacientes com perfil 800mcg	R\$55.948,08	R\$55.686,34
Proporção de pacientes com perfil 1400mcg	R\$55.749,18	R\$55.878,05
Preço da caixa de 200mcg	R\$55.865,55	R\$55.761,97
Proporção de pacientes com perfil 1200mcg	R\$55.787,93	R\$55.839,59
Proporção de pacientes com perfil 1000mcg	R\$55.827,04	R\$55.800,48
Morbidade	R\$55.813,76	R\$55.813,76
Mortalidade	R\$55.813,76	R\$55.813,76
Utility CF II	R\$55.813,76	R\$55.813,76
Utility CF III	R\$55.813,76	R\$55.813,76
Utility CF IV	R\$55.813,76	R\$55.813,76
Preço da caixa de titulação (200mcg)	R\$55.813,76	R\$55.813,76

Figura 42. ASD alternativa – cenário sem impostos – RCEI

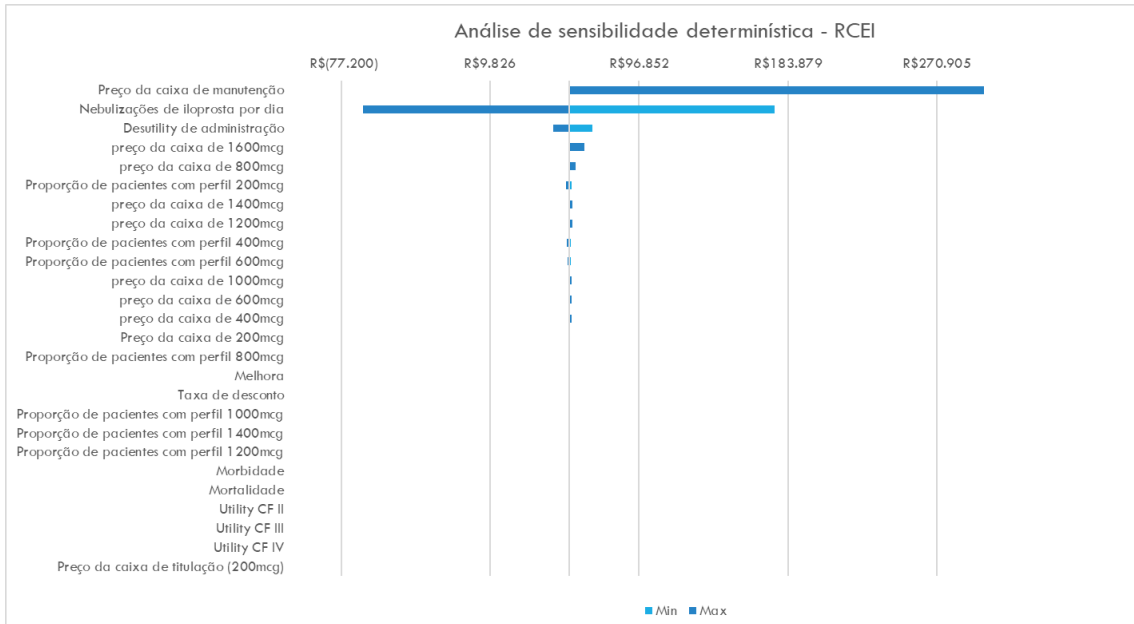


Figura 43. Plano de custo-efetividade alternativo – RCEI

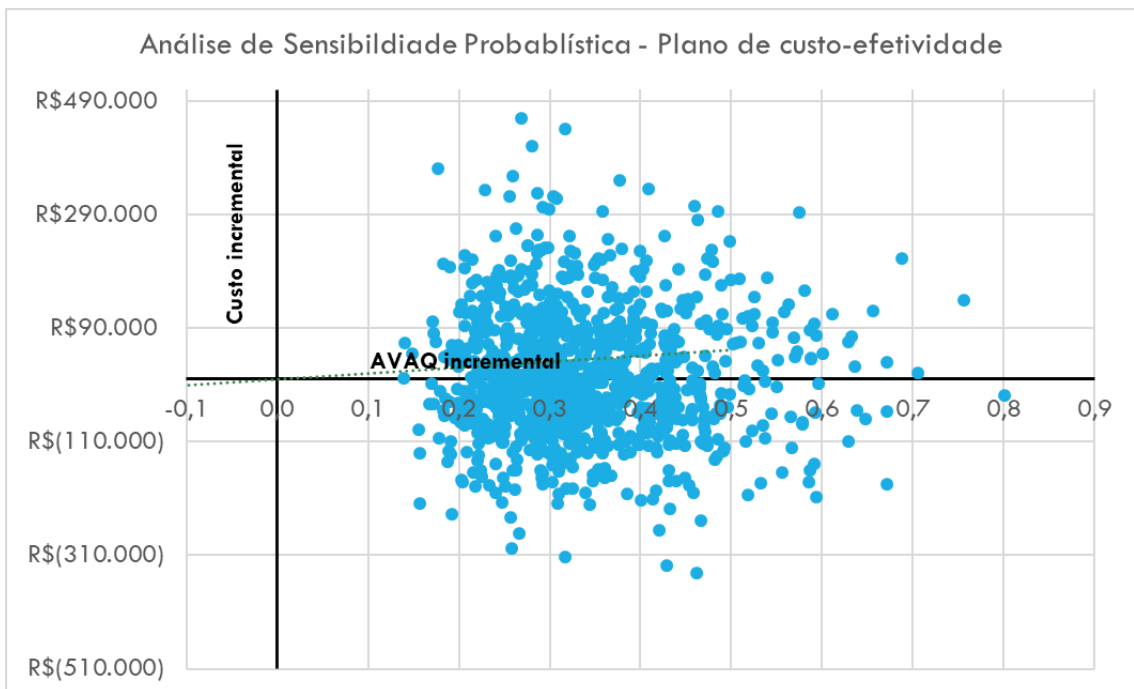
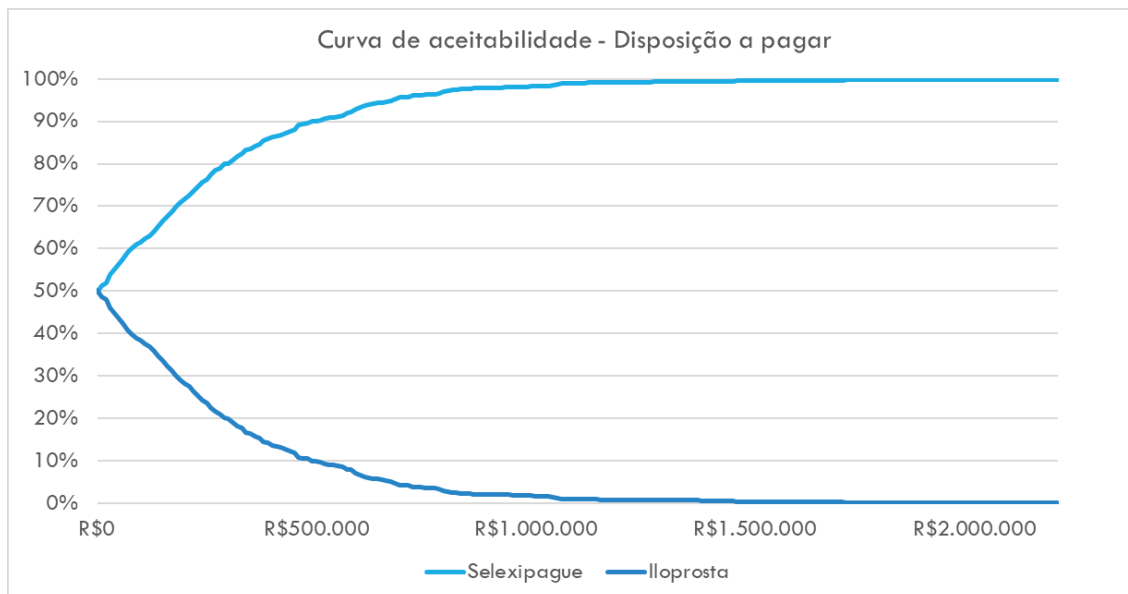


Figura 44. Curva de aceitabilidade complementar – RCEI (Complementar)



Neste cenário, na análise determinística, o preço da caixa de manutenção é o parâmetro que tem maior influência no resultado de RCEI, seguido pelo número de nebulizações de iloprostá, deixando o resultado dominante a favor de selexipague na variação máxima de 9 nebulizações por dia. Na análise probabilística, todas as mil simulações apresentaram maior efetividade de selexipague em terapia tripla comparada a iloprostá em terapia tripla, sendo 49,9% das simulações dominantes por apresentarem maior efetividade e economia de custos. Além disso, 62% das iterações estão abaixo de 3x o PIB per capita brasileiro.

1.18 Análise de impacto orçamentário

1.18.1 População alvo

Pacientes adultos com HAP em CF III.

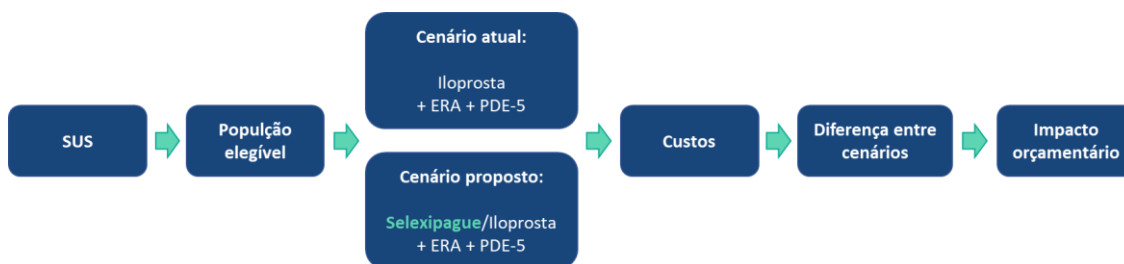
1.18.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (108).

1.18.3 Cenários

Foram propostos dois cenários no modelo de impacto orçamentário, com e sem a incorporação de selexipague (Figura 45).

Figura 45. Estrutura de impacto orçamentário



1.18.4 Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, os comparadores no impacto orçamentário são selexipague e iloprosta em terapia tripla (ERA + PDE5i); ou em dupla ou monoterapia nos casos dos pacientes que não sejam candidatos à ERA e/ou PDE5i. Apesar da proposta de incorporação ser para pacientes em CF III, foram incluídos os custos de toda a sequência de tratamento do modelo, conforme descrita na seção 1.17.8.

1.18.5 Participação de mercado

A participação de mercado estimada para selexipague no cenário atual e proposto está apresentada na Tabela 31.

Tabela 31. Participação de mercado

Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cenário Atual					
Selexipague	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Iloprosta	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cenário Proposto					
Selexipague	50,0%	55,0%	60,0%	65,0%	70,0%
Iloprosta	50,0%	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%

Considerou-se, de forma conservadora, a mesma participação de mercado no primeiro ano do cenário de incorporação, pois as alternativas concorrem diretamente como medicamentos que atuam na via das PGI2s. Também se considerou um incremento da participação de selexipague, de 5% ano a ano, atingindo 70% no quinto ano, decorrente da maior comodidade posológica (2x ao dia versus 6-9 nebulizações) e incremento de qualidade de vida conferida pela via de administração oral versus inalatória.

1.18.6 População de interesse

Para o cálculo da população prevalente de HAP, partiu-se do número médio de pacientes ativos na base do Datasus, em 2019, tratados com bosentena, ambrisentana, sildenafil e iloprostano no SUS, resultando em 4.378 pacientes com HAP (101). Foi utilizada a taxa de crescimento anual da população brasileira acima de 18 anos para estimar o número de pacientes em 2021 (109). Em cima desse número de pacientes foi aplicada a proporção de pacientes em tratamento avaliados em CFIII e elegíveis a monoterapia ou terapia combinada segundo o registro REVEAL (110).

Para a população incidente, ou seja, pacientes novos diagnosticados nos anos seguintes, foi aplicada a média da taxa de incidência entre os estudos de Escribano-Subias et al. (2012) (7), Jang et al. (2019) (9), Frost et al. (2011) (5) e Humbert et al. (2006) (8) sobre a população total brasileira acima de 18 anos dos anos de 2022 até 2025 segundo dados do IBGE (109). Além disso, foi aplicada a proporção de pacientes diagnosticados em CFIII e elegíveis a monoterapia ou terapia combinada segundo o registro REVEAL (110). A Tabela 32 e a Tabela 33 mostram o cálculo da população elegível.

Tabela 32. População elegível por ano

Parâmetros	Valor	Fonte
Incidência		
População brasileira >18 anos em 2022	161.775.439	IBGE
Incidência de HAP	0,00025%	Escribano-Subias et al. (2012)/ Jang et al. (2019)/ Frost et al (2011)/ Humbert et al. (2006)
Pacientes em CFIII ao diagnóstico	61,30%	REVEAL – status CF do paciente no momento do diagnóstico de HAP
Elegíveis a monoterapia (intolerantes a ERA e PDE5i) em CFIII	1,50%	REVEAL – proporção de pacientes em CFIII tratados com iloprostá inalatório
Elegíveis a terapia combinada	46,00%	REVEAL – soma da proporção de pacientes tratados com terapia dupla ou tripla no momento de entrada no registro
<p>Novos pacientes = população brasileira 2022 x incidência HAP x %CFIII x (%monoterapia + %terapia combinada) Novos pacientes = 161.775.439 x 0,00025% x 61,30% x (1,50% + 46,00%) = 118</p>		
Prevalência		
Média de pacientes tratados em 2019 com iloprostá/bosentana/ambrisentana/sildenafil	4.378	DATASUS
Crescimento populacional 2020	1,194%	IBGE
Crescimento populacional 2021	1,131%	IBGE
Pacientes em tratamento em CFIII	50,00%	REVEAL – pacientes em CFIII no momento de entrada no registro
Elegíveis a monoterapia (intolerantes a ERA e PDE5i) em CFIII	1,50%	REVEAL – proporção de pacientes em CFIII tratados com iloprostá inalatório
Elegíveis a terapia combinada sequencial	46,00%	REVEAL – soma da proporção de pacientes tratados com terapia dupla ou tripla no momento de entrada no registro
<p>Pacientes prevalentes = Pacientes HAP 2019 x crescimento 2020 x crescimento 2021 x %CFIII x (%monoterapia + %terapia combinada) Pacientes prevalentes em 2021 = 4.378 x 1,194% x 1,131% x 50,00% x (1,50% + 46,00%) = 1.064</p>		

Tabela 33. Projeção da população elegível – 2021 a 2025

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
População brasileira >18 anos	160,0mi	161,8mi	163,5mi	165,1mi	166,6mi
Incidentes	-	118	119	120	121
Prevalentes	1.064	-	-	-	-
Total	1.064	1.182	1.301	1.421	1.542

1.18.7 Custos anuais

Foram considerados os pacientes prevalentes de 2021 e os incidentes dos anos seguintes para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos sendo aplicados os custos anuais retirados do modelo de custo-utilidade. O custo diminui a cada ano, pois está ajustado pela taxa de sobrevida dos pacientes do modelo (Tabela 34).

Tabela 34. Custos anuais

Tratamento	2021(R\$)	2022(R\$)	2023(R\$)	2024(R\$)	2025(R\$)
Selexipague + ERA + PDE5i	R\$106.810,20	R\$92.036,41	R\$80.709,78	R\$71.116,74	R\$62.952,30
Iloprost + ERA + PDE5i	R\$75.643,57	R\$69.163,19	R\$63.237,99	R\$57.820,40	R\$52.866,93
Sobrevida da coorte em ambos braços do modelo	100%	91,4%	83,6%	76,4%	69,9%

1.18.8 Resultados

Os resultados de impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 35, Figura 46 e

Figura 47.

Tabela 35. Resultado de impacto orçamentário

	Cenário Atual	Cenário Proposto	Impacto orçamentário
2021	R\$80.491.579	R\$97.073.630	R\$16.582.050
2022	R\$82.503.844	R\$96.692.066	R\$14.188.222
2023	R\$84.436.767	R\$97.439.185	R\$13.002.418
2024	R\$86.293.476	R\$98.566.931	R\$12.273.455
2025	R\$88.074.712	R\$99.981.787	R\$11.907.075
TOTAL	R\$421.800.378	R\$489.753.598	R\$67.953.220

Figura 46. Custos totais por ano

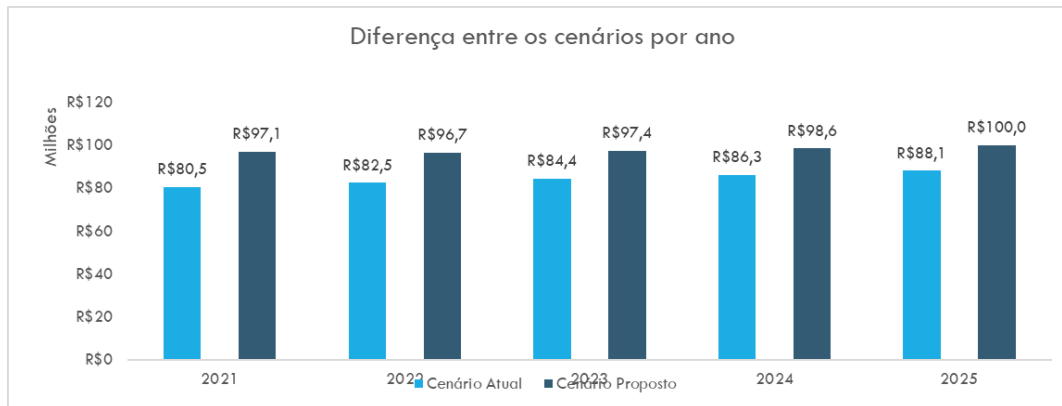
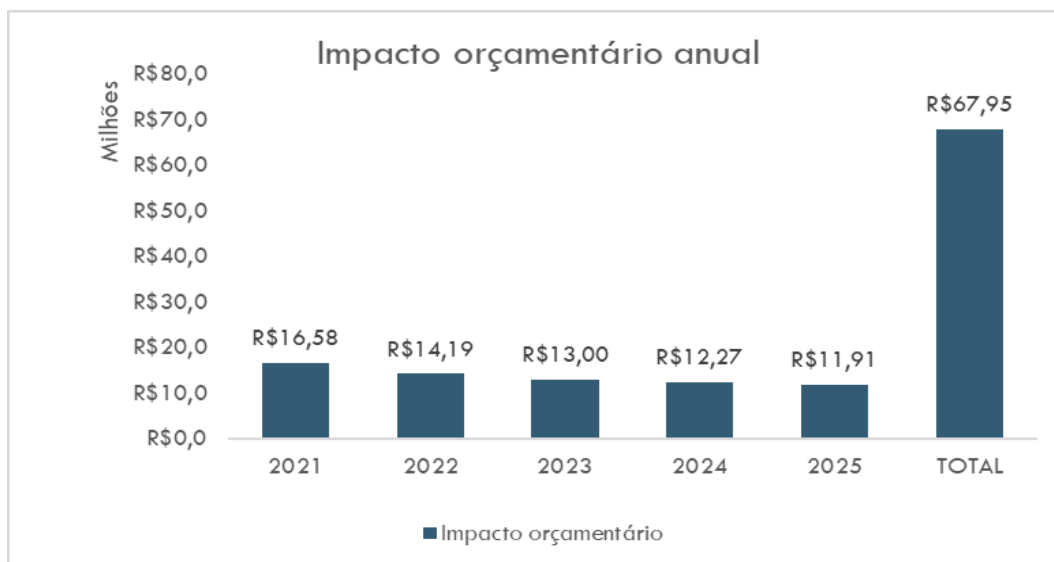


Figura 47. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos



A incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 16,6 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 67,9 milhões em 5 anos.

1.18.9 Análise de sensibilidade determinística (ASD)

Além dos parâmetros já variados na ASD da análise de custo-utilidade foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível para o cálculo da ASD do impacto orçamentário, mostrados na Tabela 36. O número de pacientes no SUS e o de elegíveis a terapia tripla foram variados em 20% enquanto a incidência de HAP foi variada entre os estudos com menor e maior valor de incidência já mencionados. A

Tabela 37 apresenta os resultados da ASD para os parâmetros que mais influenciam no resultado do impacto orçamentário.

Tabela 36. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário

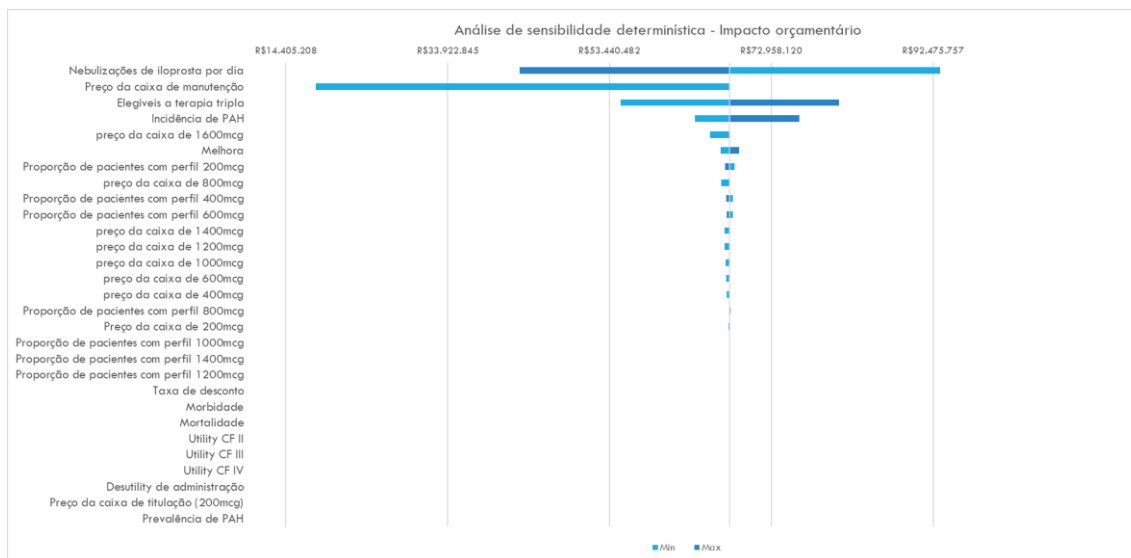
Parâmetro	Varição mínima	Varição máxima
Pacientes no SUS	3502	4378
Incidência de HAP	0,00019%	0,00025%
Elegíveis a terapia tripla	36,8%	46,0%

Tabela 37. Parâmetros variados na ASD - Impacto orçamentário

Parâmetros	Min	Max
Nebulizações de iloprosta por dia	R\$93.327.828,55	R\$42.578.610,64
Preço da caixa de manutenção	R\$18.006.509,95	R\$67.953.219,59
Elegíveis a terapia tripla	R\$54.791.753,90	R\$81.114.685,28
Incidência de PAH	R\$63.761.454,26	R\$76.336.750,26
preço da caixa de 1600mcg	R\$65.569.247,45	R\$67.953.219,59

A Figura 48 apresenta o resultado da ASD na forma de gráfico tornado.

Figura 48. Gráfico tornado – Impacto orçamentário



As nebulizações de iloprosta e o preço de manutenção de selexipague tem maior influência nos resultados de impacto orçamentário, seguidos pelos parâmetros de cálculo da população elegível. Na variação máxima das nebulizações, o impacto orçamentário em 5 anos (R\$ 42,6 milhões) seria 37% menor, ou uma diferença de R\$25,4 milhões, do que o cenário base. No preço mínimo da caixa de manutenção de

selexipague (ou seja, PMVG sem impostos), o impacto orçamentário em 5 anos (R\$ 18 milhões) seria 74% menor do que o cenário base, evidenciando que caso selexipague contasse com a mesma isenção tributária de iloprosta, haveria uma eficiência de R\$ 50 milhões em 5 anos ao SUS na incorporação de selexipague.

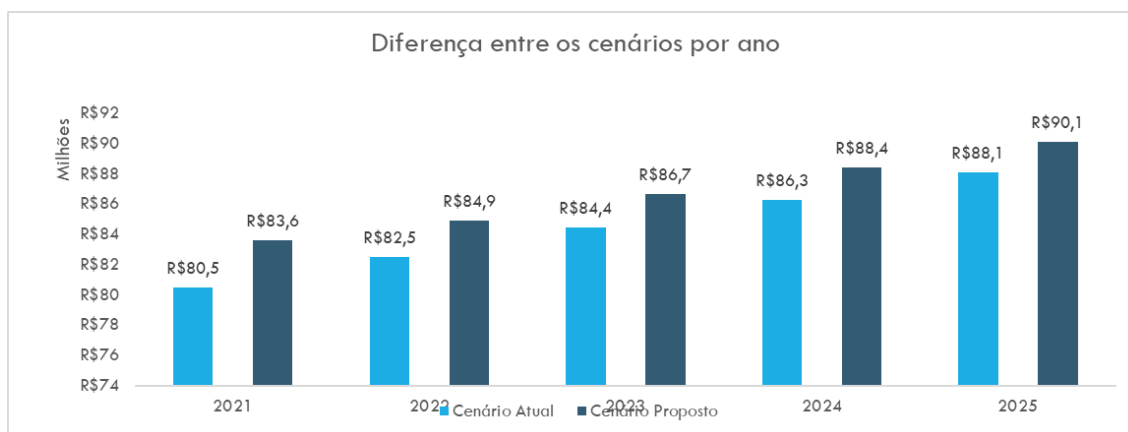
1.19 Análise alternativa de impacto orçamentário

Para a análise padrão do modelo, utilizamos os preços PMVG 18% (07/20) de selexipague. Tendo em vista que iloprosta apresenta isenção de PIS/COFINS e ICMS conduzimos uma análise utilizando os preços de selexipague em um possível cenário de PMVG sem impostos (07/20) para avaliar o impacto dos impostos no resultado do modelo. Foram utilizados os preços de R\$5.740,86 para caixa de manutenção (60 comprimidos) e de R\$ 13.395,22 para a caixa de titulação (140 comprimidos). 140 comprimidos (1 caixa de titulação) seguiram, conforme proposta para incorporação, sem custos ao SUS, relativos ao primeiro mês de tratamento do paciente. O resultado de impacto orçamentário está apresentado na Tabela 38 e Figura 49.

Tabela 38. Resultado de impacto orçamentário – cenário sem impostos.

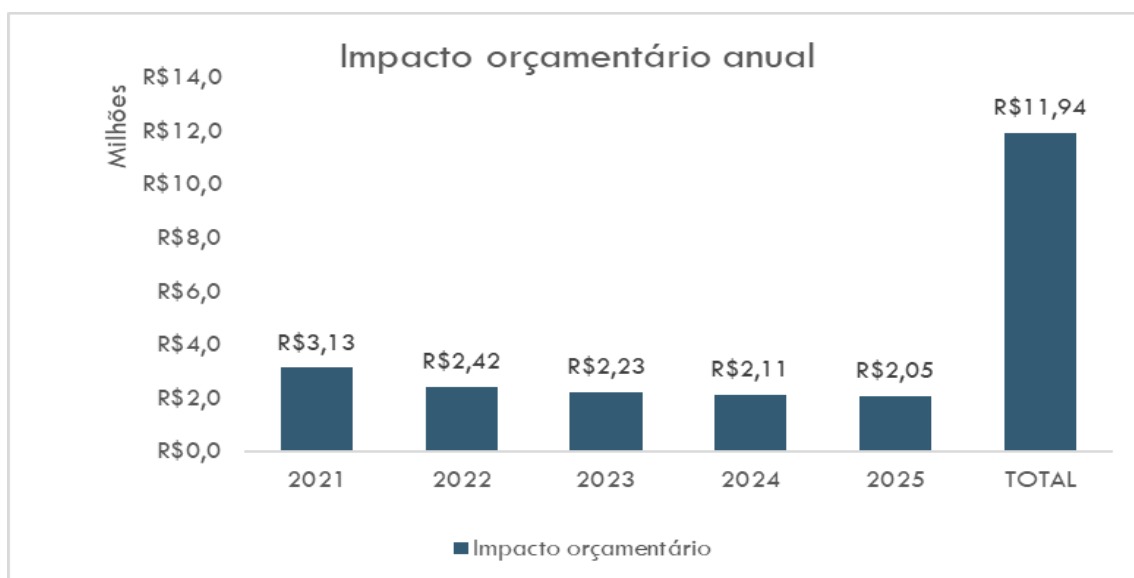
Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2021	R\$80.491.579	R\$83.621.566	R\$3.129.987
2022	R\$82.503.844	R\$84.926.217	R\$2.422.373
2023	R\$84.436.767	R\$86.664.572	R\$2.227.805
2024	R\$86.293.476	R\$88.403.404	R\$2.109.928
2025	R\$88.074.712	R\$90.127.626	R\$2.052.914
TOTAL	R\$421.800.378	R\$433.743.384	R\$11.943.006

Figura 49. Custos totais por ano – Impacto orçamentário cenário sem impostos



A incorporação do selexipague ao SUS, geraria um impacto incremental de R\$ 3,1 milhões no primeiro ano de incorporação, totalizando incremento de R\$ 11,9 milhões em 5 anos como visto na Figura 50.

Figura 50. Impacto orçamentário anual e total – cenário sem impostos

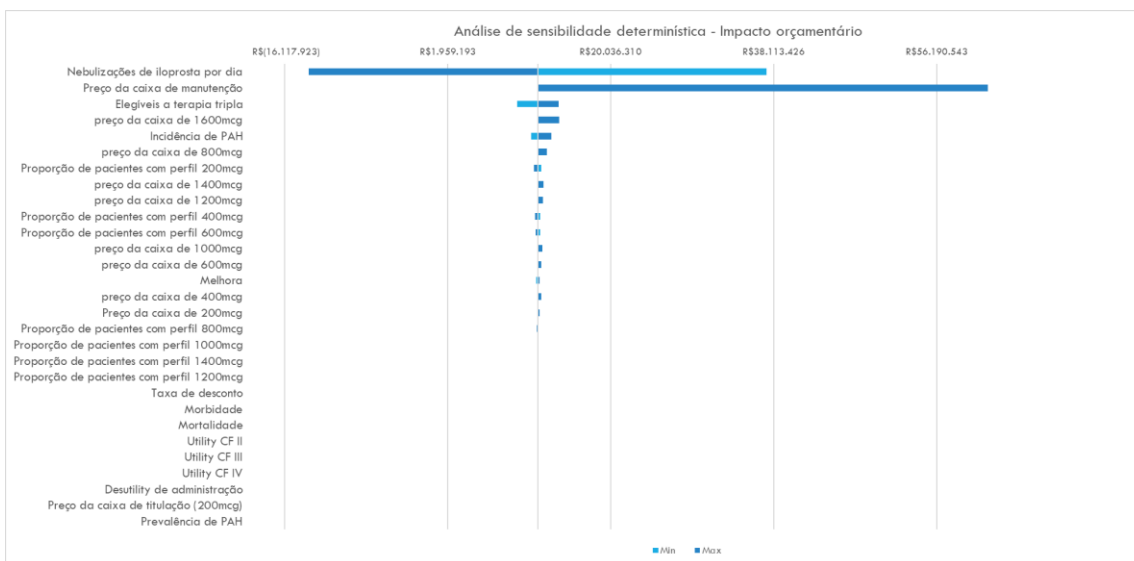


Neste cenário, também se avaliaram as incertezas do modelo, em análise de sensibilidade determinística, com variação dos mesmos parâmetros do caso base e os parâmetros que mais afetam os resultados são apresentados na Tabela 39 e Figura 51.

Tabela 39. Parâmetros variados na ASD – IO considerando isenção de impostos

Parâmetros	Min	Max
Nebulizações de iloprostá por dia	R\$37.317.615,46	-R\$13.431.602,46
Preço da caixa de manutenção	R\$11.943.006,25	R\$61.889.715,89
Elegíveis a terapia tripla	R\$9.629.834,71	R\$14.256.178,29
preço da caixa de 1600mcg	R\$11.943.006,49	R\$14.326.978,63
Incidência de PAH	R\$11.192.844,26	R\$13.443.330,97

Figura 51. Gráfico tornado – Impacto orçamentário cenário sem impostos



Neste cenário, com o número máximo de nebulizações de iloprostá, o resultado do impacto orçamentário é negativo, ou seja, gera economia de recursos de R\$ 13,4 milhões em 5 anos.

A Figura 52 e a Figura 53 apresentam o impacto dos impostos na análise de impacto orçamentário. Foi comparado o cenário de PMVG 18% de selexipague e PMVG sem impostos. Entre ambos os cenários, os impostos perfazem uma diferença no resultado do impacto orçamentário, em 5 anos, de R\$ 56 milhões.

Figura 52. Impacto orçamentário anual – impacto dos impostos

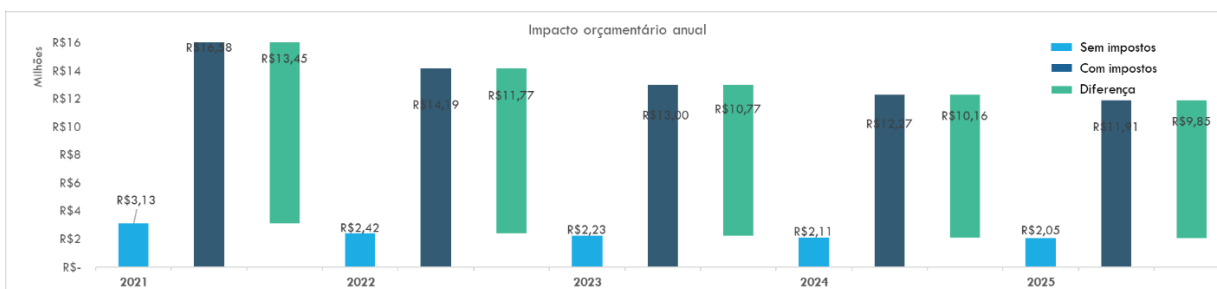
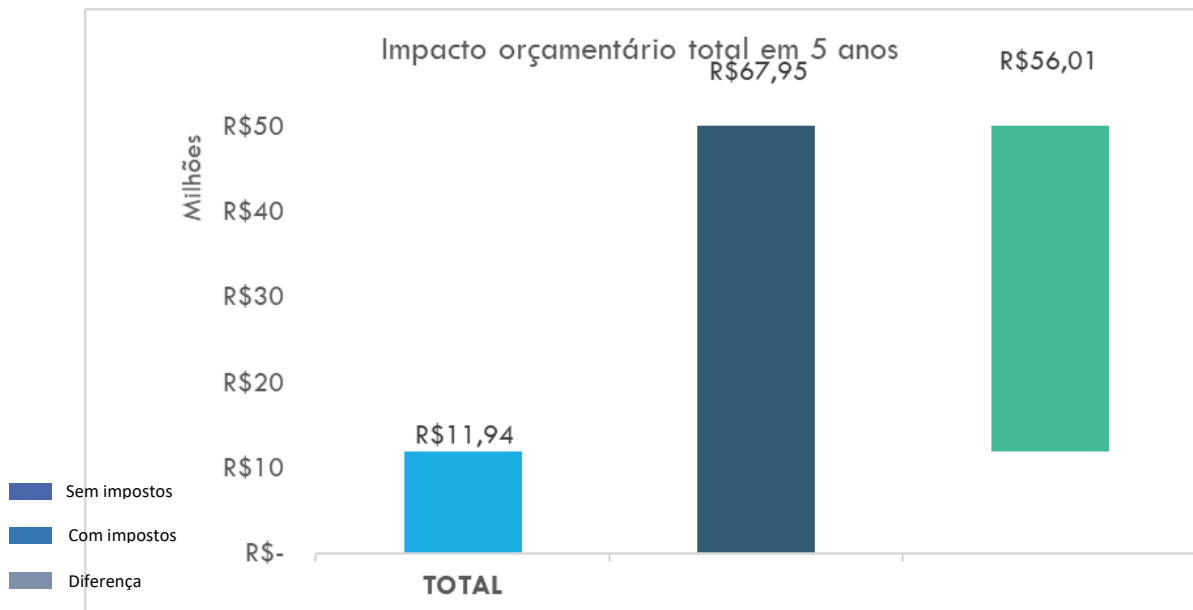


Figura 53. Impacto orçamentário em 5 anos – impacto dos impostos



RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Drug Expert Committee* (CADTH), do Canadá, recomenda que o selexipague seja reembolsado para o tratamento em longo prazo da HAP, HAPH, HAP associada a distúrbios do tecido conjuntivo e HAP associado a cardiopatia congênita, em pacientes adultos com CF II a III da OMS para retardar a progressão da doença, se houver controle inadequado com terapia de primeira e segunda linha (111).

Em 2018, o SMC, da Escócia, sob o processo de avaliação de medicamentos órfãos, recomenda selexipague como terapia combinada em uma subpopulação de pacientes com HAP, especificamente aqueles com CF III da OMS, insuficientemente controlados com ERA + PDE5i, que seriam considerados para tratamento com iloprostá inalatório (83).

O *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, emitiu em 2017 um parecer positivo recomendando a inclusão de selexipague na lista de medicamentos aprovados para uso hospitalar no tratamento da HAP com CF III da OMS apenas em terapia tripla com ERA e PDE5i, em pacientes insuficientemente controlados pela combinação desses dois agentes (112).

O *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA), da Alemanha, recomenda selexipague para o tratamento em longo prazo de pacientes adultos com HAP nas CF II - III da OMS, como tratamento combinado em pacientes cuja doença é insuficientemente controlada com um ERA e/ou um PDE5i, ou como monoterapia em pacientes que não são elegíveis para esses tratamentos (113).

Em 2019, selexipague foi comissionado pelo *National Health Service* (NHS) da Inglaterra como uma terapia de terceira linha para pacientes em CF III em combinação com um ERA e inibidor de PDE5I, após falha de resposta ou resposta subótima à terapia com um ERA e inibidor de PDE5I (114).

Finalmente, em agosto de 2020, o PBAC da Austrália recomendou o reembolso de selexipague para o tratamento de pacientes com HAP em CF III ou IV em terapia tripla, mediante combinação com um ERA e um PDE5I (115).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os critérios e parâmetros definidos para a incorporação de tecnologias pela CONITEC, as evidências apresentadas nesse dossiê demonstram que os resultados clínicos de selexipague são robustos o suficiente para recomendar seu

uso como monoterapia ou terapia combinada sequencial no tratamento de pacientes com HAP no Sistema Único de Saúde (50).

Diante da necessidade médica não atendida existente na HAP, principalmente no que tange à utilização de medicamentos na via da PGI₂, a disponibilização de uma alternativa terapêutica se faz necessária (78). Selexipague é uma nova opção terapêutica que reduz significativamente o risco de eventos de M/M em 40% em comparação com placebo e em comparação a ERAs e PDE5i em mono, dupla ou tripla terapia ($p < 0,001$). O efeito do tratamento foi estabelecido precocemente e foi mantido ao longo da duração do estudo. É um medicamento de administração oral, proporcionando maior facilidade de administração, além de comodidade posológica (administração 2x ao dia), o que pode refletir na maior qualidade de vida dos pacientes, satisfazendo a necessidade existente no cenário atual (50).

Além dos benefícios clínicos comprovados proporcionados aos pacientes com HAP, a análise econômica apresentada demonstra que, por se tratar de uma doença rara, o impacto orçamentário de selexipague é gerenciável e representa uma escolha racional para o sistema de saúde.

Dessa forma, os dados demonstrados neste documento evidenciam que a incorporação do selexipague para o tratamento da HAP é eficaz, conveniente e segura para os pacientes que o utilizam, além de ter um perfil econômico favorável para o sistema de saúde, especialmente na comparação de mesma condição tributária entre selexipague e iloprost. Atualmente cinco agências de ATS no mundo emitiram pareceres positivos para reembolso total de selexipague, o que endossa seus benefícios supracitados. A inclusão deste medicamento como opção de tratamento no SUS estará alinhada ao compromisso do Ministério da Saúde em fomentar o acesso dos pacientes com doenças raras a tecnologias em saúde, conforme explicitado na Política Nacional de Doenças Raras (4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(3):413–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.002>
2. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther* [Internet]. 2020;6(1):9–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>
3. Rose-Jones LJ, Mclaughlin V V. Pulmonary hypertension: types and treatments. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(1):73–9.
4. Saúde M da. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Minist da Saude Dep Atenção Espec e Temática Coord [Internet]. 2014;41. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Diretrizes_Atencao-DoencasRaras.pdf
5. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Gregory Elliott C, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries. *Chest* [Internet]. 2011;139(1):128–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0075>
6. Alves Jr JL, Gavilanes F, Jardim C, Fernandes CJC dos S, Morinaga LTK, Dias B, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in the Southern Hemisphere. *Chest*. 2015 Feb;147(2):495–501.
7. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596–603.
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
9. Jang AY, Chung WJ. Current status of pulmonary arterial hypertension in Korea. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):696–707.
10. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;186(8):790–6.
11. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004 Sep;351(14):1425–36.
12. Pulido T, Zayas N, de Mendieta MA, Plascencia K, Escobar J. Medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev*. 2016;21(3):273–83.
13. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004;43(12 SUPPL.):S48–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.010>
14. Parikh V, Bhardwaj A, Nair A. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 14):S1767–81.
15. Christiansen D, Porter S, Hurlburt L, Weiss A, Granton J, Wentlandt K. Pulmonary Arterial Hypertension: A Palliative Medicine Review of the Disease, Its Therapies,

- and Drug Interactions. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020;59(4):932–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.023>
16. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidel. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001;38(7):2101–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01683-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01683-7)
 17. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1):7S-10S.
 18. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–9.
 19. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest* [Internet]. 2012;142(2):448–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1460>
 20. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54.
 21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
 22. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
 23. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175–81.
 24. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
 25. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* [Internet]. 2010;137(2):376–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1140>
 26. Howard LS, Ferrari P, Mehta S. Physicians' and patients' expectations of therapies for pulmonary arterial hypertension: Where do they meet? *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):458–68.
 27. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfstenius H, Fischer A, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):535–42.
 28. FDA. The voice of the patient: pulmonary arterial hypertension. 2014.

29. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res.* 2005;6:1–10.
30. Fernandes CJCS, Martins BCS, Jardim CVP, Ciconelli RM, Morinaga LK, Breda AP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1).
31. Mathai SC, Suber T, Khair RM, Kolb TM, Damico RL, Hassoun PM. Health-related quality of life and survival in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):31–9.
32. Blok IM, van Riel ACMJ, Schuurung MJ, Duffels MG, Vis JC, van Dijk APJ, et al. Decrease in quality of life predicts mortality in adult patients with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Netherlands Hear J.* 2015;23(5):278–84.
33. Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med.* 2010;104(6):902–10.
34. Dufour R, Pruett J, Hu N, Lickert C, Stemkowski S, Tsang Y, et al. Healthcare resource utilization and costs for patients with pulmonary arterial hypertension: real-world documentation of functional class. *J Med Econ [Internet].* 2017;20(11):1178–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1363049>
35. Kirson NY, Birnbaum HG, Ivanova JI, Waldman T, Joish V, Williamson T. Excess costs associated with patients with pulmonary arterial hypertension in a US privately insured population. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011 Sep;9(5):293–303.
36. Lacey M, Hunsche E, Buzinec P, Drake W, Nagao M, Régulier E. Hospitalization Costs Related To Pulmonary Hypertension (Ph) Among Medicare Advantage Or Commercially Insured Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (Pah) In The United States. *Value Heal [Internet].* 2013;16(3):A233. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.03.1184>
37. Burkner J, Hunsche E, Ragulie E, Nagal M. Characterizing Pulmonary Hypertension-Related Hospitalization Costs Among Medicare Advantage or Commercially Insured Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Retrospective Database Study. *Am J Manag Care.* 2015;(3 Suppl):47–58.
38. Burger CD, Ghandour M, Menon DP, Helmi H, Benza RL. Early intervention in the management of pulmonary arterial hypertension: Clinical and economic outcomes. *Clin Outcomes Res.* 2017;9:731–9.
39. Burger CD, Ozbay AB, Lazarus HM, Riehle E, Montejano LB, Lenhart G, et al. Treatment patterns and associated health care costs before and after treatment initiation among pulmonary arterial hypertension patients in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(8):834–42.
40. Whicher D, Philbin S, Aronson N. An overview of the impact of rare disease characteristics on research methodology. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–12.
41. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet].* 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01908-2018>

42. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996 Feb;334(5):296–301.
43. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394–403.
44. Macchia A, Marchioli R, Marfisi RM, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: A clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007;153(6):1037–47.
45. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013;143(2):315–23.
46. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1192–201.
47. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126(3):349–56.
48. McLaughlin V V., Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 SUPPL.).
49. McLaughlin V V., Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2009;54(1 SUPPL. 1):S97–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.007>
50. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522–33.
51. McLaughlin V V., Hoeper MM, Channick RN, Chin KM, Delcroix M, Gaine S, et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):752–63.
52. McLaughlin V V., Channick R, De Marco T, Farber HW, Gaine S, Galié N, et al. Results of an Expert Consensus Survey on the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With Oral Prostacyclin Pathway Agents. *Chest.* 2020;157(4):955–65.
53. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119.
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão Arterial Pulmonar. 2014.
55. BRASIL. ANVISA - Consulta a Medicamentos. 2009.
56. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Uptravi (selexipague) [Bula de remédio]. 2019. p. 16.
57. Bayer S.A. Ventavis (Iloprosta) [Bula de remédio]. 2018. p. 22.

58. Pfizer. Viagra (citrato de sildenafil) [Bula de remédio]. 2019. p. 19.
59. Glaxosmithkline. Volibris (ambrisentana) [Bula de remédio]. 2020. p. 15.
60. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bosentana [Bula de remédio]. 2020. p. 32.
61. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322–9.
62. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28(4):691–4.
63. McLaughlin V V., Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, 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.
64. Del Pozo R, Blanco I, Hernández-González I, López-Meseguer M, López-Reyes R, Lázaro-Salvador M, et al. Real-life experience of inhaled iloprost for patients with pulmonary arterial hypertension: Insights from the Spanish REHAP registry. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;275:158–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.012>
65. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148–57.
66. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, Layton G, Konourina I, Zhang M, et al. STARTS-2: Long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2014;129(19):1914–23.
67. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest* [Internet]. 2011;140(5):1274–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0969>
68. Kingman M, Ruggiero R, Torres F. Ambrisentan, an endothelin receptor type A-selective endothelin receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(11):1847–58.
69. Galiè N, Olschewski H, Ronald JO, Torres F, Frost A, A. GH, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2008 Jun;117(23):3010–9.
70. Chin KM, Bartolome S, Miller K, Blair C, Gillies H, Torres F. Does treatment response to ambrisentan vary by pulmonary arterial hypertension severity? Implications for clinicians and for the design of future clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2014;68(5):568–77.
71. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoepfer MM, McLaughlin V V., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834–44.
72. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo- controlled study. 2001;358:1119–23.
73. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar;346(12):896–903.

74. Galiè N, Rubin L, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093–100.
75. Simonneau G, Galiè N, Jansa P, Meyer GMB, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol [Internet]*. 2014;172(2):332–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.179>
76. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J [Internet]*. 2019;53(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
77. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest [Internet]*. 2019;155(3):565–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>
78. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013;168(2):871–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
79. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Iloprost, Aerosolized by Three Different Devices, in Severe Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2003;124(4):1294–304.
80. Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1079–88.
81. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Fibrillation Patients : An Update Using 2013 – 2014 Data. *J Manag care Spec Pharm [Internet]*. 2017;23(9):958–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854077>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5747360>
82. Daniels C, Studer S, Ragahgi F, McConnell J. Characterization Of Patients Enrolled In RESPIRE, The Registry To Prospectively Evaluate Use Of Ventavis In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A5384.
83. Scottish Medicines Consortium. Selexipag (Upravi®) is accepted for restricted use within NHS Scotland. 2018. p. 12.
84. Morrison K, Studer R, Ernst R, Haag F, Kauser K, Clozel M. Differential effects of selexipag and prostacyclin analogs in rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(3):547–55.
85. Nilius SM, Hasse A, Kuger P, Schrör K, Meyer-Kirchrath J. Agonist-induced long-term desensitization of the human prostacyclin receptor. *FEBS Lett*. 2000;484(3):211–6.
86. U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Designations and Approvals. 2010.

87. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>
88. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(1):37–47.
89. Beghetti M, Channick RN, Chin KM, Di Scala L, Gaine S, Ghofrani HA, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(3):352–9.
90. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, Benza RL, Di Scala L, Gaine S, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: Insights from the GRIPHON study. *J Hear Lung Transplant*. 2020;39(4):300–9.
91. Badiani B, Messori A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2016 Jan;25(1):46–52.
92. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* [Internet]. 2017;151(1):90–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1461>
93. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv* [Internet]. 2018;25(1):1898–909. Available from: <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523257>
94. Barnes H, HI Y, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2019;(5).
95. Galie N, Gaine S, Channick R, Ghofrani HA, Hoeper M, Lang I, et al. 3016 Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the GRIPHON study and its open-label extension. *Eur Heart J*. 2018;39(Issue suppl_1).
96. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, et al. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874–80.
97. Picken, Fragkos, Eddama, Coghlan, Clapp. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(4):481.
98. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–11.
99. Chakinala MM, Hemnes AR, Highland K, Kim NH, Farber HW, Chin K, et al. Upravi® (SelexiPag): tHe usErs dRug rEgistry (SPHERE): A US-Based,

- Prospective Drug Registry of Selexipag in Clinical Practice. Am Thorac Soc 2017 Int Conf. 2017;
100. Farber HW, Chakinala MM, Highland KB, McLaughlin VV, Kim NH, Hemnes AR, et al. Risk Assessment at Baseline and One Year in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Data from the First 250 Patients Enrolled in SPHERE (Upravi® [SelexiPag]: tHe UsErs dRug registry) . 2019;A2503–A2503.
 101. BRASIL. Datasus - Tabnet SIA/SUS [Internet]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>
 102. BRASIL. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde. 2014;
 103. CMED. Listas de preços de medicamentos. 2020.
 104. BRASIL. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2019.
 105. Ministério da Economia. Painel de Preços. 2020.
 106. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): A measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. Qual Life Res. 2006;15(1):103–15.
 107. McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) for use in cost utility analyses. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:1–8.
 108. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. 2014;
 109. IBGE. Estimativas da População. 2018.
 110. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: A contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. Eur Respir Rev. 2012;21(123):8–18.
 111. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Selexipag. 2016. p. 6.
 112. Haute Autorité de Santé. UPTRAVI (selexipag), antithrombotic. 2017. p. 25.
 113. Bundesausschuss G. Beschluss -des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Selexipag. 2016.
 114. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Selexipag for treating pulmonary arterial hypertension (adults). 2019. p. 29.
 115. PBAC. JULY 2020 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS [Internet]. 2020. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>
 116. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2019;9(1).
 117. Tanabe N, Ikeda S, Tahara N, Fukuda K, Hatano M, Ito H, et al. Efficacy and

- safety of an orally administered selective prostacyclin receptor agonist, selexipag, in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2017;81(9):1360–7.
118. Berlier C, Schwarz EI, Saxer S, Lichtblau M, Ulrich S. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis. *Lung* [Internet]. 2019;197(3):353–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00222-7>
 119. Highland KB, Hull M, Pruett J, Elliott C, Tsang Y, Drake W. Baseline history of patients using selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1–11.
 120. Hemnes A, Farber H, Kim N, Chin KM, Chakinala MM, Highland KB, Zhao C, Keating M, Hartline B 7 and McLaughlin V. Transitions from inhaled, intravenous, subcutaneous, or oral prostacyclin pathway agents to selexipag: Interim data from the SPHERE registry (SelexiPag: tHe usErs dRug rEgistry). *Am Thorac Soc Int Conf*. 2018;12862.
 121. McLaughlin V, Kim N, Hemnes A, Highland K, Chin K, Farber H, et al. Selexipag dosing and titration in the first 500 patients enrolled in SPHERE (SelexiPag: tHe UsErs dRug rEgistry). *Eur Soc Cardiol Congr*. 2019;
 122. Chin KM, Rubin LJ, Channick R, Di Scala L, Gaine S, Galiè N, et al. Association of N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide and Long-Term Outcome in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Insights from the Phase III GRIPHON Study. *Circulation*. 2019;139(21):2440–50.

APÊNDICE 1

Tabela 40. Estudos excluídos.

Autor, ano	Motivo de exclusão
Barnikel, 2019 (116)	Pacientes de HAP e de CTEPH
Tanabe, 2017 (117)	EC não randomizado de fase 2, de braço único
Berlier 2019 (118)	Pacientes de HAP e de CTEPH
Highland, 2019 (119)	Desfecho não está de acordo com a PICO
Jiménez, 2018 (98)	MCDAs
Hemnes, 2018 (120)	<i>Abstract</i> de conferência
Galie, 2018 (95)	<i>Abstract</i> de conferência
Simonneau, 2012 (96)	Estudo de fase II.
Farber, 2019 (100)	<i>Abstract</i> de conferência
McLaughlin, 2019 (121)	<i>Abstract</i> de conferência
Chin, 2019 (122)	Desfecho não está de acordo com a PICO

APÊNDICE 2

Tabela 41. Escore AMSTAR 2 das revisões sistemáticas incluídas.

Autor, ano	Item																Nº de Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Badiani, 2016 (91)	S	N	N	S	NR	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	S	5
Jain, 2017 (92)	S	S	S	S	NR	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	13
Wang, 2018 (93)	S	N	S	S	NR	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	7
Barnes, 2019 (94)	S	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	13
Picken, 2019 (4)	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	14

N: não; S: sim; NR: não reportado;

Tabela 42. Checklist do AMSTAR 2.

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Tabela 43. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os critérios GRADE – GRIPHON.

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação da certeza					Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Selexipague	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Composto de morte ou complicação relacionada à HAP até o final do período de tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	155/574 (27.0%)	242/582 (41.6%)	HR 0.60 (0.46 para 0.78)	140 menos por 1,000 (de 197 menos para 73 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Óbito por HAP ou hospitalização por agravamento da HAP até o final do período de tratamento												
1	ensaios clínicos randomizados	Grave ²	não grave	não grave	não grave	nenhum	102/574 (17.8%)	137/582 (23.5%)	HR 0.70 (0.54 para 0.91)	64 menos por 1,000 (de 100 menos para 19 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Óbito por HAP até o final do estudo												
1	ensaios clínicos randomizados	Grave ²	não grave	não grave	Grave ³	nenhum	70/574 (12.2%)	83/582 (14.3%)	HR 0.86 (0.63 para 1.18)	19 menos por 1,000 (de 50 menos para 23 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Pacientes com ≥1 evento adverso - n (%)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	559/577 (96.9%)	565/575 (98.3%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Pacientes com ≥1 evento adverso grave - n (%)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ¹	não grave	não grave	não grave	nenhum	272/577 (47.1%)	252/575 (43.8%)	não estimável		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

1: Avaliação de risco de viés pela ferramenta de RoB da Cochrane identificou um baixo risco de viés. 2: a mortalidade é difícil de avaliar porque o desfecho primário levou a vieses nas taxas de mortalidade até o fim do tratamento devido à censura informativa. Isso ocorre devido à natureza composta do desfecho de M/M, à opção de descontinuar o selexipague em pacientes após o primeiro evento do desfecho primário e à possibilidade de pacientes tratados com placebo começarem o tratamento com selexipague após o primeiro evento. A observação do paciente é "censurada" quando o acompanhamento é interrompido de acordo com a definição do protocolo, que no caso da GRIPHON poderia ser um evento de morbidade não fatal. Como o risco para esses pacientes provavelmente aumenta, a censura é denominada "informativa" para o resultado (ou seja, pacientes com maior risco de morte têm maior probabilidade de serem censurados). Uma vez que ocorreram mais eventos de morbidade no grupo placebo, mais pacientes com alto risco foram excluídos do acompanhamento no grupo placebo do que no grupo selexipague. Isso levou a um acompanhamento mais curto no grupo placebo e à exclusão de vários pacientes de alto risco da análise. 3: Intervalo de confiança de 95% amplo

Figura 54. *Risk of Bias* da Cochrane.

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
GRIPHON	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>

ANEXO 1

Tabela 44. Estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de de Jain et al. 2017.

First Author/Year (Trial Name)	Study Design	Study Location	Study Period	Timing of Outcome Assessment of Functional Status/ Morbidity/ Mortality	Intervention (n)	Comparator (n)	PAH- Specific Concomitant Therapy	Outcomes Assessed					
								CW	Hosp	Mortality	FC	6MWD	
ERA vs placebo													
McLaughlin ²⁸ /2015 (COMPASS-2)	MC, DB, PC	USA, Europe, Brazil, Saudi Arabia	2006-2012	16 wk/165 wk	Bosentan (n = 175)	Placebo (n = 159)	Sildenafil	✓	✓	✓	✓	✓	
Galie ²⁹ /2008 (EARLY)	MC, DB, PC	USA, Europe, Brazil	NR	26 wk/26 wk	Bosentan (n = 93)	Placebo (n = 92)	Sildenafil	✓	✓	✓	✓	✓	
Humbert ³⁰ /2004 (BREATHE-2)	MC, DB, PC	USA, Europe	NR	16 wk/16 wk	Bosentan (n = 22)	Placebo (n = 11)	Epoprostenol	-	-	✓	✓	-	
Rubin ³¹ /2002 (BREATHE-1)	MC, DB, PC	USA, Mexico, Europe, Israel, Australia	NR	16 wk/28 wk	Bosentan (n = 144)	Placebo (n = 69)	None	✓	✓	✓	✓	✓	
Channick ³² /2001	MC, DB, PC	USA, France	NR	12 wk/12 wk	Bosentan (n = 21)	Placebo (n = 11)	None	✓	-	✓	✓	✓	
Galie ³³ /2008 (ARIES 1)	MC, DB, PC	USA, Australia, South America, Europe, Mexico	2003-2006	12 wk/12 wk	Ambrisentan (n = 67)	Placebo (n = 67)	None	✓	✓	✓	✓	✓	
Galie ³³ /2008 (ARIES 2)	MC, DB, PC	Europe, Israel, South America	2003-2006	12 wk/12 wk	Ambrisentan (n = 63)	Placebo (n = 65)	None	✓	✓	✓	✓	✓	
Pulido ³⁴ /2013 (SERAPHIN)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Asia, South America, Australia	2008-2012	26 wk/115 wk	Macitentan (n = 242)	Placebo (n = 250)	PDE5i PO or inhaled PCA	✓	✓	✓	✓	✓	
PDE5i vs Placebo													
Galie ³⁵ /2009 (PHIRST)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Japan	2005-2007	16 wk/16 wk	Tadalafil (n = 79)	Placebo (n = 82)	Bosentan	✓	✓	✓	✓	✓	

First Author/Year (Trial Name)	Study Design	Study Location	Study Period	Timing of Outcome Assessment of Functional Status/ Morbidity/ Mortality	Intervention (n)	Comparator (n)	PAH- Specific Concomitant Therapy	Outcomes Assessed				
								CW	Hosp	Mortality	FC	6MWD
Galie ³⁶ /2005 (SUPER)	MC, DB, PC	USA, Mexico, South America, Europe, Asia, South Africa, Australia	2002-2003	12 wk/12 wk	Sildenafil (n = 69)	Placebo (n = 70)	None	✓	✓	✓	✓	✓
Zhuang ³⁷ /2014	Single center, DB, PC	China	2011-2013	16 wk/16 wk	Tadalafil (n = 60)	Placebo (n = 64)	Ambrisentan	✓	✓	✓	✓	✓
Simonneau ³⁸ /2008 (PACES)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Israel	2003-2006	16 wk/16 wk	Sildenafil (n = 134)	Placebo (n = 133)	Epoprostenol	✓	✓	✓	-	✓
ERA vs PDE5i												
Galie ⁵⁷ /2015 (AMBITION)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Japan, Australia	2010-2014	24 wk/74 wk	Ambrisentan (n = 126)	Tadalafil (n = 121)	None	✓	✓	✓	✓	✓
Wilkins ⁵⁶ /2005 (SERAPH)	Single center, DB, PC	UK	2002-2003	16 wk/16 wk	Sildenafil (n = 14)	Bosentan (n = 12)	None	-	-	✓	-	✓
ERA + PDE5i vs PDE5i												
Galie ⁵⁷ /2015 (AMBITION)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Japan, Australia	2010-2014	24 wk/74 wk	Ambrisentan (n = 253)	Placebo (n = 121)	Tadalafil	✓	✓	✓	✓	✓
ERA + PDE5i vs ERA												
Galie ⁵⁷ /2015 (AMBITION)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, Japan, Australia	2010-2014	24 wk/74 wk	Tadalafil (n = 253)	Placebo (n = 126)	Ambrisentan	✓	✓	✓	✓	✓
PO or INH PCA vs placebo												
Jing ³⁹ /2013 (FREEDOM-M)	MC, DB, PC	USA, Canada, Europe, China, India, Mexico	2006-2011	12 wk/12 wk	Treprostinil PO (n = 233)	Placebo (n = 116)	None	✓	✓	✓	-	-

First Author/Year (Trial Name)	Study Design	Study Location	Study Period	Timing of Outcome Assessment of Functional Status/ Morbidity/ Mortality	Intervention (n)	Comparator (n)	PAH- Specific Concomitant Therapy	Outcomes Assessed				
								CW	Hosp	Mortality	FC	6MWD
Tapson ⁴⁰ /2013 (FREEDOM-C2)	MC, DB, PC	USA, Europe, China, Australia	2009-2011	16 wk/16 wk	Treprostinil PO (n = 157)	Placebo (n = 153)	ERA PDE5i	✓	✓	✓	-	-
Tapson ⁴¹ /2012 (FREEDOM-C)	MC, DB, PC	USA, China, Australia	2005-2008	16 wk/16 wk	Treprostinil PO (n = 174)	Placebo (n = 176)	ERA PDE5i	✓	-	✓	✓	✓
McLaughlin ⁴² /2010 (TRIUMPH-1)	MC, DB, PC	USA, Europe	2005-2007	12 wk/12 wk	Treprostinil INH (n = 115)	Placebo (n = 120)	ERA PDE5i	✓	✓	✓	-	✓
Olschewski ⁴³ /2002 (AIR)	MC, DB, PC	USA, Europe	1998-2001	12 wk/12 wk	Iloprost INH (n = 51)	Placebo (n = 51)	None	-	-	✓	✓	-
McLaughlin ⁴⁴ /2006 (STEP)	MC, DB, PC	USA	2004	12 wk/12 wk	Iloprost INH (n = 34)	Placebo (n = 33)	Bosentan	✓	✓	✓	✓	✓
Hooper ⁴⁵ /2006 (COMBI)	MC, OL, PC	Germany	2004	12 wk/12 wk	Iloprost INH (n = 19)	Placebo (n = 21)	Bosentan	✓	✓	✓	-	✓
IV or SC PCA vs placebo												
Hiremath ⁴⁶ /2010 (TRUST-1)	MC, DB, PC	India	2005	12 wk/12 wk	Treprostinil IV (n = 30)	Placebo (n = 14)	None	-	-	✓	✓	✓
McLaughlin ⁴⁷ /2003	MC, DB, PC	USA	NR	8 wk/8 wk	Treprostinil SC (n = 17)	Placebo (n = 9)	None	-	-	✓	-	✓
Simonneau ⁴⁸ /2002	MC, DB, PC	USA, Canada, Mexico, Europe, Israel, Australia	1998-1999	12 wk/12 wk	Treprostinil SC (n = 233)	Placebo (n = 236)	None	-	-	✓	-	✓
Badesch ⁴⁹ /2000	MC, OL	USA, Canada	NR	12 wk/12 wk	Epoprostenol IV (n = 56)	Conventional therapy (n = 55)	None	-	-	✓	✓	✓
Barst ⁵⁰ /1996	MC, OL	USA	NR	12 wk/12 wk	Epoprostenol IV (n = 41)	Conventional therapy (n = 40)	None	-	-	✓	✓	✓
Rubin ⁵¹ /1990	MC, OL	USA	NR	8 wk/8 wk	Epoprostenol IV (n = 11)	Conventional therapy (n = 12)	None	-	-	✓	✓	✓

First Author/Year (Trial Name)	Study Design	Study Location	Study Period	Timing of Outcome Assessment of Functional Status/ Morbidity/ Mortality	Intervention (n)	Comparator (n)	PAH- Specific Concomitant Therapy	Outcomes Assessed					
								CW	Hosp	Mortality	FC	6MWD	
Riociguat vs placebo													
Ghofrani ⁵² /2013 (PATENT-1)	MC, DB, PC	USA, Canada, Mexico, Asia Europe, South America, Australia	2008-2012	12 wk/12 wk	Riociguat (n = 254)	Placebo (n = 126)	ERA, PO, INH, or SC PCA	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Galie ⁵³ /2015 (PATENT-PLUS)	MC, DB, PC	Europe	2010-2012	12 wk/12 wk	Riociguat (n = 12)	Placebo (n = 6)	Sildenafil	-	-	✓	✓	✓	✓
Selexipag vs placebo													
Sitbon ⁵⁴ /2015 (GRIPHON)	MC, DB, PC	North America, Europe, Asia, Latin America, Australia	2009-2013	26 wk/70 wk	Selexipag (n = 574)	Placebo (n = 582)	ERA, PDE5i, ERA + PDE5i	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Simonneau ⁵⁵ /2012	MC, DB, PC	Europe	2008-2009	17 wk/17 wk	Selexipag (n = 33)	Placebo (n = 10)	ERA, PDE5i, ERA + PDE5i	-	-	✓	✓	✓	✓

6MWD = 6-min walk distance; AIR = Aerosolized Iloprost Randomized; AMBITION = Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension; ARIES-1 and ARIES-2 = Ambrisentan in PAH - A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension; BREATHE-1 = Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH -1; BREATHE-2 = Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH - 2; COMBI = Combination Therapy of Bosentan and aerosolised Iloprost in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension; COMPASS-2 = Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil vs Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension; CW = clinical worsening; DB = double blind; EARLY = Efficacy and Safety of Oral Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension Class II; ERA = endothelin receptor antagonist; FC = functional class (World Health Organization or New York Heart Association); FREEDOM-C = Oral Treprostinil in Combination With an ERA and/or a PDE-5I for the Treatment of PAH; FREEDOM-C2 = Oral Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Receiving Background Endothelin Receptor Antagonist and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy; FREEDOM-M = Oral Treprostinil as Monotherapy for the Treatment of PAH; GRIPHON = Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension; Hosp = PAH-related hospitalization; INH = inhaled; MC = multicenter; NR = not reported; OL = open label; PACES = Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil; PATENT-1 = Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial 1; PATENT-PLUS = Evaluation of the Pharmacodynamic Effect of the Combination of Sildenafil and Riociguat on Blood Pressure and Other Safety Parameters; PC = placebo controlled; PCA = prostacyclin; PDE5i = phosphodiesterase-5 inhibitor; PHIRST = Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil; PO = orally; SB = single blind; SC = subcutaneous; SERAPH = Sildenafil vs Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension; SERAPHIN = Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome; STEP = Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension; SUPER = Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension; TRIUMPH-1 = Treprostinil sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension; TRIUMPH-1 = Treprostinil sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension; TRUST-1 = Treprostinil for Untreated Symptomatic PAH Trial; ✓ = yes; - = no.

Tabela 45. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de Wang et al 2018.

Author	Year	Blinding	Etiology	Study peroid	Female(%)	Study Arm			Control Arm		
						Age(yrs)	Treatment	Size(n)	Age(yrs)	Treatment	Size(n)
Channick	2001	double -blinded	IPAH, APAH	12 wks	87.5%	52.2±12.2	bosentan(ERAs)	21	47.4±14.0	placebo	11
Rubin	2002	double -blinded	IPAH , APAH	16 wks	78.9%	48.7±15.8	bosentan(ERAs)	144	47.2±16.2	placebo	69
Galie	2006	double -blinded	APAH	16 wks	61.1%	37.2±12.0	bosentan(ERAs)	37	44.2±8.5	placebo	17
Galie	2008	double -blinded	IPAH , APAH	12 wks	79.1%	51±15	ambrisentan(ERAs)	261	49.5±15	placebo	132
Galie	2008	double -blinded	IPAH , APAH , FPAH	24 wks	69.7%	45.2±17.9	bosentan(ERAs)	93	44.2±16.5	placebo	92
Pulido	2013	double -blinded	IPAH/FPAH , APAH	96 wks	76.1%	45±15.6	macitentan(ERAs)	492	46.7±17.03	placebo	250
Barst	2004	double -blinded	IPAH , APAH	12 wks	79.2%	44.5±13	sitaxsentan(ERAs)	118	48±14	placebo	60
Barst	2006	double -blinded	IPAH , APAH	18 wks	77.6%	56±13.5	sitaxsentan(ERAs)	123	53±15	placebo	62
						49±16	bosentan(ERAs)	60	-		
Sandoval	2012	double -blinded	IPAH , APAH	18 wks	83.7%	44±13	sitaxsentan(ERAs)	64	40±14	placebo	34
Rubin	2002	double -blinded	PPH , APAH	12 wks	87.5%	52.2±12.2	bosentan(ERAs)	21	47.4±14.0	placebo	11
Galie	2002	double -blinded	IPAH , APAH	12 wks	61.5%	45.8±16.3	berapost(PGI-2)	65	45.1±14.4	placebo	65
Barst	2003	double -blinded	IPAH , APAH	48 wks	85.3%	42±2	berapost(PGI-2)	60	42±2	placebo	56
Tapson	2012	double -blinded	IPAH/FPAH , APAH	16 wks	82.3%	-	treprostiniil(PGI-2)	174	-	placebo	176
Jing	2013	double -blinded	IPAH/FPAH , APAH	12 wks	74.2%	-	treprostiniil(PGI-2)	384	-	placebo	193
Tapson	2013	double -blinded	IPAH/FPAH , APAH	16 wks	77.7%	-	treprostiniil(PGI-2)	157	-	placebo	153
Barst	1996	double -blinded	PPH	12 wks	72.8%	40±3	epoprostenol(PGI-2)	41	40±2	placebo	40
Hiremath	2010	double -blinded	IPAH,APAH	12 wks	61.4%	-	treprostiniil(PGI-2)	30	-	placebo	14
Oudiz	2004	double -blinded	APAH	12 wks	90.0%	54±2	treprostiniil(PGI-2)	235	48±2	placebo	235
Badesch	2000	open-label	APAH	12 wks	86.5%	53.0±13.1	epoprostenol(PGI-2)	56	57.3±10.3	placebo	55
McLaughlin	2010	double -blinded	IPAH/FPAH , APAH	12 wks	81.3%	-	treprostiniil(PGI-2)	115	-	placebo	120
Rubin	1990	NS	IPAH	8 wks	69.6%	-	epoprostenol(PGI-2)	11	-	placebo	12
McLaughlin	2003	double -blinded	PPH	8 wks	-	37±17	treprostiniil(PGI-2)	17	37±17	placebo	9
Zhuang	2014	double -blinded	IPAH,APAH	16 wks	79.0%	-	ambrisentan+tadalafil (ERAs+PDE5)	60	-	ambrisentan+placebo	64
Jing	2011	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	82.8%	-	vardenafil(PDE-5i)	44	-	placebo	22
Galie	2009	double -blinded	IPAH, APAH	16wks	78.3%	53.5±15.5	tadalafil(PDE-5i)	323	55±15	placebo	82
Badesch	2007	double -blinded	APAH	12wks	83.3%	52±14.5	sildenafil(PDE-5i)	62	56±14	placebo	22
Galie	2005	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	75.6%	48.6±14.7	sildenafil(PDE-5i)	207	49±17	placebo	70
Iversen	2010	double -blinded	APAH	12wks	-	-	sildenafil+bosentan(ERAs+PDE5)	10	-	bosentan+placebo	10
Simonneau	2008	double -blinded	IPAH,APAH	16wks	79.8%	47.8±12.9	sildenafil+epoprostenol(PGI2+PDE5)	134	47.5±13.2	epoprostenol+placebo	131
McLaughlin	2006	double -blinded	IPAH, APAH	12wks	79.0%	51±14	iloprost+bosentan(ERAs+PGI2)	34	49±15	bosentan+placebo	33
Hooper	2006	open-label	IPAH	12wks	77.5%	48±14	iloprost+bosentan(ERAs+PGI2)	19	56±13	bosentan+placebo	21
Wilkins	2005	double -blinded	IPAH,APAH	16wks	80.8%	-	sildenafil(PDE-5i)	14	-	bosentan	12
Humbert	2004	double -blinded	IPAH,APAH	16 wks	69.7%	45±17	bosentan+epoprostenol(ERAs+PGI2)	22	47±19	epoprostenol+placebo	11
Galìè	2015	double -blinded	IPAH,APAH	24wks	77.6%	54.5±14.3	combination-ambrisentan+tadalafil (ERAs+PDE5)	253	53.9±14.7	ambrisentan+placebo	126
Galie	2015	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	66.7%	58±11	riociguat+sildenafil(sGCS+PDE5)	12	54.5±15.2	tadalafil+placebo	121
McLaughlin	2015	double -blinded	IPAH,APAH	16wks	75.7%	52.9±15.4	bosentan+sildenafil(ERAs+PDE5)	159	61±10	sildenafil+placebo	6
Shapiro	2012	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	79.4%	-	ambrisentan(ERAs)	261	54.7±15.7	sildenafil+placebo	175
Chin	2015	open-label	IPAH,APAH	7years	78.4%	-	treprostiniil(PGI-2)	20	-	placebo	132
										placebo	17

Rubin	2015	open-label	IPAH,APAH	36wks	79.5%	49.6±16	riociguat (sGSCs)	287	49±16	placebo	109
		double -blinded	IPAH,APAH	12wks		50.6±16.5	riociguat (sGSCs)	317	50.7±16.5	placebo	126
Rosenkranz	2015	double -blinded	APAH	12wks	54.7%	37±14.3	riociguat (sGSCs)	23	40±16	placebo	12
Ghofrani	2013	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	79.0%	50.6±16.8	riociguat (sGSCs)	317	51±17	placebo	126
Sitbon	2015	double -blinded	IPAH,APAH,HPAH	36mons	73.5%	48.2±15.19	selexipag (sPRAs)	574	47.9±15.55	placebo	582
Simonneau	2012	double -blinded	IPAH,APAH	17wks	81.4%	54.8±16.8	selexipag (sPRAs)	33	53.8±16.3	placebo	10
Webb	2015	double -blinded	IPAH,APAH	12wks	-	49 ± 14.6	sildenafil (PDE5i)	207	49 ± 17	placebo	70
Vizza	2017	double -blinded	IPAH/HPAH,APAH	12wks	-	55.2±15.1	sildenafil+bosentan (ERAs+PDE5)	50	56.9±14.1	bosentan+placebo	53

Tabela 46. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática do estudo de Picken et al 2019.

Estudo	Medicamento	VA	Duração estudo/ semanas	Dose média diária/ semanas [#]	Tipo de terapia	de	Terapia antes do estudo	Int.	Cont.	% NYHA Class III	% IPAH	% CTD	% Mulheres	Média de idade/ano	
Simonneau et al., 2002	Treprostnil	SC	12	0.83 #	M		30 dias com prostanoides	233	236	81	58	17	81	44.5	
McLaughlin et al., 2003	Treprostnil	SC	8	1.16 #	M		TS*	15	9	-	100	0	-	-	
Rubinfeld et al., 2007	Treprostnil	SC	8	2.87 #	M		Os pacientes devem estar recebendo epoprostenol por 3 meses	14	8	41	71	14	86	45,5	
Hiremath et al., 2010	Treprostnil	IV	12	4.77 #	M		TS*	30	14	95	95	5	61	32	
McLaughlin et al., 2010	Treprostnil	IN	12	1.40	C		Bosentana por 3 meses	115	120	98	56	35	81	54	
Tapson et al., 2012	Treprostnil	OR	16				(ERA e/ou PDE5i)	PDE5i e ou ERA por +3 meses em uma dose estável por 1 mês, sem prostanóides	174	176	74	65	28	82	51
Jing et al., 2013	Treprostnil	OR	12	1.16	M		TS*	233	116	66	73	19	73	39.4	
Tapson et al., 2013	Treprostnil	OR	16	1.05			(ERA e/ou PDE5i)	PDE5i e ou ERA por +3 meses em uma dose estável por 1 mês, sem prostanóides	157	153	73	66	31	78	54
Barst et al., 2003	Beraprost	OR	52	0.17	M		TS*	60	56	47.4	78	10	85.3	42	
McLaughlin et al., 2006	Iloprost	IN	12	0.12	C		(bosentana)	Bosentana por 4 m	34	33	94	55	45 ¶	79	50
Galie et al., 2002	Beraprost	OR	12	0.19	M			Sem tratamento com prostanoides por 1 mÊs	65	65	50.8	54	8	61.5	45.5
Simonneau et al., 2012	Selexipague	OR	17	0.57			(ERA e/ou PDE5i)	Dose estável de ERA e PDE5i por 12 semanas	33	10	60.5	72	12	81.4	54.6
Sitbon et al., 2015	Selexipague	OR	156	0.93			(ERA e/ou PDE5i)	Dose estável de ERA e PDE5i por 12 semanas	582	574	52.5	56	29	79.8	48.1

Olschewski et al., 2002	Iloprost	IN	12	0.03	M	TS*	101	102	58.6	50	12	67.5	52
--------------------------------	----------	----	----	------	---	-----	-----	-----	------	----	----	------	----

VA: via de administração; IN: Inalatório; OR: oral; TS: terapia de suporte; M: monoterapia; C: combinada; NYHA = *New York Heart Association*; HAP = hipertensão arterial pulmonar; IPAH = HAP idiopática; CTD = doença do tecido conjuntivo; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; ERA = antagonista do receptor de endotelina; PDE5i = inibidor da fosfodiesterase-5. * Inclui terapia não específica para HAP, incluindo oxigênio, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, anticoagulantes e diuréticos. † Doença associada a HAP incluiu CTD, mas não exclusivamente

ANEXO 2

Cópia da bula