



DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Riociguat (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

Autores:

Silvia Antonio Sfeir – Diretora Executiva de Vendas & Acesso ao Mercado

Gabriela Roncato – Gerente Médica de Pneumologia

Daniela Foli – Gerente Executiva de Acesso Estratégico e HEOR

Revisão:

Rodolfo Mattar – Gerente de Acesso Estratégico e HEOR

Ricardo Saad – Gerente de Acesso Estratégico e HEOR

Camila Roubik – Analista Sr. de Acesso Estratégico e HEOR



Riociguat (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

São Paulo

Novembro/2023

Sfeir, Silvia Antonio.

Riociguat (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague

145 páginas

Parecer Técnico-Científico – Bayer S.A

1. riociguat. 2. Hipertensão arterial pulmonar. 3. Adempas. I. Riociguat (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa a terapia tripla com selexipague.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO	13
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Características clínicas.....	19
1.2. Epidemiologia.....	20
1.3. Diagnóstico e estadiamento.....	21
1.4. Estratificação de risco	22
1.5. Fisiopatologia	25
1.6. Carga da doença.....	26
1.6.1. Carga da HAP para o indivíduo: qualidade de vida e saúde mental.....	26
1.6.2. Carga da HAP para a sociedade: custos relacionados à hospitalização e impacto previdenciário (perda de emprego do paciente e cuidador)	27
1.7. Desfechos clínicos e evolução do manejo da HAP	27
1.8. Tratamento da HAP	28
1.8.1. Tratamento farmacológico.....	28
1.8.2. Terapia farmacológica combinada	30
1.8.3. Diretrizes clínicas.....	31
1.9. Terapias atuais e novas possibilidades de complementação do tratamento	38
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA E COMPARADOR	42
2.1. Indicações e contraindicações.....	42
2.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas.....	42
2.3. Posologia e titulação de riociguat ⁷⁴	43
2.4. Comparador	44
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	47
3.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade.....	47
3.2. Busca de evidências e extração dos dados.....	48
3.3. Resultado da seleção de estudos	50
3.4. Descrição dos estudos selecionados	54
3.4.1. REPLACE – Hoeper, M. et al (2021) ⁶²	54
3.4.2. Liu et al. (2023) ⁹³	64
3.4.3. Ornstová et al. (2022) ⁸⁵	70
3.5. Análise de comparação indireta adicional	77
3.6. Avaliação da qualidade metodológica.....	83
3.7. Avaliação da certeza da evidência pela metodologia GRADE	87
3.8. Evidência adicional	96
Spilimbergo et al. (2021) ¹²⁶	96

3.9. Discussão das Evidências Clínicas.....	100
4. AVALIAÇÃO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO: TERAPIA DUPLA (RIOCIGUATE + ERA) VS. TERAPIA TRIPLA (SILDENAFILA + ERA + SELEXIPAGUE)	105
4.1. População.....	106
4.2. Perspectiva	106
4.3. Comparador	106
4.4. Tipo de modelo	106
4.5. Horizonte Temporal	106
4.6. Taxa de desconto	106
4.7. Desfechos	106
4.8. Custos e uso de recursos.....	106
4.8.1. Preço proposto para incorporação	106
4.8.2. Preço dos medicamentos incorporados no SUS.....	107
4.8.3. Custos do tratamento	108
4.9. Análise de sensibilidade determinística	109
4.10. Pressupostos do Modelo.....	110
4.11. Resultados.....	110
4.12. Análise de sensibilidade determinística (ASD)	111
5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	112
5.1. População.....	112
5.2. Perspectiva	112
5.3. Comparador	112
5.4. Horizonte temporal	112
5.5. Estimativa da população elegível	113
5.6. Custos e uso de recursos.....	114
5.7. Cenários e participação de mercado.....	114
5.8. Resultados.....	115
5.8.1. Cenário proposto base	116
5.8.2. Cenário proposto de difusão rápida.....	117
5.8.3. Cenário proposto de difusão lenta.....	117
5.9. Análise de sensibilidade determinística (ASD)	118
6. AVALIAÇÃO DAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	120
6.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁰	120
6.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁴⁰	120
6.3. Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁴¹	120
6.4. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ¹⁴²	121
6.5. Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹⁴³	121

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	122
REFERÊNCIAS	125
APÊNDICES.....	138
Apêndice I: Estudos excluídos na íntegra.....	138
Apêndice II: Fluxograma PRISMA das meta-análises incluídas	143
Apêndice III: Avaliação da qualidade metodológica do estudo GRIPHON pela ferramenta ROB2	145
Apêndice IV: Bula de riociguat para profissional de saúde aprovada pela ANVISA	146

Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico HAP segundo a diretriz para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar pelo ESC/ERS.....	22
Figura 2. Mecanismo fisiopatológico de Hipertensão Arterial Pulmonar.....	25
Figura 3. Alvos moleculares de terapias aprovadas para HAP	29
Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com HAP desenvolvido pela ESC/ERS	32
Figura 5. Algoritmo de tratamento da HAP segundo o PCDT de 2023 do Ministério da Saúde	37
Figura 6. Proposta de alteração do algoritmo de tratamento para inclusão da terapia dupla de riociguato + ERA	41
Figura 7. Exemplo de titulação de dose de riociguato.....	44
Figura 8. Exemplo de titulação de dose de selexipague de acordo com a prática clínica	47
Figura 9. Fluxograma PRISMA.....	52
Figura 10. Proporção de pacientes que alcançaram o desfecho composto primário	57
Figura 11. <i>Forest plot</i> comparando os pacientes que alcançaram desfecho primário composto por subgrupo	58
Figura 12. Resultado do desfecho primário de acordo com monoterapia com PDE5i e terapia combinada com PDE5i mais ERA no início do estudo	59
Figura 13. Resultado do desfecho primário de acordo com o tipo de tratamento utilizado no início do estudo	60
Figura 14. Proporção de pacientes que melhoraram, pioraram e estabilizaram CF-OMS	61
Figura 15. Proporção de pacientes sem eventos de piora clínica	61
Figura 16. Alteração média de TC6M.	62
Figura 17. Alteração NT-proBNP.....	62
Figura 18. Alterações no TC6M após substituição de PDE5i por riociguato.....	68
Figura 19. Alterações na PAPm (A), RVP (B) e Ica (C) após o riociguato substituir a terapia com PDE-5i	69
Figura 20. Comparação indireta para efeitos relativos nas chances de melhoria da CF-OMS.....	74
Figura 21. Comparação indireta para efeito absoluto no teste TC6M	75
Figura 22. Análise de sensibilidade para os desfechos primários definidos pelos estudos GRIPHON e REPLACE.....	76
Figura 23. Perfil de pacientes do estudo REPLACE considerados nas análises 1 e 3	78
Figura 24. Efeito do selexipague no desfecho primário composto de morbidade/mortalidade até o final do tratamento em pacientes recebendo terapia de combinação dupla (com ERA e PDE5i) e CF-OMS III no início do estudo.....	79
Figura 25. Resultado da análise adicional 1 de comparação indireta incluindo pacientes que não atingiram o desfecho primário de cada estudo, REPLACE e Coghlan <i>et al.</i> (2018).....	80
Figura 26. Perfil de pacientes do estudo REPLACE considerados na análise 2.....	81
Figura 27. Resultado da análise adicional 2 de comparação indireta incluindo pacientes que pioraram ou morreram dos estudos REPLACE e Coghlan <i>et al.</i> (2018)	82

Figura 28. Efeito do selexipague no desfecho primário composto do estudo GRIPHON por subgrupos específicos	82
Figura 29. Resultado da análise adicional 3 de comparação indireta incluindo pacientes que não atingiram o desfecho primário dos estudos REPLACE e GRIPHON	83
Figura 30. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta RoB 2.0.....	84
Figura 31. Alteração ao longo do tempo na classe funcional da OMS para pacientes com HAP.	98
Figura 32. Alteração ao longo do tempo no teste TC6M em pacientes com HAP.....	99
Figura 33. Alteração ao longo do tempo no fragmento do NT-proBNP para pacientes com HAP	100
Figura 34 - Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade da comparação entre a terapia dupla (riociguat + ERA) vs terapia tripla (sildenafil + ERA + selexipague).....	111
Figura 35. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos para os diferentes cenários	116
Figura 36. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário proposto	116
Figura 37. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário de difusão rápida	117
Figura 38. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário de difusão lenta	118
Figura 39. Gráfico tornado – Impacto orçamentário.....	119
Figura 40. Fluxograma PRISMA apresentado por Ornstová <i>et al.</i> (2022) ⁸⁵	143
Figura 41. Fluxograma PRISMA apresentado por Liu <i>et al.</i> (2023)	144
Figura 42. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta RoB2 do ensaio clínico GRIPHON.....	145

Lista de tabelas

Tabela 1. Estratificação simplificada de risco de morte dos pacientes com HAP.....	23
Tabela 2. Classe funcional da OMS.....	23
Tabela 3. Estratificação de risco de morte em um ano dos pacientes com HAP.....	24
Tabela 4. Indicações para monoterapia na hipertensão arterial pulmonar	36
Tabela 5. Características farmacocinéticas de riociguat	43
Tabela 6. Acrônimo PICOS da revisão sistemática.....	48
Tabela 7. Estratégia de busca nas bases de dados	49
Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura.....	53
Tabela 9. Características demográficas e doença na linha de base	56
Tabela 10. Características básicas dos estudos incluídos por Liu <i>et al.</i> (2022).....	66
Tabela 11. Qualidade dos estudos avaliados utilizando a ferramenta <i>Cochrane Risk of Bias Tool 2</i>	71
Tabela 12. Características dos participantes reportado nos ensaios clínico REPLACE e GRIPHON	72
Tabela 13. Resumo dos resultados de comparação indireta adicionais.....	78
Tabela 14 : Avaliação da qualidade metodológica de Fu <i>et al.</i> (AMSTAR 2).	85
Tabela 15. Avaliação da qualidade metodológica de Liu <i>et al.</i> (AMSTAR 2).....	86
Tabela 16. Avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico REPLACE pela ferramenta GRADE	90
Tabela 17. Avaliação da qualidade da evidência do estudo de comparação indireta pela ferramenta GRADE (Ornstová <i>et al.</i>).....	92
Tabela 18. Avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico REPLACE pela ferramenta GRADE – subgrupo de pacientes em uso de terapia combinada	93
Tabela 19. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos de coorte da metanálise de Liu <i>et al.</i>	94
Tabela 20. Características de linha de base de pacientes tratados com riociguat	96
Tabela 21. Alterações em aferições clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento com riociguat....	98
Tabela 22. Características do modelo de análise de custo-minimização.	105
Tabela 23. Preço proposto de riociguat	107
Tabela 24. Preço dos medicamentos.....	108
Tabela 25. Posologia e número de unidades por ano para cada medicamento no tratamento da HAP	108
Tabela 26. Custos de tratamento dos regimes avaliados no modelo de custo-minimização	109
Tabela 27. Preço e uso dos medicamentos avaliados na análise de sensibilidade determinística univariada do modelo de custo-minimização	110
Tabela 28. Resultados da análise de custo-minimização	111
Tabela 29. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário.....	113
Tabela 30. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028	114
Tabela 31. Participação de mercado (cenário referência).....	114
Tabela 32. Participação de mercado no cenário proposto com terapia dupla e tripla disponíveis	115

Tabela 33. Cenário alternativo – Difusão rápida	115
Tabela 34. Cenário alternativo – Difusão lenta	115
Tabela 35. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs terapia tripla no cenário proposto.	116
Tabela 36. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs terapia tripla no cenário de difusão rápida	117
Tabela 37. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs. terapia tripla no cenário de difusão lenta.....	117
Tabela 38. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário.....	118
Tabela 39. Resultado da ASD do Impacto orçamentário em 5 anos	119
Tabela 40. Estudos excluídos.....	138

Lista de abreviaturas e siglas

SIGLA	SIGNIFICADO
ABG	Análise De Gases No Sangue Arterial
AD	Átrio Direito
BCC	Bloqueadores Dos Canais De Cálcio
BPS	Banco De Preços Em Saúde
cAMP	Monofosfato Adenosina Cíclica
Cate D	Cateterismo Cardíaco Direito
CF-OMS	Classe Funcional Da Organização Mundial Da Saúde
CMED	Câmara De Regulação Do Mercado De Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sistema Único De Saúde
DLCO	Capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono
DP	Desvio Padrão
DPE	Derrame Pericárdico
ECO	Ecocardiograma
EQ-5D	Euroqol 5-Dimensions Questionnaire
ERAs	Antagonistas De Receptor De Endotelina
ESC-ERS	<i>European Society Of Cardiology e European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos Da América
EV	Intravenoso
GCs	Guanilato Ciclase Solúvel
GMPc	Monofosfato Cíclico De Guanosina
GTP	Guanosina-5-Trifosfato
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HAP-D	HAP Induzida Por Drogas E Toxinas
HAP-DCC	Hipertensão Arterial Pulmonar Doença Cardíaca Congênita
HAP-DTC	Hipertensão Arterial Pulmonar Doença Do Tecido Conjuntivo
HAPH	Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditário
HAP-HPoP	Hipertensão Arterial Pulmonar Portopulmonar
HAP-I	Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
IC	Intervalo de Confiança
Ica	Índice Cardíaco
ICMS	Imposto De Circulação De Mercadorias E Serviços
NA	Não Disponível
NIH	National Institute Of Health
NT-proBNP	Fragmento N-Terminal Do Peptídeo Natriurético Tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial Da Saúde

ON	Óxido Nítrico
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PAP	Pressão Arterial Pulmonar
PAPm	Pressão Arterial Pulmonar Média
PCA	Análogos De Prostaciclina
PCDT	Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas
PDE5i	Inibidores Da Fosfodiesterase 5
PKG	Proteína quinase G
PFT	Teste De Função Pulmonar
pico VO2	Consumo de oxigênio no pico do esforço
PMVG	Preço Máximo De Venda Ao Governo
POAP	Pressão De Oclusão Da Artéria Pulmonar
PRA	Receptor Agonista De Prostaciclina
QVRS	Qualidade De Vida Relacionada À Saúde
REVEAL	<i>Registry To Evaluate Early And Longterm PAH Disease Management</i>
RM	Ressonância Magnética Cardíaca
RS	Revisão Sistemática
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
SC	Subcutâneo
SUS	Sistema Único De Saúde
SvO2	Saturação Venosa Central
TC6M	Teste De Caminhada De 6 Minutos
VD	Ventrículo Direito
VE/VCO2	Equivalente Ventilatório Para O CO2
ESC-ERS	European Society of Cardiology e European Respiratory Society

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: “O uso de riociguat é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE5i) e antagonista do receptor de endotelina (ERA), como alternativa à terapia tripla com selexipag + ERA + PDE5i?”

População-alvo: Pacientes com HAP que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA.

Tecnologia: Adempas® (riociguat).

Comparador: Qualquer tratamento ativo ou placebo.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), estudos clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), estudos de comparação indireta.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca foi realizada no dia 20/09/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão das duplicatas dos estudos. Na sequência, foi realizada a triagem (fase 1), na qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 passaram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura na íntegra dos artigos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Após a leitura completa, foram incluídas três publicações, uma delas foi referente ao ensaio clínico REPLACE (fase IV), uma revisão sistemática com meta-análise e outra referente a um estudo de comparação indireta. Um estudo observacional que avaliou o uso de riociguat por pacientes com HAP em um centro de tratamento brasileiro foi descrito como evidência adicional por compor evidência de efetividade da população nacional. O estudo REPLACE (NCT02891850) foi um ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado por placebo e multicêntrico. Foram incluídos 226 pacientes com HAP de várias etiologias que apresentavam risco intermediário de mortalidade em um ano, definido através dos critérios do guideline do ESC-ERS, apesar de estarem recebendo tratamento com PDE5i como monoterapia ou em combinação com um ERA. Destaca-se que no recrutamento do estudo, mais de 70% dos pacientes já utilizavam terapia combinada com ERA em ambos os braços e, portanto, 71% dos pacientes randomizados para o braço para troca do PDE5i prévio para riociguat foram avaliados em terapia combinada dupla de riociguat com ERA (ambrisentana, bosentana ou macitentan) e 72% dos pacientes randomizados para o braço que

manteve o PDE5i que estava sendo utilizado foram avaliados em terapia dupla com ERA (ambrisentana, bosentana ou macitentan) + PDE5i (sildenafil ou tadalafila). O estudo REPLACE foi o primeiro a comparar diretamente o uso de PDE5i ao uso de riociguat por meio da avaliação de desfechos de eficácia e segurança. Para população geral do estudo, os pacientes do grupo de riociguat tiveram 2,78 vezes mais chance de atingir o desfecho primário composto de melhora clínica, de forma significativa, em comparação ao grupo tratado com PDE5i (OR: 2,78 IC 95% 1,53 – 5,06; P = 0,0007). Quanto ao efeito dos tratamentos na avaliação do subgrupo que recebeu apenas terapia combinada dupla, o benefício clínico superior foi mantido no grupo riociguat + ERA, com 41% dos pacientes deste grupo atingindo o desfecho primário vs. 25% dos pacientes do grupo PDE5i + ERA. Além disso, apenas um paciente apresentou piora clínica no grupo riociguat + ERA vs. 6 pacientes com piora clínica e 2 pacientes com morte no grupo PDE5i + ERA. Em relação a publicação de Liu *et al.* (2023), trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise que avaliou a eficácia e segurança do riociguat quando utilizado em substituição a PDE5i em pacientes com hipertensão arterial pulmonar que apresentaram efeitos colaterais causados por PDE5i ou pacientes que responderam inadequadamente à terapia com PDE5i. Os resultados da meta-análise sugerem que a mudança de PDE5i por riociguat pode melhorar de forma eficiente parâmetros de eficácia incluindo TC6M, CF-OMS e desfechos hemodinâmicos. Ornstová *et al.* (2022) publicaram um estudo de comparação indireta que avaliou eficácia relativa de riociguat vs. selexipague, utilizando os resultados dos estudos REPLACE e GRIPHON. Como conclusão, os autores apresentam que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos relacionados a classe funcional segundo a OMS e TC6M entre as terapias com selexipague e com riociguat, sejam estas em combinações com outras terapias (ERA e/ou PDE5i no caso de selexipague e ERA no caso de riociguat) ou não. Adicionalmente, considerando a mesma metodologia desenvolvida por Ornstová e colaboradores, a Bayer realizou algumas análises de cenário afim de minimizar possíveis vieses de resultados relacionados as populações avaliadas. Dessa forma, foi considerado também dados da publicação de Coghlan *et al.* (2018), que apresentou resultados de eficácia específicos para pacientes em tripla terapia com selexipague e que estavam em CF III, bem como análises que pudessem avaliar especificamente a eficácia de acordo com o desfecho avaliado acerca da comparação entre a população de interesse, dupla terapia de riociguat + ERA, e a população de comparação, terapia tripla de selexipague + ERA + PDE5i. Estas análises corroboraram com os achados de Ornstová *et al.* (2022), demonstrando que também não é possível observar uma diferença de eficácia entre as terapias com riociguat e selexipague, especificamente quanto comparadas as populações em tripla terapia com selexipague e dupla terapia com riociguat.

Avaliação econômica: Por terem sido apresentados dados que comprovem que não é possível inferir diferença de eficácia entre as terapias com riociguat e selexipague, foi decidido realizar uma análise de custo-minimização, que demonstrou que a terapia dupla com riociguat + ERA apresenta economia de -R\$ 11.092,35 por paciente em um ano de tratamento, em comparação à terapia tripla com selexipague + ERA + sildenafil.

Análise de impacto orçamentário: Considerando que em 5 anos, 5.639 indivíduos seriam elegíveis ao tratamento com riociguat + ERA ou com selexipague + ERA + PDE5i, o cenário proposto de incorporação de riociguat + ERA mostrou uma economia cumulativa estimada em 5 anos de -R\$ 18.164.838,01 no tratamento destes pacientes. Foram desenvolvidos também outros dois cenários alternativos, de difusão mais lenta e mais rápida da utilização de riociguat, estes dois cenários apresentaram economia de -R\$ 12.620.412,60 e de -R\$ 31.496.212,52, respectivamente.

Recomendação de outras agências de ATS: As principais agências de ATS do mundo (NICE, CADTH e HAS) recomendam riociguat em terapia combinada com ERA, mesma indicação pleiteada neste dossiê, para o tratamento da HAP com base nas evidências científicas disponíveis.

Considerações finais: Este dossiê aborda estratégia terapêutica para pacientes com HAP que não obtiveram resposta satisfatória com terapia dupla usando PDE5i e ERA. Até o presente momento, a única alternativa terapêutica é a escalar o tratamento para terapia tripla, esta que adiciona um medicamento no tratamento destes pacientes, sendo preferencialmente o selexipague. No entanto, outra estratégia de tratamento reconhecida internacionalmente é a de substituição de medicamentos dentro de uma mesma via de sinalização celular, como a troca do PDE5i por riociguat. Ao avaliar a eficácia destas estratégias, através da análise das evidências disponíveis em literatura e análises adicionais desenvolvidas pela Bayer, não foi observada diferença de eficácia entre a terapia dupla contendo riociguat a terapia tripla contendo selexipague e, portanto, através da análise de custo-minimização foi possível oferecer uma proposta de redução de custos ao Sistema de Saúde Público do Brasil com a incorporação de riociguat. Ademais, manter o paciente na terapia combinada dupla pode ser uma opção mais conveniente, reduzindo o número de medicamentos necessários e mantendo a eficácia com perfil de segurança favorável. Esta proposta de incorporação apresenta a possibilidade de benefício tanto para os pacientes com HAP, quanto ao sistema de saúde, levando em consideração a eficácia, perfil de eventos adversos favorável, facilidade de administração e custo do tratamento com riociguat.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: riociguate.

Nome comercial: Adempas®.

Apresentação: Adempas® é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos revestidos.

Detentor do registro: Bayer S.A.

Fabricante: Bayer AG (Leverkusen – Alemanha).

Indicação aprovada na Anvisa: Adempas® (riociguate) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS) para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica. Também é indicado para tratamento de pacientes adultos com Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (Grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.

Indicação proposta: Riociguate (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague + PDE5i + ERA.

Posologia e forma de administração:

- Método de administração: oral.
- Tratamento inicial: A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, cerca de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja ≥ 95 mmHg. Se a pressão arterial sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão. Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão arterial sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia.
- Dose de manutenção: A dose individual estabelecida deve ser mantida a menos que ocorram sinais e sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima de Adempas® (riociguate) é 7,5 mg. Se a dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose, conforme planejado. Se não for tolerada, a redução da dose pode ser considerada a qualquer momento.

Patente: Patente número PI0309855-9.

Contraindicações: Adempas® (riociguate) é contraindicado durante a gravidez. A coadministração de riociguate com nitratos de ou doadores de óxido nítrico (como amil nítrico) em qualquer forma é contraindicada. Além disso, administração combinada com medicamentos da classe inibidores da fosfodiesterase 5 e outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada. Pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas não devem utilizar riociguate.

Precauções e Riscos associados: Os estudos com Adempas® (riociguate) foram realizados principalmente nas formas relacionadas com HAP idiopática ou hereditária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A experiência com outras formas de HAP é limitada. Riociguate não é recomendado para pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar, além disso o medicamento pode estar associado ao aumento do risco de sangramento fatal do trato respiratório. O riociguate tem propriedades vasodilatadoras que podem resultar em queda da pressão arterial e por isso, não deve ser iniciado em pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg. Não é recomendado o uso concomitante com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP, CYP1A1 e da P-gp/BCRP. Outras populações que o uso de riociguate não foi estudado e que por isso o seu uso não é recomendado: pacientes com disfunção hepática grave, com depuração de creatinina < 15mL e pacientes abaixo de 18 anos.

Eventos adversos: A maioria das reações adversas é causada pelo relaxamento das células do músculo liso na vasculatura ou trato gastrointestinal. As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em > 10% dos pacientes em tratamento com Adempas® (riociguate) (até 2,5 mg, três vezes ao dia) foram cefaleia, tontura, dispepsia, edema periférico, náusea, diarreia e vômito.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Características clínicas

Hipertensão pulmonar (HP) é uma desordem fisiopatológica que pode envolver múltiplas condições clínicas e pode estar associada a uma variedade de doenças cardiovasculares e respiratórias¹. De acordo com o 6º Simpósio Mundial, a HP pode ser definida por pressão arterial pulmonar média (PAPm) acima de 20 mmHg combinada a outras medidas hemodinâmicas, como por exemplo, pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e resistência vascular pulmonar (RVP)².

A HP pode afetar exclusivamente a circulação pulmonar ou estar associada a diversas condições médicas³. Os sintomas de HP incluem dispneia progressiva, fadiga crônica, edema de membros inferiores, ascite, estase jugular, hiperfonese de segunda bulha, cianose e síncope⁴⁻⁶.

Atualmente, 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 dos pacientes são personalizados, baseados nas causas da doença⁷. Os grupos de HP são divididos em⁸:

- Grupo 1 Hipertensão arterial pulmonar (HAP);
- Grupo 2: Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda;
- Grupo 3: Hipertensão pulmonar devido à doença pulmonar ou hipóxia;
- Grupo 4: Hipertensão pulmonar devido à obstrução de artérias pulmonares (Hipertensão Pulmonar tromboembólica crônica – HPTEC)
- Grupo 5: Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não claros.

A HAP (Grupo 1) é uma doença grave e progressiva caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares⁹. Essa condição é definida como pressão arterial pulmonar média > 20 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mmHg e com resistência vascular pulmonar ≥ 2 unidades de Wood, medidas por cateterismo cardíaco¹. A HAP pode ser causada pela associação com outras doenças de base, uso de drogas ou toxinas, fatores genéticos ou mesmo pode não ter uma causa definida¹⁰:

1. HAP Idiopática
2. HAP Hereditária
3. HAP induzida por drogas ou toxinas

4. HAP associada com:
 - a. Doença do tecido conjuntivo
 - b. Infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV)
 - c. Hipertensão portal
 - d. Doença cardíaca congênita
 - e. Esquistossomose
5. HAP dos respondedores a longo prazo dos bloqueadores dos canais de cálcio
6. HAP com características evidentes de envolvimento venoso/capilar
7. Síndrome da HP persistente do recém-nascido

Independentemente da etiologia, HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte ¹¹. A forma mais comum de HAP é a idiopática, seguida pela HAP associada com doença do tecido conjuntivo ¹². No Brasil, um recente estudo realizado na região Sul do Brasil verificou uma prevalência de 33,4% de HAP idiopática, 30,2% de HAP associada a doença cardíaca congênita e 23,5% de HAP associada ao tecido conjuntivo ¹³. Em contrapartida, um estudo realizado com pacientes incidentes do Hospital das Clínicas de São Paulo verificou que a forma da HAP associada com esquistossomose foi a terceira condição mais comum, mostrando a importância dos estudos de registro regionais, uma vez que a esquistossomose é uma doença característica de países em desenvolvimento ¹⁴.

1.2. Epidemiologia

Mundialmente, estima-se uma prevalência de aproximadamente 15 pessoas com HAP a cada 1.000.000 indivíduos, com uma incidência anual de 2 a 5 casos a cada 1.000.000 adultos por ano ^{15,16}. Dessa forma, de acordo com os critérios da OMS, a HAP é considerada uma doença rara por apresentar uma prevalência abaixo de 65 pacientes a cada 100.000 indivíduos ¹⁷. Apesar de rara, esta é uma doença com alta carga de mortalidade, principalmente quando há ausência de tratamento específico, nestes casos foi estimada uma sobrevida mediana de 2,8 anos destes pacientes ⁸.

Recentes registros de países economicamente desenvolvidos indicam uma incidência e prevalência de HAP de 6 e 48-55 casos/milhão de adultos, respectivamente ^{18,19}. A HAP afeta duas vezes mais mulheres do que homens. Na maioria dos registros da doença, HAP idiopática

foi o subtipo mais comum (50-60% de todos os casos), seguido por HAP associada a doença do tecido conjuntivo, cardiopatia congênita e hipertensão portal¹⁸.

Uma análise do cenário da doença no NHS da Inglaterra, entre março de 2013 e abril de 2014, demonstrou que dos 8.431 pacientes tratados nos serviços de HP do país, 45% (3.794) foram diagnosticados com HAP²⁰.

Na América Latina, um estudo de 2018 demonstrou que a média de idade dos pacientes estava entre 34 e 51 anos, com uma predominância de casos no sexo feminino (60% a 86%) e maior prevalência de casos de HAP idiopática. Além disso, foi reportado que, em grande parte dos casos, o diagnóstico foi realizado já em estágios mais avançados da doença²¹.

Um estudo incluiu 123 pacientes com diagnóstico de HAP acompanhados nos grupos de HP das disciplinas de pneumologia da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo, no período de 1999 a 2003. Os dados demonstraram uma predominância do sexo feminino em relação ao masculino (2,3:1) e um número maior de pacientes (cerca de 62%) em estágio mais avançado da doença, indicando um diagnóstico tardio de HAP. Cerca de 50% dos pacientes tinham diagnóstico de HAP idiopática, 30% associada à esquistossomose e 10% associada a doenças do tecido conectivo²². Dados mais recentes de um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, um total de 178 pacientes foram diagnosticados com HAP (média de idade, 46 anos; proporção mulher/homem, 3,3:1). A HAP idiopática (HAP-I), a Doença do Tecido Conjuntivo (DTC) e a HAP associada à esquistossomose (Sch-PAH) representaram 28,7%, 25,8% e 19,7% de todos os casos, respectivamente¹⁴.

Em 2019, foi publicada uma análise com intuito de descrever as principais características clínico-epidemiológicas dos pacientes com HAP acompanhados em um ambulatório de referência no estado de São Paulo. Ao total, foram analisados 143 pacientes, dos quais 69% eram do sexo feminino, com média de idade no momento do diagnóstico de 24 anos e 5 meses. Foi observado um tempo médio de 1 ano e 7 meses para diagnóstico de indivíduos sem essa confirmação prévia. Dentre as comorbidades mais frequentemente observadas, destacam-se as arritmias severas (26%), hipertensão arterial sistêmica (22%), dislipidemias (12%) e defeito de septo atrioventricular total (11,2%)²³.

1.3. Diagnóstico e estadiamento

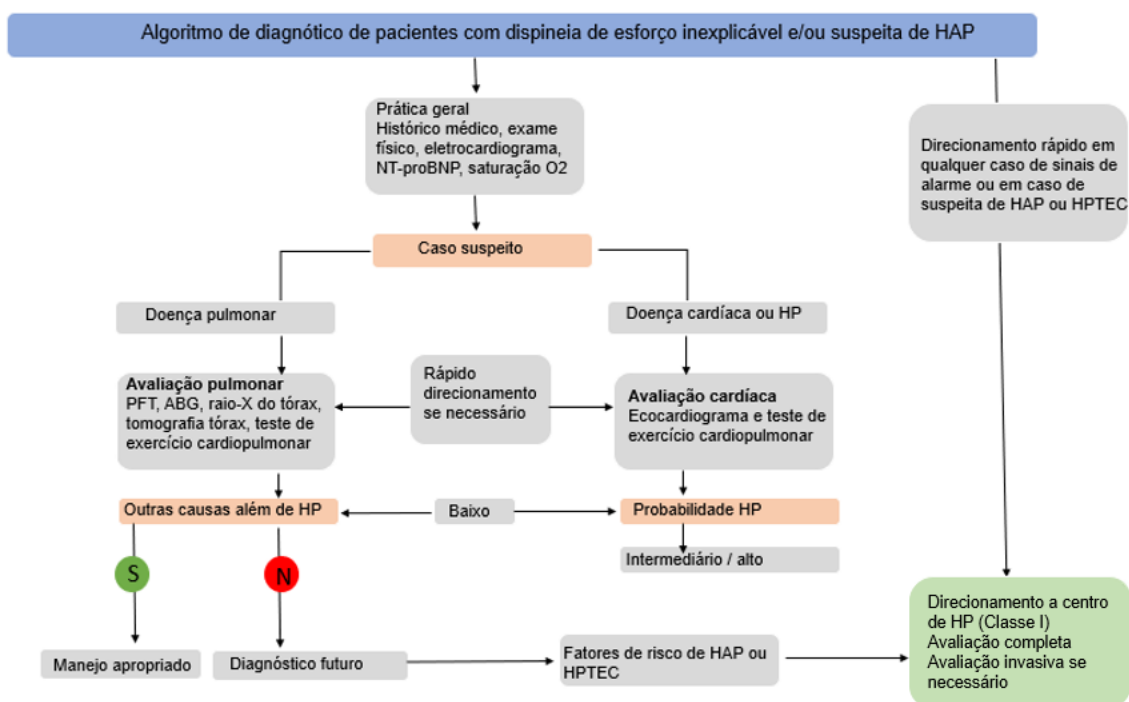
Os sintomas iniciais de HAP, como dispneia, vertigem e fadiga são frequentemente leves e comuns a várias outras condições²⁴. Habitualmente, a doença não é reconhecida até que esteja avançada. Como os sintomas iniciais de HAP são confundidos com outras doenças respiratórias, muitos pacientes são diagnosticados erroneamente por vários anos^{25,26}. Um estudo brasileiro

em centros de referência para o tratamento da HAP mostrou que o tempo médio para o diagnóstico da doença é de 24 meses ²².

Por isso, o diagnóstico não pode ser baseado apenas com base na natureza inespecífica dos sintomas associados a HAP, que incluem falta de ar, fraqueza, palpitações, dor no peito, desmaios, distensão abdominal e inchaço nos membros inferiores ^{24,27}. O diagnóstico de HAP requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica, além da necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito. Além da confirmação do quadro clínico, o algoritmo diagnóstico também permite identificar a sua etiologia, o qual pode ter implicações diretas no tratamento do paciente ^{28,29}.

A Figura 1 apresenta o algoritmo para diagnóstico de HAP.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico HAP segundo a diretriz para o diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar pelo ESC/ERS



HAP: hipertensão arterial pulmonar; HP: hipertensão pulmonar; HPTEC: hipertensão pulmonar associada com obstruções da artéria pulmonar; PFT: Teste de função pulmonar; ABG: Análise de gases no sangue arterial
Adaptado de Humbert et al. (2022) ¹

1.4. Estratificação de risco

Após a confirmação do diagnóstico de HP, o paciente deve ter sua gravidade avaliada antes do início do tratamento específico. Existem algumas ferramentas específicas para estratificação de risco de morte do paciente, que podem ser utilizadas para o tratamento clínico do paciente. Dentre elas, destacam-se a calculadora de risco do registro REVEAL ³⁰, a estratégia dos registros

de HP sueco ³¹, COMPERA ³² e a estratégia simplificada do registro francês ³³. A estratificação de risco é validada para avaliar mortalidade para pacientes do grupo 1 da classificação HAP.

A avaliação regular de pacientes com HAP é fortemente recomendada, sendo preconizado que o paciente seja avaliado e seu risco estratificado a cada 3 a 6 meses, durante sua reavaliação clínica, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Estratificação simplificada de risco de morte dos pacientes com HAP

Variáveis	Risco Baixo (CF I, II)	Risco Intermediário (CF III)	Risco Alto (CF IV)
Clínicas e funcionais*	TC6M > 440m	TC6M 165-440m	TC6M <165m
Hemodinâmicas	(Opcional) Pressão de AD < 8 SVO2 > 65%	(Opcional) Pressão de AD 8-14 SVO2 60- 65%	(Opcional) Pressão de AD > 14 SVO2 < 60%

*Avaliadas a cada 3-6 meses

CF classe funcional, AD átrio direito (em mmHg), TC6M teste de caminhada de 6 minutos; SVO2 saturação venosa central.

Adaptado de Ministério da Saúde – PCDT de HP, 2023 ⁸

Além disso, em todas as consultas, deve ser avaliada a classe funcional do paciente, conforme CF-OMS (Tabela 2) e a distância percorrida no TC6M. Serão considerados de baixo risco todos os pacientes que preencherem os critérios CF-OMS I ou II e distância percorrida no TC6M maior que 440 metros. Se o paciente preencher pelo menos um critério não invasivo de alto risco, como classe funcional IV, distância percorrida no TC6M menor que 165 metros, a gravidade do quadro deve ser confirmada por medida hemodinâmica invasiva. O paciente será considerado de alto risco se, além de, pelo menos, um critério clínico, ele apresentar um critério hemodinâmico de maior gravidade, como pressão de átrio direito maior que 14 mmHg, índice cardíaco menor que 2,0 L/min/m² ou saturação venosa central menor que 60%. Se o paciente não preencher os critérios de baixo ou alto risco, ele será considerado de risco intermediário.

Tabela 2. Classe funcional da OMS

Classe	Descrição
I	Pacientes com HP, mas sem limitação resultante da atividade física. A atividade física comum não causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
II	Pacientes com HP resultando em leve limitação da atividade física. Eles estão confortáveis em repouso. A atividade física comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou quase síncope.
III	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	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.

HP: hipertensão pulmonar; OMS: Organização Mundial da Saúde

De um modo geral, os principais parâmetros de risco estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3. Estratificação de risco de morte em um ano dos pacientes com HAP.

Determinantes do prognóstico	Mortalidade estimada em 1 ano		
	Baixo Risco < 5%	Risco Intermediário 5-10%	Alto risco > 10%
Sinais clínicos de insuficiência VD	Ausente	Ausente	Presente
Progressão sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasionalmente*	Repetidamente**
Classe funcional (OMS)	I, II	III	IV
Distância caminhada em teste dos 6 minutos	>440 m	165 – 440m	< 165m
Teste do exercício cardiopulmonar	Pico VO ₂ > 15 (>65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ < 36	Pico VO ₂ 11–15 (35-65% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ 36–44.9	Pico VO ₂ < 11 (<35% pred.) Inclinação VE/VCO ₂ ≥ 45
Exames de imagem (Eco, RM tórax)	Área AD < 18 cm ² Ausência de DPE	Área AD 18–26cm ² Ausência ou mínimo DPE	Área AD > 26 cm ² DPE presente
Parâmetros hemodinâmicos	Pressão AD < 8 Ica ≥ 2.5 SvO ₂ > 65%	Pressão AD 8–14 Ica 2.0–2.4 SvO ₂ 60–65%	Pressão AD >14 Ica < 2.0 SvO ₂ < 60%

*Síncope ocasional durante exercício brusco ou intenso, ou síncope ortostática ocasional num paciente previamente estável.

**Episódios repetidos de síncope, mesmo em atividade física leve ou regular.

VD: ventrículo direito; pico VO₂: consumo de oxigênio de pico (mL/min/kg); VE/VCO₂: equivalente ventilatório para o CO₂; AD: átrio direito (mmHg); DPE: derrame pericárdico; Ica: índice cardíaco (l/min/m²); SvO₂: Saturação venosa central.

Adaptado de Ministério da Saúde – PCDT de HP, 2023 ⁸

É importante mencionar que houve uma publicação recente do estudo COMPERA que propôs a atualização do modelo com 3 classificações de risco por um modelo que considera 4 classificações de risco. Essa nova abordagem foi realizada com base em novos valores de corte para os parâmetros de CF, TC6M e níveis de BNP/NT-pro-BNP. De acordo com a proposta, 17% dos pacientes com HAP estariam no baixo risco, 27,9% em risco intermediário baixo, 37,8% em risco intermediário alto e 17,3% classificados como alto risco. Dessa forma, o estudo sugere a adoção de um critério para estratificação mais sensível e com melhor predição de prognóstico

³⁵.

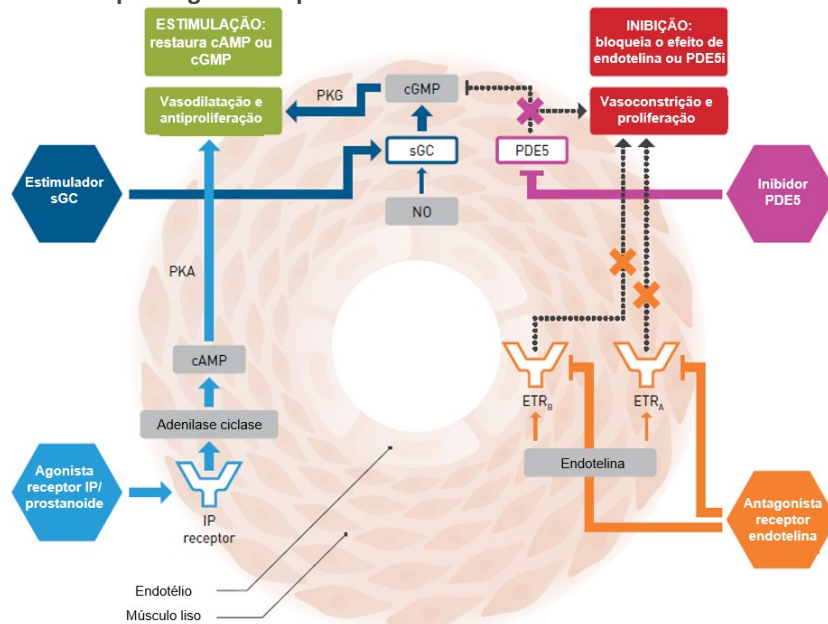
A avaliação clínica também é uma parte fundamental da avaliação de pacientes com HAP, pois fornece informações valiosas para determinar a gravidade, melhora, deterioração ou estabilidade da doença. No seguimento, mudanças na CF-OMS (Tabela 2), episódios de dor torácica, arritmias, hemoptise, síncope e sinais de insuficiência cardíaca direita fornecem informações importantes. O exame físico deve avaliar frequência cardíaca, ritmo, pressão arterial, cianose, dilatação das veias jugulares, edemas, ascite e derrames pleurais. A CF-OMS é um dos mais fortes preditores de sobrevida, tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento

³⁶⁻³⁸ e o agravamento da CF-OMS é um dos indicadores mais alarmantes da progressão da doença, o que deve desencadear novas investigações para identificar a(s) causa(s) da deterioração clínica ^{36,39,40}.

1.5. Fisiopatologia

A etiologia que desencadeia a patogênese da hipertensão arterial pulmonar (HAP) é multifatorial, incluindo angiogênese inadequada, distúrbios metabólicos, danos no DNA, mutações genéticas e vasoreatividade prejudicada ⁴¹. Os principais mecanismos fisiopatológicos estão ilustrados na Figura 2.

Figura 2. Mecanismo fisiopatológico de Hipertensão Arterial Pulmonar



PDE5i: Inibidores da fosfodiesterase 5; NO: Óxido Nítrico; GCs: Guanilato Ciclase Solúvel; GMPc: Monofosfato cíclico de guanosina. PKG: proteína quinase G. Adaptado de Galié et al (2019) ⁴²

A lesão de células endoteliais juntamente com comprometimento da regeneração vascular, remodelamento vascular anormal e perda das pequenas artérias pulmonares contribuem para o mecanismo molecular da doença^{43,44}. Em função disso, as células endoteliais falham em manter equilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, o que desencadeia uma produção prejudicada de mediadores vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaciclina, além disso há um aumento prolongado da expressão de vasoconstritores, como endotelina-1⁴⁵⁻⁴⁸. Como resultado, ocorre a oclusão do lúmen vascular pulmonar, levando a um aumento da resistência vascular pulmonar e da pressão arterial pulmonar e, em consequência, ocorre a dilatação e disfunção do ventrículo direito, o que pode levar à diminuição do débito cardíaco e óbito por insuficiência cardíaca ^{41,49}.

1.6. Carga da doença

1.6.1. Carga da HAP para o indivíduo: qualidade de vida e saúde mental

O impacto dos sintomas severos e debilitantes da HAP, com relevante limitação das atividades cotidianas, disfunção de órgãos, impacto na mobilidade funcional e no estado psicossocial de uma pessoa afetam negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)⁵⁰. Embora tenha ocorrido um avanço significativo na compreensão e tratamento de HAP que reduziram a mortalidade ao longo dos anos, essas melhorias não necessariamente foram refletidas na perspectiva dos indivíduos com HAP⁵¹. Um reporte da *European Pulmonary Hypertension Association* demonstrou que 86% (N = 326) das pessoas com HAP relataram dificuldade para subir escada e 97% reportaram que HAP afeta habilidade de realizar exercícios e esportes⁵⁰.

A HAP também apresenta efeitos psicológicos consideráveis, como sentimento de isolamento social, falta de compreensão e conhecimento sobre a doença na comunidade, com amigos e família. Um estudo demonstrou que 48% dos pacientes com HAP apresentaram sintomas moderados a graves de ansiedade, 32,6% tinham sintomas de depressão e 27,6% com sintomas de estresse. Notou-se que apenas uma pequena parcela dos pacientes estava em tratamento com antidepressivos ou havia consultado um psicólogo, sugerindo que questões relacionadas à saúde mental não são identificadas e/ou tratadas adequadamente na HAP⁵².

Uma revisão sistemática incluiu 20 estudos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes com HAP e foi observado que a QVRS foi influenciada por vários fatores. Indivíduos que moravam sozinhos, que apresentavam habilidades verbais prejudicadas, falta de apoio social, má qualidade de sono, depressão e dispneia apresentavam pior QVRS. Destaca-se que um dos estudos demonstrou que os pacientes estavam dispostos a aceitar um risco de morte de 29% para que a HP fosse curada⁵³.

Um estudo de coorte longitudinal de três anos analisou 55 indivíduos com HAP para avaliar a QVRS e a progressão da doença. No início do estudo, foi observado alta prevalência de estresse psicológico e a QVRS dos pacientes foi classificada como ruim, porém estável durante os três anos de acompanhamento. Ao final do estudo, concluiu-se que a depressão foi a característica psicológica independente associada ao domínio funcionalidade física influenciado pela progressão da doença⁵⁴.

1.6.2. Carga da HAP para a sociedade: custos relacionados à hospitalização e impacto previdenciário (perda de emprego do paciente e cuidador)

Apesar da evolução nos tratamentos nas últimas duas décadas, reduzindo a mortalidade e a morbidade geral da doença, a HAP continua sendo associada ao risco de hospitalizações e consequentes encargos financeiros e econômicos⁵⁵⁻⁵⁷. Sabe-se que há relação entre a admissão hospitalar com HAP e o pior tempo de sobrevivência a longo prazo, gerando um aumento da carga da doença. De acordo com dados do registro REVEAL publicado em 2014, as hospitalizações de indivíduos com HAP são frequentes. Dos 862 pacientes avaliados, 490 (56,8%) tiveram uma ou mais hospitalizações durante o período de acompanhamento de três anos após o diagnóstico, sendo que 257 destes (52,4%) foram internados em função da HAP⁵⁶.

Outra análise realizada com dados de 2007 a 2011 demonstrou que a HAP está associada a alta morbidade e mortalidade prematura. Foram incluídos dados de 4.009 pacientes, dos quais 2.275 apresentaram uma ou mais hospitalizações durante o período de acompanhamento com custo médio para todas as hospitalizações de US\$ 46.118 (desvio padrão [DP] 135.137) com tempo médio de 10,9 (DP 20,4) dias. Além disso, foi observada uma alta frequência de readmissão hospitalar dentro de um ano após alta hospitalar. Dos 954 pacientes que tiveram mais de uma hospitalização durante o período do estudo, 483 (50,6%), 246 (25,8%) e 225 (23,6%) pacientes tiveram 1, 2 ou ≥ 3 readmissões hospitalares, respectivamente⁵⁵.

Ademais, pacientes com HAP frequentemente são afetados pela perda de renda em razão da perda de trabalho ou a incapacidade de continuar trabalhando. Uma pesquisa conduzida pela *European Pulmonary Hypertension Association* apresentou dados de que cerca de metade dos pacientes com HAP tornaram-se incapazes de trabalhar e 73% dos pacientes tiveram redução da renda familiar. Além disso, 1 em cada 6 indivíduos relataram que sua renda reduziu pela metade.⁵⁸ Adicionalmente, os cuidadores de pacientes com HAP também são impactados pela doença. As diversas restrições causadas pela condição dos pacientes resultam em dificuldade na manutenção de seus empregos, tanto que 35% dos cuidadores relatam redução em sua renda^{59,60}.

1.7. Desfechos clínicos e evolução do manejo da HAP

Os desfechos analisados pelos estudos clínicos evoluíram juntamente com a melhor compreensão da condição e do seu manejo. Nos primeiros estudos de pacientes com HAP em CF-OMS III ou IV, a melhora na capacidade funcional era considerada como um objetivo terapêutico primário, levando à seleção desfechos que endereçassem a tolerância ao exercício. Para pacientes com CF-OMS I e II, adotavam-se desfechos primários que avaliavam o retardo ou

a redução da progressão da doença⁶¹. Atualmente, os desfechos também consideram outros fatores para mensuração do prognóstico do paciente, como tempo de piora clínica ou ocorrência de eventos de morbimortalidade em HAP⁶²⁻⁶⁵.

Desse modo, a avaliação da capacidade funcional tanto do ponto de vista de pesquisa como do ponto de vista clínico é uma importante ferramenta para avaliar a gravidade da doença. Nos últimos anos, os desenhos de ensaios clínicos evoluíram para estudos muito maiores, controlados por placebo e com terapias combinadas. O TC6M, um teste de exercício submáximo, foi o desfecho mais comumente empregado em ensaios clínicos de terapias de HP, e, desta forma, a maioria dos estudos de registros para novas terapias de HAP empregou esse teste como desfecho primário⁶³⁻⁶⁶. Com o passar do tempo, em meados dos anos 2000, desfechos compostos que refletem o tempo até a piora clínica começaram a ser utilizados e são, hoje, os aprovados para ensaios de registro terapêutico de HAP. Os desfechos clínicos relevantes como morte, hospitalização por insuficiência cardíaca ou necessidade de introdução de nova alternativa terapêutica (“terapia de resgate”) são frequentemente utilizadas de forma combinada como desfecho secundário em ensaios clínicos para tratamentos com HAP⁶¹. Ainda, o sistema de classificação funcional NYHA/CF-OMS é amplamente utilizado como medida de gravidade de doenças cardiovasculares⁶⁷ e pode ser utilizado como desfecho primário combinado ou secundário⁶¹.

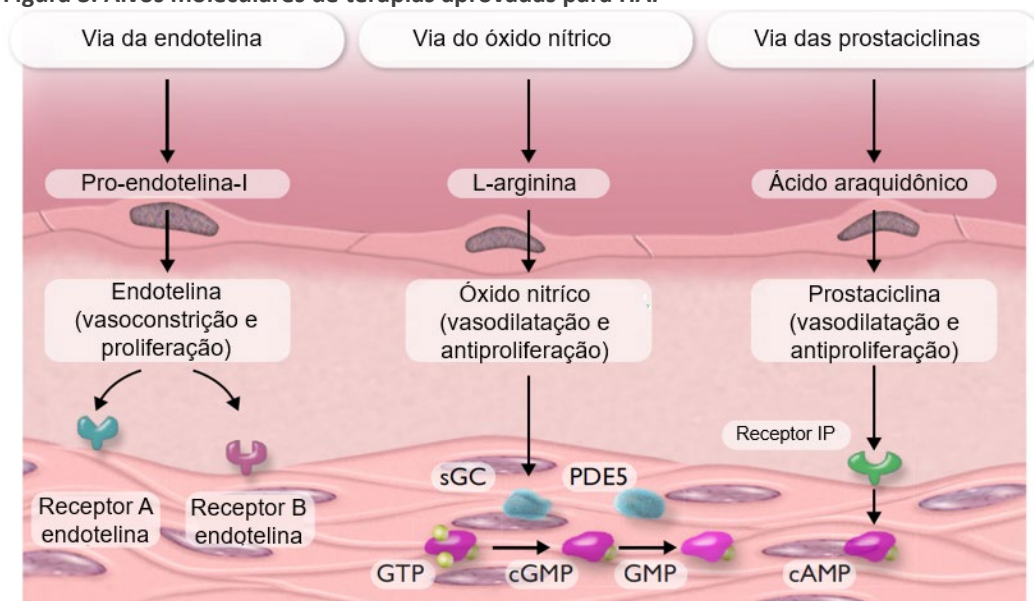
1.8. Tratamento da HAP

Ao longo dos últimos anos, houve significativa mudança na estratégia de tratamento com os fármacos disponíveis, com indicação cada vez mais precoce de tratamento e combinação de fármacos de diferentes vias/classes⁶⁸. Para um tratamento adequado, são fundamentais o diagnóstico hemodinâmico e a classificação de sua etiologia, em que várias delas requerem medidas específicas, além do tratamento farmacológico característico para HAP⁶⁸.

1.8.1. Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico para HAP baseia-se em medicamentos que interferem nas três vias moleculares associadas à fisiopatologia dessa condição: via das prostaciclina, via da endotelina e via do óxido nítrico (Figura 3)⁶⁸. Adicionalmente ao uso de terapias-alvo que atuarão nessas vias moleculares específicas, o manejo da HAP envolve estratégias não farmacológicas, como prática de exercícios físicos e redução do consumo de sódio, além de tratamento de suporte com anticoagulantes e diuréticos⁶⁹.

Figura 3. Alvos moleculares de terapias aprovadas para HAP



cAMP: Monofosfato adenosina cíclica; cGMP: Monofosfato guanosina cíclica; GTP: Guanosina-5-trifosfato; Receptor: Receptor prostaciclina; PDE5: Fosfodiesterase 5; GCs: Ciclase guanilato solúvel
Adaptado de Humbert et al. (2022) ¹

Portanto, o processo de escolha do melhor tratamento para pacientes com HAP é caracterizado por uma estratégia complexa que inclui avaliação inicial da gravidade da doença e a subsequente resposta ao tratamento⁶⁹. Especificamente em relação à abordagem farmacológica com medicamentos atuantes na via das prostaciclina, da endotelina e/ou do óxido nítrico, é importante mencionar que eles podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação. A escolha da melhor estratégia terapêutica será definida pela estratificação de risco do paciente e pela sua experiência prévia com outras terapias, bem como outros fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo^{8,69}.

Via do óxido nítrico

(113) Inibidor da fosfodiesterase 5 (PDE5i): Sildenafil

Pacientes com HAP apresentam níveis reduzidos de óxido nítrico (NO) sérico e tecidual, contribuindo para o quadro de vasoconstrição⁷⁰. A vasodilatação associada aos efeitos do NO ocorrem por meio das ações da Guanosina Monofosfato cíclica (cGMP). Considerando que o cGMP é degradado pela enzima fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), sua inibição, por moléculas como a sildenafil, leva ao aumento na concentração de cGMP, com consequente aumento dos efeitos da via do NO, resultando em aumento do relaxamento das células lisas musculares e promovendo vasodilatação⁵. A eficácia da inibição da PDE5, e consequentemente dos inibidores de PDE5 (PDE5i), depende da disponibilidade de NO, pois como a PDE5 atua bloqueando a degradação de cGMP, é dependente de um eixo NO-sGC-cGMP funcional⁷¹. Como os efeitos do

PDE5i dependem do nível de NO, com a progressão da HAP, a concentração de NO diminui gradativamente e os efeitos da PDE5i são reduzidos¹²⁹. **A deterioração clínica de uma parte de pacientes com HAP ocorre devido a uma resposta insuficiente ou intolerância aos PDE5i⁷², uma desvantagem considerável para pacientes com HAP que necessitam de tratamentos de longo prazo⁷³.**

(II) Estimulador da guanilato ciclase (GCs): Riociguate

A guanilato ciclase solúvel (GCs) é uma enzima importante no sistema cardiopulmonar, pois é responsável pela produção do GMPc e, logo, está envolvida nos efeitos vasodilatadores desencadeados pela via do NO⁷⁴. A estimulação da GCs exacerba os efeitos vasodilatadores da via NO-GCs-GMPc, atuando por meio de mecanismo duplo: (1) aumentando a sensibilidade e atividade do receptor intracelular de NO e (2) **aumentando a produção de GMPc na ausência de NO**. Logo, o estímulo da GCs se mostra como uma abordagem efetiva na exacerbação dos efeitos vasodilatadores da via do NO. **Desta forma, riociguate não depende dos níveis de NO para promover o efeito vasodilatador⁷⁵.**

Via das prostaciclina: Iloprost e Selexipague

Os efeitos das prostaciclina sobre a circulação pulmonar ocorrem por meio de sua ligação ao receptor IP. Dessa forma, as prostaciclina são capazes de induzir o relaxamento da musculatura lisa vascular das arteríolas pulmonares, promovendo vasodilatação e inibição da proliferação celular⁷⁶. A atuação de iloprost nessa via molecular ocorre por meio de sua ação análoga à das prostaciclina⁷⁷. Já o selexipague atua como um agonista do receptor de IP, desencadeando os mesmos efeitos das prostaciclina¹⁰².

Via da endotelina: Bosentana e ambrisentana

A endotelina-1 é o mais potente vasoconstritor natural que temos e produz seus efeitos biológicos por meio de sua ligação aos receptores de endotelina A e B. Em pacientes com HAP, os níveis de endotelina estão elevados tanto localmente, no endotélio vascular pulmonar, quanto sistemicamente⁷⁸. Os antagonistas do receptor de endotelina, bosentana e ambrisentana, impedem a ligação da endotelina aos receptores, minimizando seus efeitos vasoconstritores^{79,80}.

1.8.2. Terapia farmacológica combinada

A terapia combinada, que consiste na associação de duas ou mais classes de medicamentos simultaneamente, tem sido utilizada com sucesso no tratamento da hipertensão sistêmica e da insuficiência cardíaca. A associação de medicamentos tem se demonstrado uma opção eficaz

para o manejo da HAP, pois as distintas vias de sinalização conhecidas por estarem envolvidas na doença podem ser abordadas por medicamentos específicos. Usualmente, a terapia combinada é uma estratégia amplamente utilizada na prática clínica quando os resultados obtidos com a monoterapia são insatisfatórios. Desse modo, a adição de uma segunda ou terceira terapia representa uma alternativa terapêutica satisfatória para pacientes com HAP ⁶⁹.

O uso combinado de fármacos apoia-se no potencial de sinergia existente na intervenção simultânea em diferentes vias fisiopatológicas. Uma meta-análise com 14 estudos demonstrou que houve uma redução do risco de piora clínica geral dos pacientes em tratamento combinado quando comparado a monoterapia (17% [332 de 1940] vs. 28% monoterapia [517 de 1862], risco relativo (RR) 0,65 [Intervalo de Confiança (IC) 0,58 – 0,72], $p < 0,00001$), além de melhorar a *performance status* dos pacientes ⁸¹.

A adição de um segundo medicamento (terapia combinada dupla) mostrou-se satisfatória para diferentes combinações de fármacos administrados ^{82–84}. Além disso, a terapia tripla também é uma opção terapêutica possível com benefício comprovado⁷². **Outra estratégia terapêutica que pode manter o paciente em terapia de combinação dupla, sem necessidade de adicionar um terceiro medicamento, envolve a substituição de medicamentos dentro de uma mesma via, caso o paciente não apresente resposta clínica satisfatória em uma terapia dupla inicial** ⁶⁸.

Observa-se que a troca de agente terapêutico de pacientes em terapia combinatória dupla é uma opção terapêutica essencial para trazer melhora clínica para pacientes com HAP e postergar a progressão da doença⁶². Reduzir a necessidade de adição de um novo medicamento na terapêutica do paciente, utilizando a estratégia de aumentar as opções terapêuticas disponíveis ainda na dupla terapia em caso de falha, é uma alternativa que pode aumentar a adesão terapêutica, pois reduz-se a necessidade de ingestão de mais um medicamento pelo paciente. Ademais, é uma estratégia que pode reduzir potenciais eventos adversos e potenciais interações medicamentosas, em caso de ingestão de múltiplos fármacos, ou mesmo de polifarmácia ⁸⁵.

1.8.3. Diretrizes clínicas

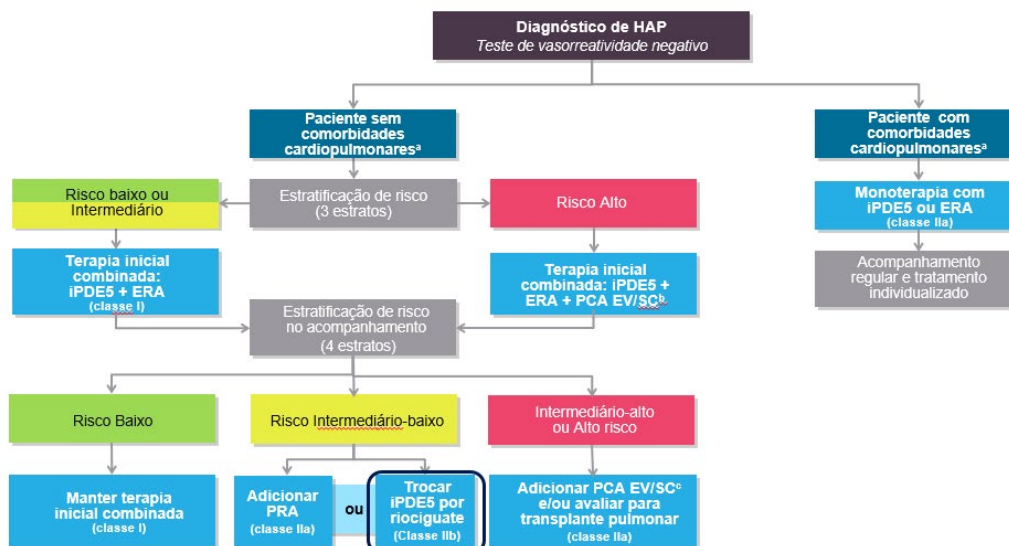
2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension¹

Em 2022, foi publicada a diretriz de prática clínica para HAP pela *European Society of Cardiology* e *European Respiratory Society*. O manejo de pacientes com HAP requer uma estratégia de tratamento abrangente e cuidados multidisciplinares. Além da utilização de

medicamentos para HAP, medidas gerais e cuidados em situações especiais representam componentes de um cuidado otimizado aos pacientes. Neste contexto, as consequências sistêmicas da HP e da insuficiência cardíaca direita devem ser manejadas de forma adequada para a reduzir a carga da doença.

A diretriz desenvolveu o algoritmo de tratamento para HAP, conforme Figura 4.

Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com HAP desenvolvido pela ESC/ERS



113. As comorbidades cardiopulmonares são condições associadas a um risco aumentado de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e incluem obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e doença coronariana; as comorbidades pulmonares podem incluir sinais de doença pulmonar parenquimatosa leve e estão frequentemente associadas a uma DLCO baixa (<45% do valor previsto). B. Epoprostenol intravenoso ou treprostnil EV/SC.; c. em pacientes com risco intermediário-alto ou alto enquanto recebem terapias orais, a adição de epoprostenol EV ou treprostnil EV/SC e encaminhamento para avaliação devem ser considerados. Se adicionar análogos da prostaciclina EV/SC for inviável, a adição de selexipague ou a mudança de PDE5i para riociguato pode ser considerada. PRA: Receptor Agonista de Prostaciclina (selexipague); PDE5i: inibidor da fosfodiesterase-5 (sildenafil) ERA: agonistas do receptor de endotelina (bosentana e ambrisentana).

Adaptado de Humbert et al. (2022) – Algoritmo de tratamento de hipertensão arterial pulmonar baseado em evidências para pacientes com hipertensão arterial pulmonar idiopática, hereditária, associada a medicamentos e associada a doenças do tecido conjuntivo ¹.

Tratamento inicial

O tratamento inicial de pacientes com HAP deve ser baseado em uma avaliação de risco abrangente e multiparamétrica, considerando o tipo e a gravidade da doença, comorbidades, acesso a terapias, aspectos econômicos e preferência do paciente. Para pacientes com risco baixo ou intermediário, a terapia combinatória dupla com ERA e PDE5i é recomendada. Esses pacientes não devem utilizar terapia tripla inicial, dada a falta de evidências científicas que suportem essa recomendação. Essa abordagem foi avaliada por meio dos resultados de dois estudos: AMBITION e TRITON. O estudo AMBITION (NCT01178073) recrutou pacientes virgens de tratamento, com classe funcional II e III da OMS e randomizou os participantes em 3 grupos: grupo de terapia combinada de ambrisentana com tadalafila, grupo de monoterapia com

tadalafila e grupo de monoterapia com ambrisentana. Ao final do estudo foi constatado que a terapia combinatória dupla promoveu melhora significativa (HR 0,50, IC 95% 0,35-0,72, $p < 0,001$) para os desfechos TC6M e NT-proBNP em relação a monoterapia ⁸³. Já o estudo TRITON (NCT02558231) avaliou a eficácia da terapia dupla (macitentana e tadalafila) vs. a terapia tripla (macitentana, tadalafila e selexipague). Os resultados do estudo não demonstraram benefício clínico adicional da terapia tripla em relação a terapia dupla. Contudo, os achados demonstraram melhora substancial da função hemodinâmica e capacidade de exercício com a utilização de terapia inicial dupla ERA e PDE5i ⁸⁶.

Com base nas evidências geradas por estes e outros estudos, a terapia inicial em combinação dupla com um ERA e um PDE5i é recomendado para pacientes recém-diagnosticados que apresentam risco baixo ou intermediário. A terapia inicial em combinação tripla oral não é recomendada, dada a atual falta de evidências que apoiem esta estratégia.

Em suma, a terapia dupla inicial com ERA e PDE5i alcança importantes resultados de melhora dos sintomas (classe funcional), capacidade física, biomarcadores cardíacos e redução da hospitalização. A personalização do tratamento da HAP para cada paciente deve ser feita através da análise de diversos fatores, e oferecer uma terapêutica com ação em mais de uma via de sinalização celular da doença já demonstrou ser uma estratégia preferencial.

Tratamento sequencial

Pacientes com HAP requerem acompanhamento regular, incluindo estratificação de risco e avaliação do paciente. Pacientes que alcançam *status* de baixo risco apresentam maior sobrevida comparado com aqueles com risco intermediário ou alto. Alcançar e manter o perfil de baixo risco é o principal objetivo do tratamento de manutenção com HAP. Com base nisso, recomenda-se as seguintes ações:

- (I) Em pacientes que atingiram status de baixo risco com terapia inicial de HAP, deve-se continuar com o tratamento;
- (II) **Em pacientes que continuarem apresentando risco intermediário-baixo apesar de recebem terapia com ERA + PDE5i, deve-se considerar adição de selexipague ou a troca de PDE5i por riociguat (um estimulador de guanilato ciclase);**
- (III) Em pacientes em risco intermediário-alto ou alto em tratamento combinatório oral, a adição de epoprostenol ou treprostinil deveria ser considerada. Contudo, estes não possuem aprovação regulatória no Brasil. Para esses pacientes, a indicação de transplante de pulmão também deve ser considerada. Alternativamente à adição dos análogos de prostaciclina intra-venoso/subcutâneo (epoprostenol e treprostinil), a

adição de selexipague ou a troca do PDE5i por riociguat também deve ser considerada.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Pulmonar⁸

O novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da HP, foi publicado no dia 21 de julho de 2023, conforme publicação em Diário Oficial da União⁸.

A publicação do novo PCDT ocorreu após a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) analisar duas solicitações de alteração no manejo de tratamento de HAP no sistema público de saúde. Em 2021, o medicamento selexipague obteve recomendação favorável de incorporação para pacientes adultos com HAP em classe funcional III, que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa à iloprost⁸⁸.

Dessa forma, em 2022, a comissão analisou a segurança do tratamento em monoterapia ou terapia combinada dos medicamentos disponíveis no sistema até então – sildenafil, bosentana, ambrisentana, selexipague e iloprost (Relatório Nº 730/2022), com decisão final de incorporação do uso associado dos fármacos para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar¹⁰.

O PCDT recentemente atualizado indica um novo direcionamento de tratamento da HP no Brasil, passando a contemplar diretrizes de tratamento para os 5 grupos da Hipertensão Pulmonar e a estratificação de risco. A estratégia de tratamento está dividida em três principais etapas: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte, para todos os grupos; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3) tratamento cirúrgico, com transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada.

Especificamente para os pacientes classificados no grupo 1 – Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), o documento elucida que estes tiveram um aumento em complexidade e número de evidências de eficácia na última década, bem com o desenvolvimento de medicamentos específicos. Portanto, o tratamento deve considerar uma estratégia complexa envolvendo a avaliação inicial da gravidade e o acompanhamento da resposta terapêutica. Os benefícios esperados com o tratamento medicamentoso da HAP são a melhora da capacidade de exercício, da classe funcional e dos parâmetros hemodinâmicos (redução da pressão de artéria pulmonar, aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar).

Algoritmo para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

De acordo com o novo PCDT, o tratamento deve ser iniciado com base no resultado do teste de vasorreatividade pulmonar e da estratificação de risco, permitindo diferentes combinações de medicamentos, de acordo com o prognóstico e necessidades de cada perfil de paciente, visando a melhora do seu quadro clínico. As classes terapêuticas e os medicamentos preconizados pelo Protocolo são: bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) – nifedipino e anlodipino; os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafil; os antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) – ambrisentana e bosentana; e os medicamentos que agem na via das prostaciclina – iloprost e selexipague. As três vias fisiopatológicas são alvo dos medicamentos atualmente disponíveis, além dos BCC a via do óxido nítrico, a via da endotelina e a via da prostaciclina.

Pacientes virgens de tratamento, portadores de HAP idiopática, hereditária ou induzida por drogas ou toxinas e que apresentem teste de vasorreatividade pulmonar positivo devem ser tratados inicialmente com a maior dose de BCC (nifedipino ou anlodipino) tolerável e a resposta terapêutica deve ser avaliada após 3 a 6 meses de tratamento. Se o paciente apresentar uma resposta adequada, definida pela presença de critérios de baixo risco na estratificação simplificada, deve ser mantida a monoterapia prolongada com BCC.

Caso não seja observada uma resposta sustentada ao tratamento com altas doses de BCC, estes pacientes devem ser tratados de acordo com as recomendações para pacientes com teste de vasorreatividade negativo ou para aqueles com outras etiologias de Grupo 1, com medicamentos aprovados para HAP, de acordo com a estratificação de risco. A monoterapia inicial foi indicada para alguns grupos específicos de HAP nos quais a relação eficácia e segurança da terapia combinada inicial não está estabelecida (Tabela 4). Segundo o documento, nesta população, como não há evidência oriunda de comparação direta entre os fármacos, não fica estabelecida qualquer monoterapia de primeira linha. A escolha do medicamento dependerá de fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo. Dentre os fármacos disponíveis para uso em monoterapia, estão ambrisentana, bosentana, iloprost, sildenafil ou selexipague.

O PCDT preconiza que se deve **seguir o escalonamento adequado conforme cada caso e a indicação em bula dos medicamentos. Por exemplo, a ambrisentana e o selexipague possuem indicação terapêutica aprovada apenas para usuários em CF II e III, conforme as suas bulas.**

Tabela 4. Indicações para monoterapia na hipertensão arterial pulmonar

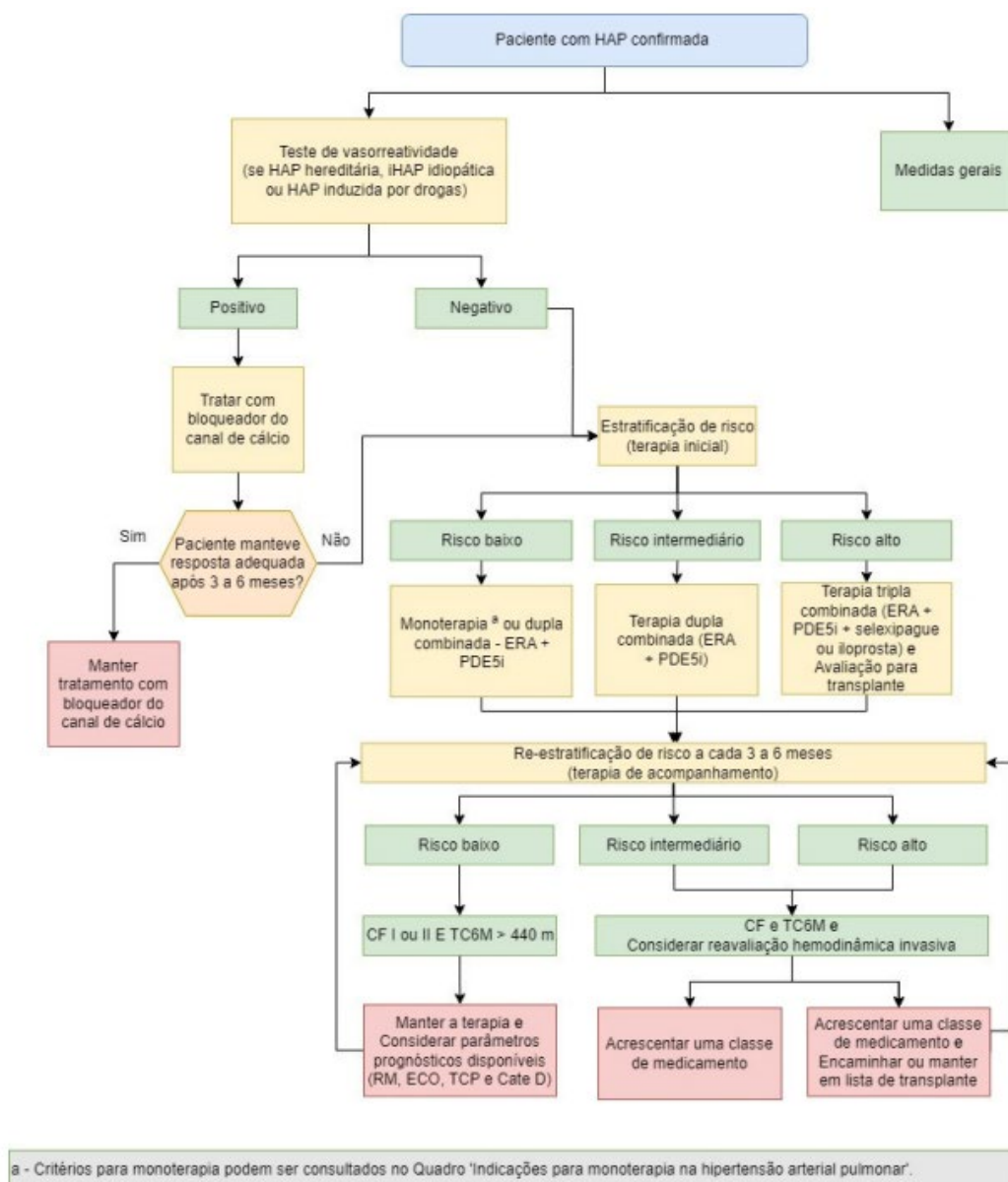
Recomendações
Pacientes com HAP-I, HAP-H ou HAP-D com teste de vasorreatividade pulmonar positivo em classe funcional I-II e resposta hemodinâmica sustentada após 1 ano de BCC.
Pacientes com HAP que permanecem estáveis e estratificados com baixo risco após tratamento prolongado (>5-10 anos) com monoterapia.
Paciente com HAP-I > 75 anos e com múltiplos fatores de risco para insuficiência cardíaca com FE preservada (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, obesidade).
Pacientes com suspeita ou alta probabilidade de doença pulmonar veno-oclusiva ou hemangiomatose pulmonar capilar.
Terapia combinada não disponível ou contraindicada (ex. doença hepática grave).
Pacientes com doença muito leve (ex. CF-OMS I, RVP 3-4 WU, PAPm <30mmHg, VD normal no ecocardiograma).

HAP hipertensão arterial pulmonar, HAP-I: HAP idiopática, HAP-H: HAP hereditária, HAP-D: HAP induzida por drogas e toxinas, BCC: bloqueadores dos canais de cálcio, HIV: vírus da imunodeficiência humana, CF-OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde, RVP: resistência vascular pulmonar, PAPm pressão de artéria pulmonar média, VD: ventrículo direito. Adaptado de Galie N. e colaboradores, 2019 ⁴².

Para pacientes com risco baixo, o início de tratamento com terapia dupla combinada foi destinado aos pacientes virgens de tratamento e que não preenchem aos critérios para iniciar o tratamento em monoterapia. Para pacientes com risco intermediário, a terapia combinada é a indicada. Em ambos os casos, a terapia dupla preferencial deverá incluir um PDE5i (sildenafil) e um ERA (preferencialmente bosentana, o qual poderá ser substituído por ambrisentana). Na impossibilidade de utilização de um destes fármacos, selexipague ou iloprosta poderá ser utilizado. Em pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla, é aconselhado o uso de terapia tripla, utilizando sildenafil associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipague. Caso haja restrição ao uso do selexipague, este poderá ser substituído por iloprosta. Pacientes em alto risco devem ser avaliados por equipe de transplante pulmonar e a inclusão ou permanência em lista dependerá da sua estratificação de risco subsequente.

A Figura 5 estabelece o algoritmo recomendado para o tratamento medicamentoso da HAP, com o objetivo de atingir parâmetros de baixo risco.

Figura 5. Algoritmo de tratamento da HAP segundo o PCDT de 2023 do Ministério da Saúde



HAP: hipertensão arterial pulmonar; HAP-I: HAP idiopática; HAP-H: HAP hereditária; HAP-D: HAP induzida por drogas ou toxinas; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio; CF: classe funcional; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; RM: ressonância magnética cardíaca; ECO: ecocardiograma; ERA: antagonistas de receptor da endotelina 1; PDE5i: inibidores da fosfodiesterase 5; TCP: teste de exercício cardiopulmonar; Cate D: cateterismo cardíaco direito.
Adaptado de Ministério da Saúde – PCDT de HP, 2023 ⁸

Terapia de acompanhamento

Segundo o PCDT, após 3 a 6 meses do início do tratamento, os pacientes devem ser novamente estratificados, utilizando a ferramenta simplificada do registro francês (Tabela 1) ou outra ferramenta de estratificação de risco da preferência do médico. Os pacientes que apresentarem resposta terapêutica adequada e baixo risco nas reavaliações deverão manter a terapia e permanecer em acompanhamento regular. **Atualmente, para os pacientes que mesmo em tratamento medicamentoso se enquadram na classificação de risco intermediário ou alto, a única opção terapêutica incluída no PCDT é escalonar o tratamento: se o paciente**

estiver em monoterapia inicial, deverá ir para terapia combinada dupla; se o paciente estiver em terapia combinada dupla, deverá ir para terapia combinada tripla. A combinação tripla disponível inclui um PDE5i (sildenafil), um ERA (ambrisentana ou bosentana) e selexipague (preferencial) ou iloprostá. A utilização e indicação para acrescentar um terceiro medicamento necessita ser comprovada por estratificação de risco intermediário/alto, conforme Figura 5. Os pacientes também devem ser encaminhados para acompanhamento com a equipe de transplante de pulmão. Para os pacientes que evoluam ou mantenham a sua classificação de risco alto, o tratamento deve ser escalonado para terapia máxima combinada tripla, com priorização do transplante de pulmão. A persistência ou piora da classificação para risco intermediário ou alto deverá ser controlada com incremento para terapia dupla, tripla ou combinação máxima, dependendo do tratamento previamente utilizado.

Importante enfatizar que são incluídos para tratamento medicamentoso específico os pacientes do grupo 1 (HAP), diagnosticados por meio de cateterismo cardíaco direito, que demonstrem pressão média da arterial pulmonar acima de 25 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar menor ou igual a 15 mmHg e resistência vascular pulmonar maior que 2 WU. Da mesma forma, são elegíveis ao transplante de pulmão os pacientes com HP que não atingirem o baixo risco apesar de estarem em uso de terapia tripla com dose otimizada e que apresentarem condições clínicas para o transplante, conforme o vigente Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, e as idades mínima e máxima atribuídas aos respectivos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

1.9. Terapias atuais e novas possibilidades de complementação do tratamento

Conforme demonstrado, a HAP é associada a uma carga de morbidade e mortalidade significativa. As novas opções de tratamento desenvolvidas nas últimas duas décadas impactaram o curso da doença, reduzindo morbidade e mortalidade geral e melhorando o prognóstico dos pacientes^{69,89}. Entretanto, a carga de piora clínica continua alta com uma mortalidade de 1 ano estimada em torno de 15%^{40,90}, chegando até aproximadamente 30% com a evolução da doença e piora da classe funcional 3 anos após o diagnóstico, mesmo com a terapia atual^{14,91}.

O recém atualizado PCDT publicado pelo Ministério da Saúde representa um grande avanço nas opções terapêuticas no tratamento dos pacientes com HAP no país, já que incluiu a opção de combinação dupla como terapia inicial para HAP para aqueles pacientes não tratados previamente e que não preencheram os critérios para iniciar o tratamento em monoterapia. Neste caso, conforme descrito, a terapia dupla preferencial deverá incluir um PDE5i e um ERA,

contudo, caso haja impossibilidade de utilização de um destes fármacos, iloprostá ou selexipagú poderão ser considerados. Em pacientes que não atingiram baixo risco com terapia combinada dupla, é aconselhado o uso de terapia tripla com PDE5i, ERA e agente com ação na via das prostaciclínas: selexipagú preferencialmente ou iloprostá⁸. Dessa forma, para alcançar um perfil de baixo risco em pacientes com HAP, o PCDT recomenda que regimes combinados destas drogas sejam usados⁸.

Especialmente em relação aos agentes que atuam na via do óxido nítrico, durante muitos anos, os PDE5i, representado pela sildenafil no Brasil, têm sido uma das principais terapias de escolha do tratamento de HAP em função seu perfil de segurança e efetividade. No entanto, os efeitos dos PDE5i dependem dos níveis de NO endógeno, que estão escassos na HAP, devido à disfunção endotelial característica da doença. Com a progressão da HAP e a concentração de NO diminuída, os efeitos dos PDE5i são reduzidos e limitados, uma desvantagem considerável da sildenafil para pacientes com HAP que necessitam de tratamentos de longo prazo⁹³. Dessa forma, uma porcentagem de pacientes não consegue atingir os objetivos de tratamento com os PDE5i, mesmo em terapia combinada dupla com ERA (terapia combinatória dupla preferencial pelo PCDT de HAP⁸). O estudo CAPTURE analisou pacientes de HAP que trocaram a terapia de PDE5i, e dentre os principais motivos, a falta de eficácia foi a principal razão relatada entre 32 (80%) dos 40 que fizeram essa troca. Um registro espanhol recentemente publicado avaliou a resposta aos PDE5i no tratamento da HAP em monoterapia ou terapia combinada e identificou que 67% dos pacientes foram não-respondedores ao tratamento. Dentre as causas para a classificação de não-respondedores, estão óbito, ocorrência de eventos clínicos que levassem a alteração do tratamento, piora da categoria de risco de mortalidade e não alteração dos riscos intermediário-baixo, intermediário-alto ou alto. Como conclusão, eles enfatizaram que **apenas um em cada três pacientes com HAP apresenta uma resposta favorável com o tratamento com PDE5i. Desse modo, fica evidente que muitos indivíduos não conseguem controlar os sinais e sintomas da doença e evitar a sua progressão com a sildenafil, seja em monoterapia ou em associação com ERA.**

A troca da terapia com um PDE5i por riociguat foi avaliada no estudo REPLACE, o qual comparou 2 grupos de tratamento: manutenção de PDE5i ou troca para riociguat em pacientes em risco intermediário que estivessem com tratamento estável com PDE5i como monoterapia ou em combinação com ERAs. Os resultados mostraram que a troca foi eficaz em promover melhora clínica e redução dos eventos de piora clínica nos pacientes. Tais resultados do estudo REPLACE serão melhor descritos posteriormente neste documento⁶².

Segundo o PCDT atual, pacientes que não atingem respostas satisfatórias com PDE5i + ERA, possuem uma única alternativa baseada no escalonamento do tratamento com a adição de um terceiro agente que atue na via das prostaciclinas (preferencialmente selexipague e em alternativa, iloprostá)⁸. Como uma alternativa terapêutica, a mudança de um PDE5i para riociguato poderia ser considerada uma estratégia para pacientes que não alcançam resposta suficiente ao tratamento com PDE5i + ERA, particularmente dadas as diferenças na farmacologia entre os estimuladores sGC e os PDE5is, especialmente ao considerar que o riociguato aumenta os níveis intracelulares de cGMP independente dos níveis de NO⁶².

Esta é uma nova opção, aprovada pela ANVISA em 25 de outubro de 2022¹⁴⁴, para pacientes que não respondem a terapia combinada com PDE5i + ERA, que permite a manutenção de uma terapia dupla por meio da estratégia de substituição de medicamentos dentro de uma mesma via, em alternativa a adição de um terceiro agente ⁶⁸. Essa conduta é também uma estratégia terapêutica preconizada pela atual diretriz das Sociedades Europeias de Cardiologia¹ e Pneumologia no tratamento da HAP, conforme algoritmo de tratamento apresentado na Figura 4.

A escolha do melhor tratamento na HAP inclui, entre outros fatores, pontos centrados no paciente como adesão, tolerabilidade, história com outros medicamentos e a preferência do paciente, que devem ser levados em consideração ao avaliar a adição de um novo medicamento ou uma troca de medicamento. Isso se faz especialmente importante porque os pacientes com HAP na prática do mundo real podem ter perfis diferentes daqueles incluídos nos ensaios clínicos, sendo provavelmente mais velhos, com mais comorbidades e utilizando um número maior de medicamentos concomitantes⁹⁶. Desse modo, ao acrescentar mais uma droga ao esquema de tratamento do indivíduo, pode-se aumentar o risco potencial de surgimento de eventos adversos e interações medicamentosas em pacientes com polifarmácia .

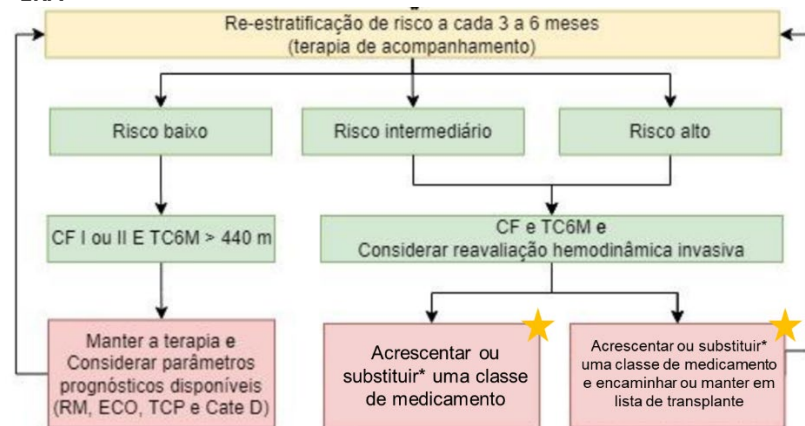
Segundo a Organização Mundial da Saúde⁹⁸, cerca de 50% dos pacientes com doenças crônicas não aderem aos tratamentos farmacológicos, 4% a 5% das internações hospitalares ocorrem por eventos adversos evitáveis e cerca de 30% das consultas de emergência são geradas por problemas relacionados a medicamentos. Os eventos adversos são uma complicação comum e geram custos nos cuidados de saúde, representando a quinta causa de morte nos Estados Unidos⁹⁹. A idade do paciente e a polifarmácia são fatores que também estão associados ao maior número de consultas médicas e à ocorrência de eventos adversos⁹⁹.

Dessa forma, em alinhamento com a principal diretriz de tratamento da HAP (ESC/ERS 2022), ampliar as opções terapêuticas de pacientes com HAP que não alcançaram o baixo risco com a

terapia dupla de PDE5i + ERA é uma estratégia essencial para alcançar a compensação necessária e atrasar a progressão da doença e, portanto, melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. Adicionalmente, como já mencionado, a redução da quantidade de medicamentos na terapia, em situações de troca de terapias da mesma classe ao invés de adicionar um novo medicamento, pode ser favorável, especialmente para pacientes com dificuldade de adesão ao tratamento e reduzir potencial surgimento de eventos adversos em função de uso de múltiplas terapias ⁸⁵.

Assim, reiteramos que a estratégia aqui pleiteada se baseia na troca de PDE5i (no Brasil, sildenafil) por riociguat em pacientes que não alcançaram resposta satisfatória em terapia dupla com PDE5i + ERA, como uma alternativa à terapia tripla, com selexipague, conforme algoritmo proposto na Figura 6, adaptado do PCDT. Tal proposta se mostra potencialmente favorável para reduzir o risco de eventos adversos e interação medicamentosa, sem perda quanto à eficácia terapêutica, proporcionando um ganho hemodinâmico, de capacidade de exercício e de qualidade de vida similar à terapia tripla ⁸⁵. A adição desta alternativa também permite a expansão dos tratamentos possíveis no PCDT em seu máximo potencial, em linha com a principal diretriz de HAP internacional¹, corroborando com a individualização do tratamento para maximizar as chances de sobrevida do paciente.

Figura 6. Proposta de alteração do algoritmo de tratamento para inclusão da terapia dupla de riociguat + ERA



*Substituir sildenafil por riociguat em pacientes tratados com sildenafil + ERA.

Adaptado de Ministério da Saúde – PCDT de HP, 2023 ⁸

Propõe-se a incorporação de riociguat (Adempas®) no tratamento de pacientes diagnosticados com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague + PDE5i + ERA

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA E COMPARADOR

2.1. Indicações e contraindicações

Adempas® (riociguat) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP para melhorar a capacidade de exercício, a CF-OMS e para retardar a piora clínica. A eficácia foi demonstrada em pacientes em monoterapia com riociguat ou em combinação com ERA ou prostanóides. Também é indicado para tratamento de pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (Grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.

Adempas® (riociguat) é contraindicado durante a gravidez. A coadministração de riociguat com nitratos de ou doadores de óxido nítrico (como amil nítrico) em qualquer forma é contraindicada. Além disso, administração combinada com medicamentos da classe PDE5i e outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel são contraindicados. Pacientes com HP associada com pneumonias intersticiais idiopáticas não devem utilizar riociguat¹⁰⁰.

O riociguat já recebeu aprovação regulatória para uso em terapia combinada dupla tanto pelo *Food and Drug Administration* (FDA) quanto pela *European Medicine Agency* (EMA). Mais recentemente, em 25 de outubro de 2022¹⁴⁴, a ANVISA aprovou riociguat em terapia combinada dupla para melhorar a capacidade de exercício, a CF-OMS e para retardar a piora clínica de pacientes com HAP¹⁰⁰.

2.2. Mecanismo de ação, farmacocinética e interações medicamentosas

O riociguat é um estimulante da guanilato ciclase solúvel (GCs), uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora GMPc. A GMPc intracelular desempenha uma importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus vascular, proliferação, fibrose e inflamação. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, deficiência na síntese de óxido nítrico e estimulação insuficiente da via NO-GCs-GMPc. O riociguat tem dois mecanismos de ação. Este sensibiliza a GCs ao NO endógeno estabilizando a ligação NO-GCs. Também estimula diretamente a GCs por meio de um sítio de ligação diferente, independentemente do NO. O riociguat restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.

As informações farmacocinéticas e de interação medicamentosa de riociguat estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5. Características farmacocinéticas de riociguat

Parâmetro	Descrição
Distribuição	- A ligação à proteína plasmática em humanos é alta, de aproximadamente 95%, sendo com a albumina sérica, e a α1-glicoproteína ácida os principais componentes ligantes. - O volume de distribuição é moderado com volume de distribuição no estado de equilíbrio de aproximadamente 30 L.
Eliminação	- O riociguat total (componente de origem e metabolitos) é excretado por via renal (33-45%) e biliar/fecal (48-59%). - Com uma depuração sistêmica de cerca de 3-6 L/h, o riociguat pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. – A meia-vida de eliminação é de cerca de 7 horas em indivíduos saudáveis e de cerca de 12 horas nos pacientes
Metabolismo	-Metabolizado por nucleases em nucleotídeos de vários comprimentos

Adaptado da Bula de Riociguat¹⁰⁰

2.3. Posologia e titulação de riociguat⁷⁴

Riociguat é um medicamento utilizado por via oral e o início do tratamento necessita de uma titulação de dose simples, que se inicia com 1mg, passa para 1,5mg e 2mg, chegando até 2,5mg, três vezes ao dia.

Portanto, a dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, em intervalos de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos. A dose deve ser aumentada a cada 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão arterial sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose atual deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão. Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão arterial sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia. A Figura 7 exemplifica a titulação de dose de riociguat.

Figura 7. Exemplo de titulação de dose de riociguate



Cp: comprimido. Imagem ilustrativa elaborada a partir da bula de Riociguate⁷⁴

A dose individual estabelecida deve ser mantida a menos que ocorram sinais e sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima de riociguate é 7,5 mg. Se a dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose, conforme planejado. Se não for tolerada, a redução da dose pode ser considerada a qualquer momento.

Dados de estudos mostraram que a titulação não é complexa e é bem tolerada, com 90% dos pacientes do estudo PATENT e 92% dos pacientes do estudo REPLACE alcançando as doses máximas de 2 ou 2,5mg três vezes ao dia, com boa tolerabilidade e perfil de segurança conhecido^{62,101}.

2.4. Comparador

A seleção do comparador para o desenvolvimento deste dossiê de avaliação de tecnologia em saúde de riociguate seguiu as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde para a Elaboração de Parecer-Técnico Científico e as Diretrizes de Avaliações Econômicas^{102,103}.

De acordo com o PCDT publicado no início de 2023 pelo Ministério da Saúde, sildenafil é recomendada como terapia inicial em monoterapia para grupos específicos e em combinação com ERA (preferencialmente bosentana, o qual poderá ser substituído por ambrisentana) em pacientes virgens de tratamento e que não preenchem os critérios para iniciar o tratamento em monoterapia. Pacientes que não atingem respostas satisfatórias com PDE5i + ERA, possuem uma única alternativa no PCDT vigente, baseada no escalonamento do tratamento com a adição de um terceiro agente que atua na via das prostaciclina, sendo selexipague como preferencial e iloprostá como alternativa⁸.

Este dossiê propõe a incorporação de riociguate no SUS para tratamento da HAP em pacientes que não alcançaram resposta satisfatória (baixo risco) com terapia dupla com ERA + PDE5i, em alternativa à terapia tripla com selexipague + ERA + PDE5i.

O tratamento com selexipague é indicado para pacientes com CF II e III, conforme a bula do medicamento e conforme especificação do PCDT, sendo, portanto, a mesma indicação de riociguate em HAP^{74,104}. Além de possuírem perfis similares conforme classe funcional da OMS, as terapias combinadas com riociguate e as terapias combinadas com selexipague são posicionadas como alternativas entre si no arsenal terapêutico do tratamento da HAP nas diretrizes internacionais de diagnóstico e tratamento da doença¹. Dessa forma, utilizou-se como comparador a terapia indicada como preferencial nesta etapa do tratamento e para o perfil de paciente atendido pelo SUS, sendo este, o selexipague + ERA + PDE5i.

Digno de nota, é importante ressaltar que segundo a indicação em PCDT, para pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla de PDE5i + ERA, é aconselhado o uso de terapia tripla utilizando sildenafil associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, **preferencialmente**, selexipague. Apenas em caso de restrição ao uso do selexipague, este poderá ser substituído por iloprost⁸.

Iloprost possui indicação de bula para tratamento de doentes adultos com hipertensão pulmonar arterial pulmonar grave em classe funcional III e IV da OMS/NYHA, para melhorar a capacidade de exercício e os sintomas¹⁰⁴. Seu uso foi avaliado majoritariamente pacientes em classe funcional IV e é o único tratamento que atua na via das prostaciclina para HAP com indicação para este perfil de paciente¹⁰⁴. Iloprost está incorporado ao SUS em alternativa a selexipague, este, deve ser a escolha de tratamento preferencial em combinação tripla⁸. **Sendo assim, o comparador ideal para a proposta de incorporação de riociguate, trata-se da terapia preferencial tripla com selexipague.**

Descrição do comparador

Selexipague

Selexipague é um agonista seletivo do receptor IP, administrado por via oral, e estruturalmente e farmacologicamente distinto da PGI₂ e seus análogos. Selexipague é indicado em bula para o tratamento de longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I da OMS) para retardar a ocorrência de eventos de morbimortalidade em pacientes adultos com classe funcional (CF) II-III. Este medicamento pode ser utilizado em terapia combinada adicional a ERA e/ou PDE5i, ou em monoterapia para pacientes que não sejam candidatos a estas terapias.

Selexipague é administrado por via oral, duas vezes ao dia, possuindo um esquema de titulação complexo que pode levar até 2 meses (8 semanas) com aumento de doses semanais em 200 mcg até que o paciente apresente eventos farmacológicos adversos que não possam mais ser tolerados ou gerenciados, ou até que a dose máxima de 1600 microgramas duas vezes ao dia seja atingida^{88,104}.

Em 06 de agosto de 2021 foi publicada a decisão de incorporação de selexipague no SUS por meio da portaria SCTIE/MS Nº 53, 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 à iloprostá, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde⁸⁸. De acordo com o PCDT atualmente vigente de Hipertensão Pulmonar, em pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla preferencial com ERA + PDE5i, é aconselhado o uso de terapia tripla, utilizando sildenafil associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipague. A terapia tripla com selexipague é indicada para pacientes em classe funcional II ou III no PCDT.

No que tange ao uso de selexipague em terapia tripla, a principal evidência científica para esta alternativa terapêutica foi o estudo GRIPHON. Este ensaio clínico randomizado avaliou a utilização de selexipague vs. placebo, com uma terapia de fundo para HAP no *baseline*, sendo que 32,5% do total de pacientes recebia terapia dupla (ERA+PDE5i), 32,4% recebiam apenas PDE5i e 14,7% recebiam apenas ERA. Cerca de 20% dos pacientes do estudo não recebiam nenhum tratamento no *baseline*.

Parte dos pacientes em terapia com selexipague apresentam dificuldade de adesão e ocorrência de eventos adversos associados que levam a descontinuação do tratamento¹⁰⁶. No estudo GRIPHON^{84,106} 44,7% dos pacientes tiveram pelo menos um EA grave e 19% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a Eas. Dos que conseguiram manter a sua utilização, mais de 70% não alcançaram a dose terapêutica preconizada em bula de 1.600 mcg devido aos efeitos adversos ocasionados pelo tratamento⁸⁴.

Além disso, o tratamento com selexipague necessita de uma titulação de 2 meses, iniciando com 200 microgramas administrado duas vezes ao dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas. A dose é aumentada em incrementos de 200 microgramas administrados duas vezes ao dia, geralmente em intervalos semanais, até que o paciente apresente eventos farmacológicos adversos que não possam mais ser tolerados ou medicamento gerenciados, ou até que a dose máxima de 1600 microgramas duas vezes ao dia (8 vezes maior que a dose inicial) seja atingida.

Figura 8. Exemplo de titulação de dose de selexipague de acordo com a prática clínica

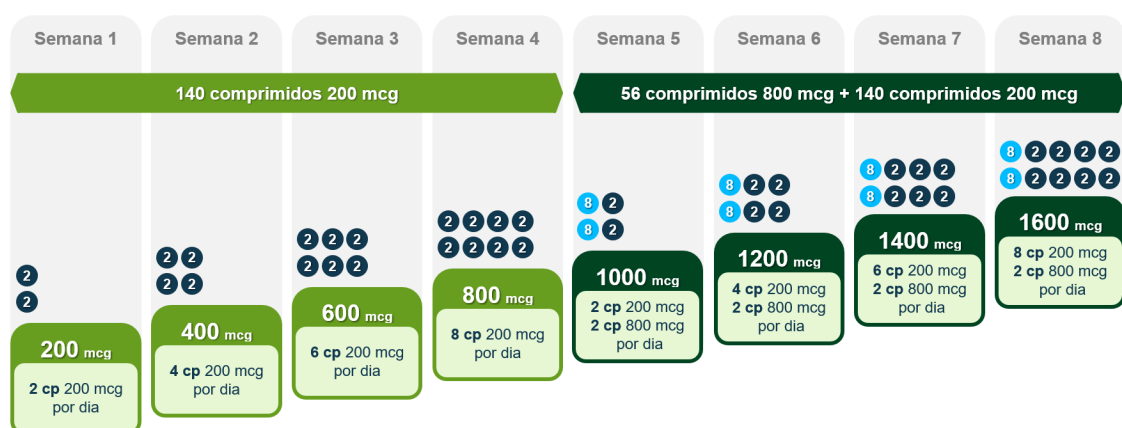


Imagem ilustrativa elaborada a partir da bula de Selexipague¹⁰⁴.

A Figura 8 representa um exemplo de titulação de dose de selexipague de acordo com a prática clínica, envolvendo a combinação de diferentes apresentações para a realização de aumentos semanais de 200 mcg na dose, isto porque, os pacientes que apresentarem eventos adversos não toleráveis, necessitarão de redução da dose de 200 mcg. No estudo GRIPHON⁸⁴, apenas 28,4% dos pacientes do braço selexipague chegaram à dose máxima de 1.600 mcg, sendo que 7,1% chegaram a dose máxima de 1.400 mcg, 7,3% chegaram a dose máxima de 1.200 mcg, 6,1% chegaram a dose máxima de 1.000 mcg, 14,3% chegaram a dose máxima de 800 mcg, 10,8% chegaram a dose máxima de 600 mcg, 11,3% chegaram a dose máxima de 400 mcg e por fim, 11,8% dos pacientes chegaram a dose máxima de 200 mcg. Dessa forma, pela grande variabilidade de doses máximas que os pacientes conseguem atingir, há um alto número de possibilidades de combinações de doses, o que pode acarretar em uma complexidade de logística ao SUS e a dificuldade de adesão ao tratamento pelos pacientes.

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1. Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

Para a revisão sistemática (RS), a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado na Tabela 6. Foi realizada uma busca por estudos que avaliassem o riociguat para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i + ERA.

Tabela 6. Acrônimo PICOS da revisão sistemática.

Acrônimo		Definição
P	População	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidores da fosfodiesterase-5 e antagonistas do receptor de endotelina
I	Intervenção	Riociguat
C	Comparadores	Qualquer tratamento ativo ou placebo
O	Desfechos	<u>Eficácia:</u> Alteração TC6M Alteração CF-OMS Alteração NT-proBNP Piora clínica ¹ <u>Segurança:</u> Eventos adversos sérios
S	Desenho de estudo	Revisões sistemáticas da literatura (com ou sem meta-análise), estudos clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais (coortes retrospectivas ou prospectivas), estudos de comparação indireta

¹ Piora clínica é definida como: morte; septostomia atrial; transplante pulmonar; hospitalização não planejada relacionada à HAP; início de novo tratamento para HAP (ERA, prostaciclina inalado ou oral) ou modificação de tratamento preexistente, início de prostaciclina intravenosa ou subcutânea; diminuição persistente de >15% desde o linha de base ou >30% desde a última medição na TC6M; piora persistente da CF-OMS; ou aparecimento ou agravamento de sinais/sintomas de insuficiência cardíaca direita que não responde à terapia diurética oral otimizada.

TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos; CF da OMS: Classe funcional da OMS; NT-proBNP: fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B

Pergunta de pesquisa: “O uso de riociguat é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HAP que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i + ERA?”

Para realizar a RS, não houve restrições de idade ou outras características para a seleção de estudos, foram incluídas as publicações que satisfizessem a pergunta PICOS pormenorizada na Tabela 6. Não houve restrição de comparadores para que fosse possível capturar um maior número de estudos envolvendo a população pesquisada. Estudos *in vitro* ou em modelo animal, opiniões de especialistas, resumos de congresso, pôsteres, estudos sem grupo comparador e revisões narrativas foram excluídos. Outros estudos importantes para o tema, mas que não satisfizessem a PICOS, foram avaliados caso a caso e, se relevantes, foram incluídos como “evidências adicionais” em seção própria.

3.2. Busca de evidências e extração dos dados

Para a condução dessa RS, foi elaborada uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente), utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os descritores utilizados estão: “riociguat” e “adempas”. A busca foi realizada no dia 20/09/2023 nas seguintes bases de

dados: MEDLINE via PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*) (Tabela 7). Adicionalmente, buscas manuais foram realizadas em todas as referências dos estudos incluídos com o intuito de capturar publicações que avaliaram o uso do riociguat. As pesquisas incluíram estudos publicados até setembro de 2023.

Tabela 7. Estratégia de busca nas bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
Medline via PUBMED	((("riociguat"[Supplementary Concept]) OR ("riociguat"[Text Word])) OR ("BAY 63-2521"[Text Word])) OR ("Adempas"[Text Word])) AND (((("Pulmonary Arterial Hypertension"[MeSH Terms]) OR ("Pulmonary Arterial Hypertension"[Text Word])) OR ("Arterial Hypertension, Pulmonary"[Text Word])) OR ("Hypertension, Pulmonary Arterial"[Text Word]))	253
EMBASE	('riociguat':ti,ab,kw OR 'adempas':ti,ab,kw OR 'bay 63-2521':ti,ab,kw) AND ('pulmonary arterial hypertension':ti,ab,kw OR 'arterial hypertension, pulmonary':ti,ab,kw OR 'hypertension, 49 azard 49 r arterial':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	436
The Cochrane Library	#1 "Pulmonary Arterial Hypertension" 1763 #2 "Arterial Hypertension, Pulmonary" 21 #3 "Hypertension, Pulmonary Arterial" 26 #4 #1 OR #2 OR #3 1772 #5 "Riociguat" 253 #6 "Adempas" 14 #7 "BAY 63-2521" 26 #8 #5 OR #6 OR #7 254 #9 #4 AND #8 104	104
Lilacs	("Pulmonary Arterial Hypertension" OR "Hipertensão arterial pulmonar" OR "Hipertensión arterial pulmonar") AND ("riociguat" OR "adempas" OR "BAY 63-2521") AND (db: ("LILACS"))	5

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde¹⁰¹. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos duplicados. Na sequência, foi realizada a triagem (fase 1), na

qual, após leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados, excluiu-se aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos na fase 1 passaram para o *screening* de leitura na íntegra dos artigos (fase 2). Os estudos incluídos ao final do processo tiveram os seus dados extraídos.

Na etapa de extração de dados, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, país, número e principais características dos pacientes, intervenções e comparadores, desfechos primários e secundários. Os processos de seleção dos estudos e de extração dos dados ocorreram em duplicata, com discordâncias resolvidas por terceiro revisor ou consenso.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi conduzida utilizando os critérios de avaliação da *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) ¹⁰⁷, recomendada pela colaboração Cochrane. E a escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR-2) para revisão(ões) sistemática(s) ¹⁰⁸. A avaliação da certeza da evidência foi feita seguindo recomendações *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) ¹⁰⁹. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde ¹¹⁰, a certeza de evidência se relaciona com grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é classificada como de alta certeza, é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa certeza, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

3.3. Resultado da seleção de estudos

Por meio de buscas em bases de dados eletrônicas, foram encontradas 798 publicações. Foram encontradas 343 duplicatas após o envio para o software EndNote®. Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade nos 412 títulos e resumos. Destas, 37 publicações foram para a fase de leitura completa; uma tabela com as publicações excluídas após leitura completa pode ser encontrada no Apêndice 1. Após a leitura completa, foram incluídas três publicações, uma delas referente ao ensaio clínico REPLACE (fase IV), uma revisão sistemática com metanálise e um estudo de comparação indireta. Um estudo observacional que avaliou o uso de riociguat por pacientes com HAP em um centro de tratamento brasileiro foi descrito como evidência adicional por compor evidência de efetividade da população nacional. Como se trata de um estudo sem braço comparador, ele não atendeu aos critérios de elegibilidade da pergunta PICO (Tabela 6).

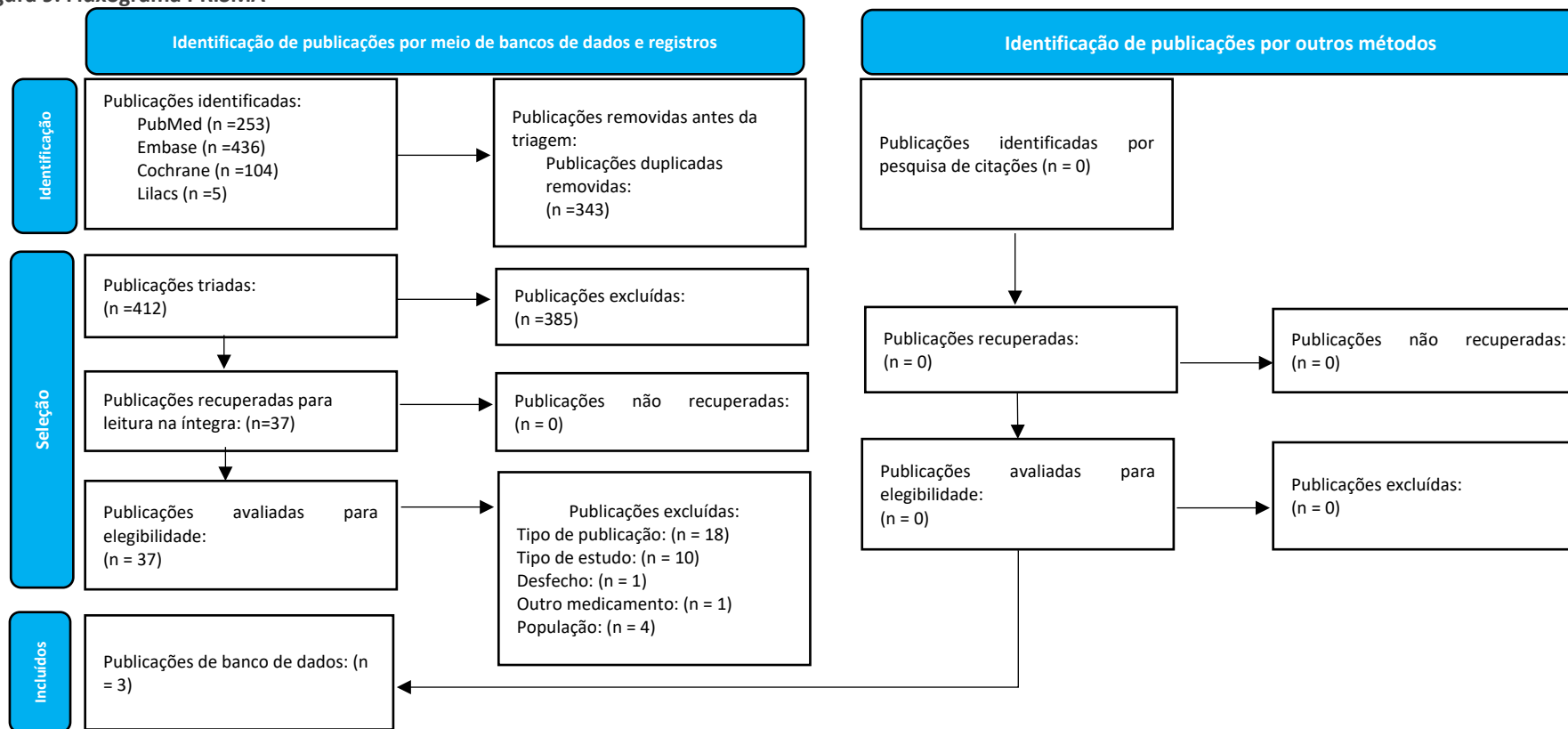
Em 2021, foi publicado o estudo REPLACE (NCT02891850), um ensaio clínico randomizado, prospectivo, controlado por placebo e multicêntrico. Foram incluídos 226 pacientes com HAP de várias etiologias que apresentavam risco intermediário de mortalidade em um ano, e que não conseguiram alcançar os objetivos do tratamento com PDE5i em monoterapia ou em combinação com ERA. O estudo foi o primeiro a comparar diretamente o uso de PDE5i em relação ao riociguat por meio da avaliação de desfechos de eficácia e segurança.

Em 2022, um estudo de comparação indireta avaliou eficácia relativa e absoluta entre riociguat (em combinação com ERA) e selexipague (em combinação a ERA e PDE5i). Foram utilizados os ensaios clínicos REPLACE e GRIPHON para comparar os desfechos de CF-OMS e TC6M.

Em 2023, uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia e segurança da troca de PDE5i por riociguat em pacientes com HAP que não responderam satisfatoriamente ao PDE5i ou que apresentaram eventos adversos relacionados ao PDE5i.

Os três estudos serão mais bem descritos na próxima seção.

Figura 9. Fluxograma PRISMA



Adaptado de Page et al., (2021) ¹¹¹

Tabela 8. Resumo das publicações incluídas na revisão sistemática da literatura

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção (N)	Comparadores (N)	Principais desfechos	Tempo de seguimento
Hoeper, M. (2021) ⁶²	Ensaio Clínico randomizado Fase III REPLACE (NCT02891850)	Hipertensão Arterial Pulmonar	Riociguat (N = 111) (71% dos pacientes em uso de riociguat + ERA, 29% riociguat monoterapia)	PDE5i (sildenafil ou tadalafila) (N = 115) (72% dos pacientes em uso de ERA + PDE5i, 28% PDE5i monoterapia)	TC6M, CF-OMS, NT-proBNP, piora clínica (morte, hospitalização ou progressão da doença)	14 dias de seleção, 24 semanas de tratamento e 30 dias de follow-up
Liu, Y. et al. (2023) ⁹³	Revisão sistemática com metanálise	Hipertensão Arterial Pulmonar	Riociguat	PDE5i (sildenafil ou tadalafila)	TC6M, CF-OMS, NTproBNP e variáveis hemodinâmicas (Ica, PAPm e RVP)	Variável (12 semanas até 2 anos)
Ornstová, E. (2022) ⁸⁵	Estudo de comparação indireta	Hipertensão Arterial Pulmonar	REPLACE: Riociguat em monoterapia ou em associação com ERA (N = 111)	GRIPHON: Selexipague (21,3% em monoterapia, 13,1% combinado com ERA, 31,8% combinado com PDE5i e 33,8% combinado com ERA + PDE5i) (N = 574)	Piora da CF-OMS e TC6M	REPLACE: 24 semanas GRIPHON: 26 semanas

TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos; CF-OMS: Classe Funcional da Organização Mundial da Saúde; NT-proBNP: fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B; ERA: Antagonistas de receptor de endotelina; PDE5i: Inibidores da fosfodiesterase 5; Ica: índice cardíaco; PAPm: Pressão arterial pulmonar média; RVP: Resistência Vascular Pulmonar.

3.4. Descrição dos estudos selecionados

3.4.1. REPLACE – Hoeper, M. et al (2021) ⁶²

Desenho do estudo e metodologia

REPLACE (NCT02891850) foi um estudo prospectivo, randomizado, aberto, controlado, conduzido em 81 hospitais referências no tratamento de HP em 22 países. Esse estudo foi conduzido com base nos resultados promissores demonstrados pelo ensaio clínico RESPITE que suportaram a hipótese de que pacientes com HAP que apresentam resposta inadequada com PDE5i podem se beneficiar com a troca para riociguat. O estudo (RESPITE) foi precursor do estudo REPLACE, porém por não atender aos critérios de elegibilidade da pergunta PICOS deste PTC, não foi incluído nesta revisão sistemática, visto que o estudo não apresentou grupo comparador.

No REPLACE foram incluídos mulheres e homens com idade entre 18 e 75 anos com HAP sintomática, incluindo HAP idiopática, HAP hereditária, HAP induzida por toxinas, HAP associada a cardiopatia congênita, hipertensão portopulmonar ou HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Esses pacientes estavam sob risco intermediário de mortalidade em 1 ano, apesar de receberem doses estáveis de PDE5i (tadalafila 20-40 mg por dia ou sildenafil oral $\geq$ 60 mg por dia) como monoterapia ou em combinação com ERA por ao menos 6 semanas antes da randomização.

Risco intermediário foi definido como CF-OMS III, com TC6M de 165-440 metros no momento de seleção e randomização, baseado nos limites estipulados pela diretriz de tratamento ESC-ERS.

Dada a variabilidade global dos padrões de prescrição de PDE5i e associado a complexidade da condução do estudo, o estudo foi aberto sem mascaramento do tratamento utilizado. Entretanto, a avaliação dos desfechos TC6M, piora clínica e CF-OMS foi realizada por profissionais de saúde que não sabiam qual tratamento era utilizado pelos pacientes, que não estiveram envolvidos na administração do medicamento, e que não sabiam sobre a pressão sanguínea e os efeitos do índice cardíaco após administração do fármaco, e, portanto, estavam em cegamento. O NT-proBNP dos participantes era avaliado e armazenado em um laboratório central e os desfechos de hospitalização (hospitalização em decorrência de eventos adversos) e progressão da doença foram revisados por um comitê clínico de especialistas em HAP independentes e mascarados para a randomização.

O estudo consistiu em um período de 14 dias de seleção, 24 semanas de tratamento randomizado e um período de 30 dias de *follow-up* de segurança. Os pacientes do grupo riociguate tiveram um período de *washout* de PDE5i de 24 horas para os que haviam recebido sildenafil e de 48 horas para os que haviam recebido tadalafila no momento da randomização. O riociguate era administrado de acordo com um esquema de administração no qual os pacientes iniciavam o tratamento com 1 mg por três vezes ao dia, com um ajuste de dose até o máximo de 2,5 mg por dia durante um período de 8 semanas. Seguido do período de ajuste de dose, os pacientes receberam riociguate por um período adicional de 16 semanas. Os pacientes que no momento da randomização estavam em uso de terapia combinada dupla permaneceram em uso do ERA previamente utilizado e fizeram a troca do PDE5i para riociguate após estratificação, e os pacientes do grupo placebo continuaram o tratamento PDE5i de acordo com a terapia que já estavam recebendo, portanto ou continuaram o tratamento oral com sildenafil (≥ 60 mg por dia) ou com tadalafila oral (20-40 mg por dia) em combinação ou não com um ERA (ambrisentana, bosentana ou macitentana). Com isso, os grupos gerais do estudo poderiam ter participantes recebendo monoterapia ou terapia dupla. As visitas de acompanhamento aconteceram no momento de seleção, linha de base, nas semanas 8, 16 e 24.

O desfecho primário do estudo foi de melhora clínica, com os pacientes atingindo pelo menos dois dos seguintes critérios: aumento do TC6M em 10% ou 30 metros ou mais da linha de base em relação a semana 24, mudança para CF-OMS I ou II, ou redução da concentração de NT-proBNP de ao menos 30% da linha de base até a semana 24, na ausência de piora clínica. Piora clínica foi definida como morte por qualquer causa, hospitalização por piora da HAP ou progressão da doença. O desfecho primário foi avaliado em diversos subgrupos especificados previamente, como estratificação por idade, (<65 vs. ≥ 65 anos), sexo, linha de base da TC6M (< 320m vs. ≥ 320 m), subtipo de HAP, tratamento de linha de base com PDE5i combinado com ERA vs. monoterapia, tratamento na linha de base com sildenafil vs. tadalafila e por tipo de tratamento ERA na linha de base (bosentana, ambrisentana e macitentana).

Resultados

População

Os participantes foram selecionados entre janeiro de 2017 e julho de 2019. Destes, 111 pacientes foram aleatoriamente escolhidos para o grupo de tratamento de riociguate e 113 pacientes ao grupo PDE5i. As características demográficas e clínicas foram similares entre os dois grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Características demográficas e doença na linha de base

	Riociguat (N = 111)	PDE5i (N = 113)
Idade, anos	49,4 (16,2)	49,1 (15,7)
Idade		
< 65 anos	81 (73%)	91 (81%)
≥ 65 anos	30 (27%)	22 (19%)
Sexo		
Masculino	29 (26%)	19 (17%)
Feminino	82 (74%)	94 (83%)
Etnia		
Branco	86 (77%)	88 (78%)
Preto ou afro-americano	4 (4%)	5 (4%)
Asiático	17 (15%)	19 (17%)
Outro	1 (1%)	0
Não respondeu	3 (3%)	1 (1%)
Índice de massa corporal, kg/m²	26,3 (5,0)	26,7 (5,2)
Classificação HAP		
HAP idiopático	69 (62%)	73 (65%)
HAP hereditário	4 (4%)	4 (4%)
HAP induzido por drogas ou toxinas	1 (1%)	4 (4%)
HAP-CTD	24 (22%)	19 (17%)
PoPH	7 (6%)	6 (5%)
HAP-CHD	6 (5%)	7 (6%)
Tempo desde o primeiro o diagnóstico até randomização, anos	3 (1-7)	4 (1-10)
Monoterapia e terapia combinada		
PDE5i monoterapia	32 (29%)	32 (28%)
Terapia combinada PDE5i mais ERA	79 (71%)	81 (72%)
Pré-tratamento PDE5i		
Tadalafila	33 (30%)	33 (29%)
Sildenafil	78 (70%)	80 (71%)
Pré-tratamento ERA		
Bosentana	19 (17%)	20 (18%)
Ambrisentana	30 (27%)	29 (26%)
Macitentan	30 (27%)	32 (28%)
TC6M, m	374 (60)	367 (62)
NT-proBNP, pg/mL	290 (138-863)*	395 (166-1068)

OMS-FC classe III	111 (100%)	113 (100%)
-------------------	------------	------------

Os dados são médias (SD), n (%) ou mediana (IQR). Os dados apresentados são do conjunto de análise completo. TC6M=teste de caminhada de 6 minutos. ERA = antagonista do receptor de endotelina. NT-proBNP = pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral. HAP = hipertensão arterial pulmonar. HAP-DAC= HAP associada a cardiopatia congênita. HAP-CTD=HAP associada à doença do tecido conjuntivo. PDE5i=inibidor da fosfodiesterase-5. HPP=hipertensão portopulmonar.*n=108.

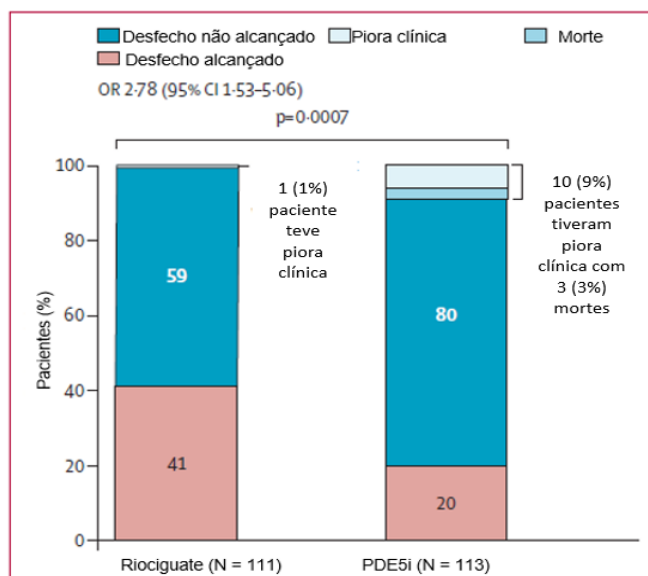
Adaptado de Hoeper et al (2021)⁶²

Destaca-se que mais de 70% dos pacientes já utilizavam um ERA durante o recrutamento em ambos os braços e, portanto, 71% dos pacientes randomizados para o braço riociguat foram avaliados em terapia combinada dupla com ERA (ambrisentana, bosentana ou macitentana) e 72% dos pacientes do braço PDE5i foram avaliados em terapia dupla com ERA (ambrisentana, bosentana ou macitentana) + PDE5i (sildenafil ou tadalafila).

Eficácia

Ao final de 24 semanas de tratamento, 45 (41%) dos 111 pacientes do grupo riociguat e 23 (20%) dos 113 participantes do grupo PDE5i atingiram o desfecho primário composto de melhora clínica e na ausência de piora clínica (OR: *odds ratio* [razão de chance] 2,78; IC 95% 1,53 – 5,06; P = 0,0007), com risco relativo de 1,99 (IC 95% 1,30 – 3,06). Ao longo do tempo de acompanhamento, um (1%) paciente do grupo riociguat e 10 (9%) pacientes do grupo PDE5i apresentaram piora clínica. Além disso, três indivíduos morreram durante o estudo e todos estavam alocados no grupo PDE5i (Figura 10).

Figura 10. Proporção de pacientes que alcançaram o desfecho composto primário



Nota: Grupos “riociguat” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA.

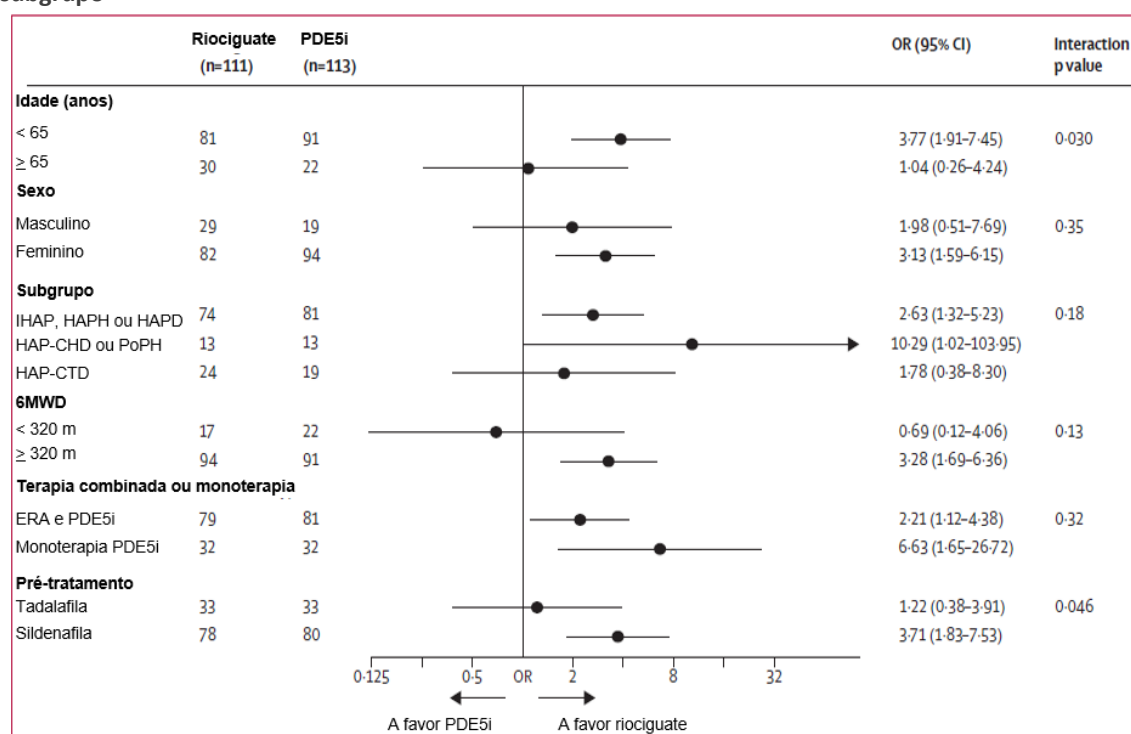
OR=razão de chances; PDE5i=inibidor da fosfodiesterase-5.

*Pacientes que apresentaram piora clínica são um subgrupo daqueles que não atingiram o desfecho primário. †Os óbitos são um subgrupo de piora clínica. Uma morte adicional ocorreu no grupo PDE5i durante a fase de acompanhamento de segurança.

Adaptado de Hoeper et al (2021)⁶²

Quanto ao efeito do tratamento nos subgrupos previamente especificados, não foi notada diferença estatística entre os fatores de estratificação sexo, TC6M na linha de base, subtipos de HAP ou terapia combinada vs. monoterapia (Figura 11). Destaca-se que riociguatate foi superior inclusive no grupo que utilizava ERA previamente em combinação com PDE5i, com significância estatística [OR 2,21 (1,12-4,38)].

Figura 11. Forest plot comparando os pacientes que alcançaram desfecho primário composto por subgrupo



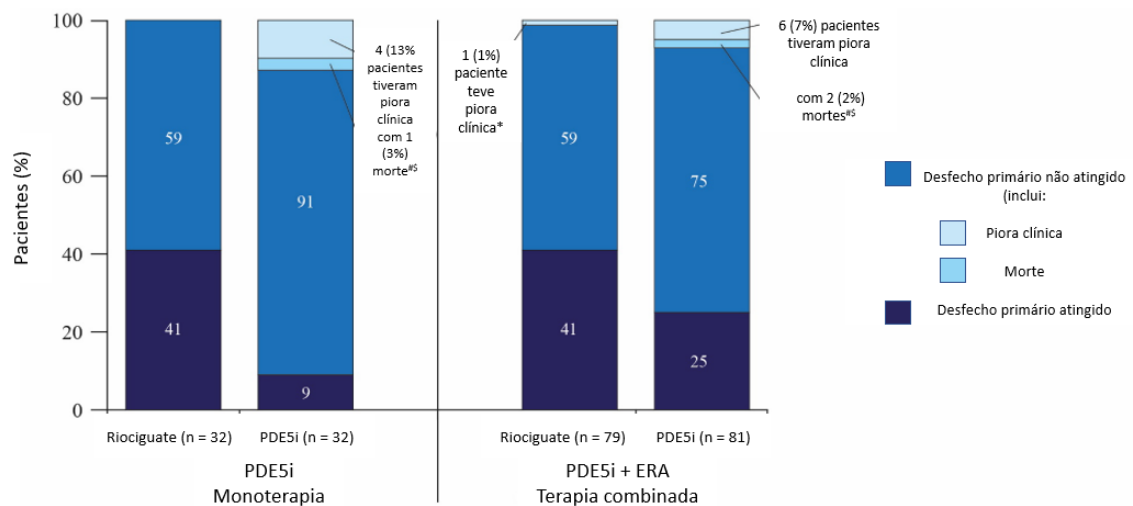
6MWD=teste de caminhada de 6 min (TC6M). DPAH = HAP induzida por drogas e induzida por toxina. ERA = antagonista do receptor de endotelina. HPAH = PAH hereditária. IHAP = HAP-I = HAP idiopática. OR = razão de chances. HAP = hipertensão arterial pulmonar. HAP-DAC= HAP associada a cardiopatia congênita. PAH-CTD=PAH associado ao tecido conjuntivo doença. PDE5i=inibidor da fosfodiesterase-5. HPP=hipertensão portopulmonar.

Adaptado de Hoeper et al (2021)⁶²

Mais especificamente observando as análises por tipo de PDE5i e ERA utilizados, os resultados se mostraram consistentes quando comparados os pacientes em uso de riociguatate ou PDE5i sendo estes em monoterapia ou em terapia combinada com um ERA, conforme dados apresentados no material suplementar do estudo REPLACE (Figura 12). Quando avaliado o subgrupo de pacientes que estavam em monoterapia é possível observar que uma maior proporção de pacientes alcançou o desfecho primário do estudo no grupo riociguatate vs. aqueles que se mantiveram em uso do PDE5i (41% vs. 9%). Nos pacientes em monoterapia, o grupo tratado com riociguatate não apresentou paciente com piora clínica ou morte vs. 4 pacientes com piora clínica e 1 com morte no grupo PDE5i. Da mesma forma, na avaliação do subgrupo que recebeu terapia combinada dupla, é possível ver que o benefício clínico superior foi mantido no grupo riociguatate + ERA, com 41% dos pacientes deste grupo atingindo o desfecho primário vs.

25% dos pacientes do grupo PDE5i + ERA. Além disso, apenas um paciente apresentou piora clínica no grupo riociguatate + ERA vs. 6 pacientes com piora clínica e 2 pacientes com morte no grupo PDE5i + ERA.

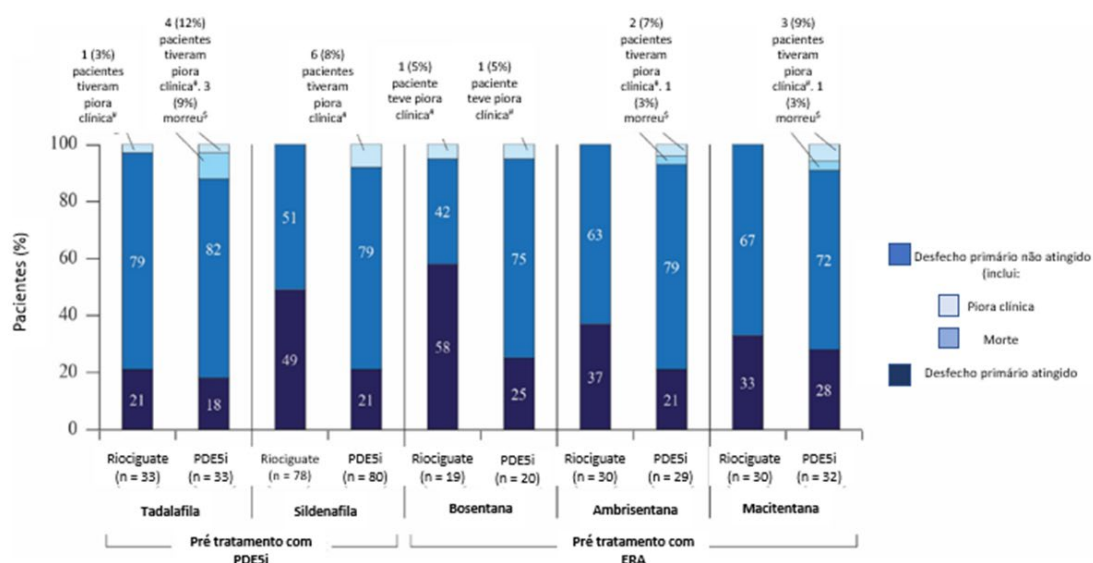
Figura 12. Resultado do desfecho primário de acordo com monoterapia com PDE5i e terapia combinada com PDE5i mais ERA no início do estudo



ERA: antagonista do receptor de endotelina; PDE5i = inibidor de PDE-5; #: Pacientes com piora clínica são um subgrupo dos pacientes que não atingiram o desfecho. § Mortes são um subgrupo de pacientes com piora clínica. Uma morte adicional ocorreu no grupo PDE5i durante a fase de acompanhamento de segurança. Adaptado de Hoeper et al (2021) suplemento⁶²

Adicionalmente, no material suplementar do estudo REPLACE, foi apresentado o resultado do desfecho primário aberto também de acordo com a terapia anteriormente utilizada por medicamento (e não por classe), conforme Figura 13. É possível observar que independentemente do tipo de droga utilizada dentro de sua classe na combinação, seja ou sildenafil ou tadalafila, seja macitentan, ambrisentan ou bosentan, os subgrupos que incluíram riociguatate apresentaram uma maior proporção de pacientes com atingimento do desfecho primário, bem como menores taxas de piora clínica e morte.

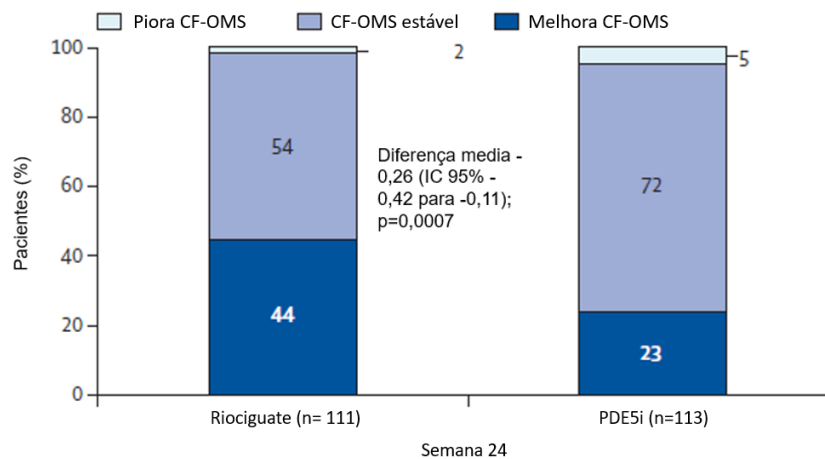
Figura 13. Resultado do desfecho primário de acordo com o tipo de tratamento utilizado no início do estudo



ERA: antagonista de receptor de endotelina; PDE5i: inibidor de PDE5; #: Pacientes com piora clínica são um subgrupo dos pacientes que não atingiram o desfecho; †: Mortes correspondem a um subgrupo de pacientes com piora clínica. Uma morte adicional ocorreu no grupo PDE5i durante a fase de acompanhamento de segurança. Adaptado de Hoeper et al 2021⁶² suplemento.

Na análise dos desfechos secundários, considerando a população geral do estudo REPLACE, o tratamento com riociguate proporcionou melhora na CF-OMS da linha de base até a última semana de acompanhamento, com três pacientes (3%) atingindo a classe funcional I, 46 (41%) atingindo a classe funcional II, 60 (54%) em classe funcional III, dois (2%) com classe funcional IV e nenhum paciente na classe V. Em contrapartida no grupo comparador com PDE5i, três pacientes (3%) alcançaram classe funcional I, 23 (20%) classe II, 81 (72%) classe III, quatro (4%) com classe funcional IV e dois (2%) na classe V (a classe funcional V representa os indivíduos que morreram antes do término do estudo). Ao final do tempo de acompanhamento do estudo (24 semanas), uma significativa maior proporção de pacientes alocados no grupo riociguate alcançou melhora na CF-OMS em relação ao grupo PDE5i (diferença média de -0,26; -0,42 a -0,11; $p=0,0007$) (Figura 14).

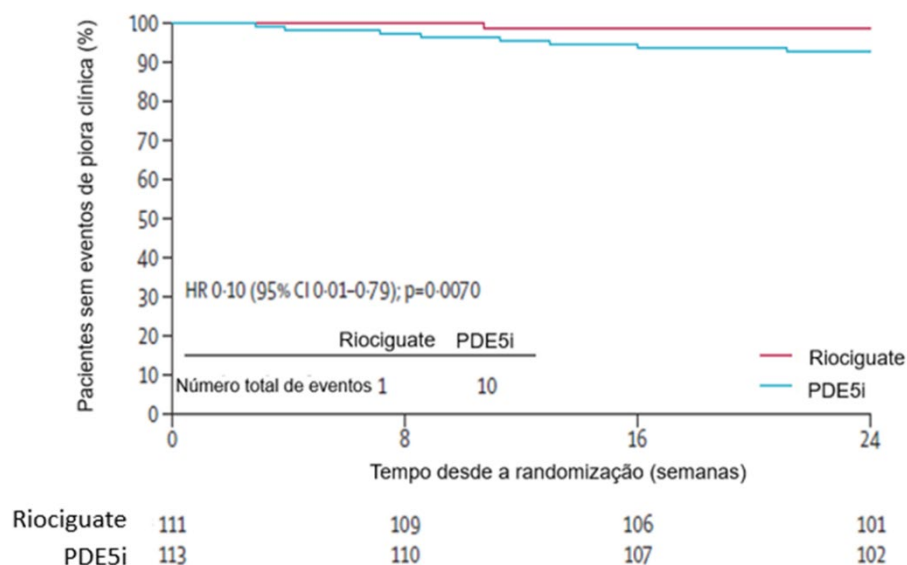
Figura 14. Proporção de pacientes que melhoraram, pioraram e estabilizaram CF-OMS



Nota: Grupos “riociguate” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA WHO-FC. Classe funcional da Organização Mundial da Saúde (CF-OMS). Adaptado de Hoepfer et al (2021) ⁶²

Foi observada piora clínica em um (1%) dos 111 participantes do grupo riociguate por hospitalização em decorrência da piora do HAP. Já no grupo de pacientes com PDE5i, dez (9%) dos 114 apresentaram piora no quadro clínico, sendo que 9 pacientes foram hospitalizados em função da piora do quadro de HAP e um 61azard a progressão da doença. Com isso, foi obtida uma *61azard ratio* [razão de risco] de 0,10 (0,01 – 0,73; p=0,0047) (Figura 15). Portanto, a terapia com riociguate (71% em terapia combinada) reduziu em 90% a chance de piora clínica de pacientes com HAP em comparação à terapia com PDE5i (72% em terapia combinada).

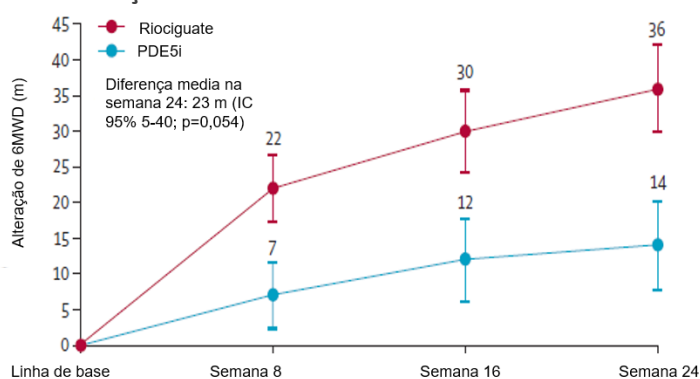
Figura 15. Proporção de pacientes sem eventos de piora clínica



Nota: Grupos “riociguate” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA PDE5i: Inibidores da fosfodiesterase 5. Adaptado de Hoepfer et al (2021) ⁶²

Ademais, considerando a população geral do estudo REPLACE, riociguate melhorou a média da TC6M ao longo do tempo, de 374 metros (Desvio Padrão [DP] 60) na linha de base para 410 metros (DP 95) ao final de 24 semanas (média de alteração de 36 pontos (DP 66)). A melhora obtida no grupo PDE5i foi menos expressiva saindo de 367 metros (DP 62) na linha de base para 381 metros (DP 89) na semana 24 (média de alteração de 14 pontos (DP 67)). Nesse sentido, a diferença média entre os tratamentos foi de 23 metros (IC 95% 5 – 40; $P=0,054$). O valor mediano da alteração da TC6M foi 30 metros (IQR -6 para 61) no grupo riociguate e 14 metros (-14 para 50) no grupo PDE5i (Figura 16).

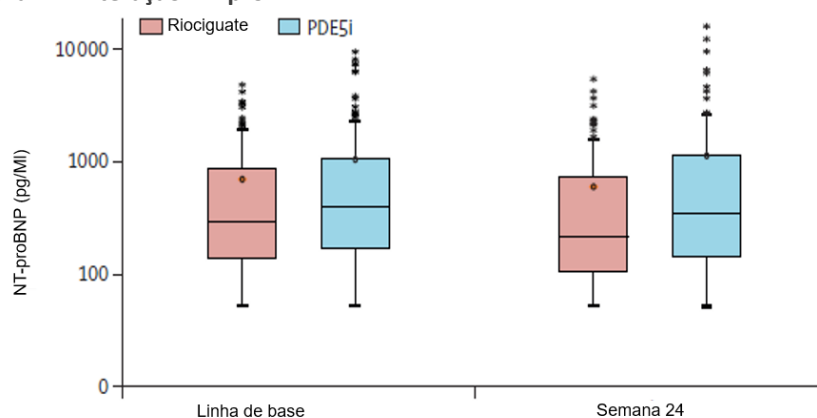
Figura 16. Alteração média de TC6M.



Nota: Grupos “riociguate” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA.
Adaptado de Hoeser et al (2021)⁶²

Para o NT-proBNP, a alteração média da linha de base até a vigésima quarta semana foi de -88 pg/ml (DP 534) no grupo riociguate e 81 pg/ml (DP 1268) no grupo PDE5i (diferença média de tratamento de -170 pg/ml (-426 a 87; $p=0,11$) (Figura 17).

Figura 17. Alteração NT-proBNP



Nota: Grupos “riociguate” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA.
Adaptado de Hoeser et al (2021)⁶²

Segurança

Os resultados da análise de segurança indicaram que os eventos adversos foram reportados em proporção similar entre participantes alocados no grupo riociguat (79 [71%] dos pacientes) e no grupo PDE5i (75 [66%] dos pacientes). Em geral, os eventos adversos mais comumente relatados foram hipotensão (15 [14%]), dor de cabeça (14 [13%]) e dispneia (10 [9%]) no grupo riociguat. No grupo PDE5i, foram relatados principalmente dor de cabeça (oito [7%]), tosse (sete [6%]) e infecção do trato respiratório superior (sete [6%]).

Eventos adversos considerados relacionados ao medicamento foram relatados em 44 (40%) pacientes alocados no grupo riociguat e quatro (4%) no grupo PDE5i. Entretanto, mais pacientes tratados com PDE5i relataram eventos adversos sérios (19 [17%]) do que os indivíduos que utilizaram riociguat (oito [7%]), com eventos adversos graves sendo atribuídos ao medicamento de estudo em dois (2%) pacientes em uso de riociguat e nenhum no grupo PDE5i.

Além disso, eventos adversos que levaram à descontinuação do estudo foram mais frequentes no grupo riociguat (seis [5%]), por insuficiência ventricular direita, dor abdominal superior, diarreia, fadiga, tontura, dor de cabeça, dispneia, hipotensão, dispneia de esforço. Um (1%) paciente do grupo PDE5i descontinuou o estudo. Três (3%) pacientes no grupo PDE5i apresentaram um evento adverso com desfecho de morte. Um paciente adicional (1%) no grupo PDE5i morreu durante o acompanhamento de segurança devido ao agravamento da hipertensão pulmonar. Nenhum paciente do grupo riociguat morreu.

Conclusão

O estudo concluiu que o desfecho primário composto foi atingido, com significativamente maior número de pacientes alcançando melhora clínica na ausência de piora clínica em 24 semanas após a troca para riociguat em comparação com a manutenção de PDE5i.

A troca para riociguat também reduziu a incidência de eventos de piora clínica (morte, hospitalização por piora da HAP, ou progressão da doença) em comparação com a manutenção de PDE5i. Este fato foi impulsionado principalmente por uma taxa mais baixa de hospitalização com riociguat. A morbidade relacionada à HAP e a hospitalização são reconhecidamente importantes fatores prognósticos na mortalidade por HAP.

Diferente de outros estudos modernos de HAP (a partir de 2013), o estudo REPLACE foi o único que mostrou melhora clínica do paciente (em CF e TC6min), demonstrando ser uma estratégia capaz de trazer benefícios clínicos palpáveis, e não somente estabilizar a doença. Ainda, mesmo em um curto período, no estudo REPLACE já foi possível demonstrar resultado positivo com relação ao tempo de piora clínica. Outros estudos em HAP necessitaram tempo de

duração bastante superior (cerca de 70-100 semanas) para demonstrar benefício neste desfecho
82-84.

De forma geral, estes resultados reforçam os dados do estudo RESPITE, que sugeriu que a troca de um PDE5i para riociguat seria capaz de proporcionar desfechos clínicos superiores, com toxicidade semelhante aos PDE5i.

É importante reforçar que os resultados positivos da troca do PDE5i por riociguat foram consistentes em todos os subgrupos analisados, tanto em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA (70% da amostra). Ademais, os resultados com riociguat foram consistentes independente do tipo de PDE5i e ERA utilizado. Assim, através do estudo REPLACE, a terapia com riociguat, incluindo a terapia combinada dupla com riociguat + ERA, se mostrou como uma opção de tratamento efetiva em pacientes com HAP que não atingiram seu objetivo de tratamento com a terapia dupla combinada com PDE5i e ERA.

Desta forma, por ter demonstrado superioridade em todas as análises envolvendo o perfil de terapia prévia (monoterapia, terapia combinada, tipo de PDE5i e tipo de ERA utilizado), os autores pontuam que a eficácia da utilização de riociguat no tratamento da HAP é consistente e qualquer outra nova subanálise e/ou análise de subgrupo teria baixas chances de alterar esse resultado.

3.4.2. Liu et al. (2023)⁹³

Metodologia e desenho de estudo

Liu et al. (2023) publicaram uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia e a segurança do riociguat quando utilizado em substituição a PDE5i para pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Foi realizada uma revisão de literatura seguindo um protocolo (PRIOSPERO: CRD 42022304966) e os critérios do PRISMA. A revisão de literatura foi realizada nas bases eletrônicas PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Open Gray e Google Scholar, de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2021. Os termos de busca utilizados foram “pulmonary arterial hypertension”, “Adempas”, “riociguat”, “BAY 63-2521”, “tadalafil”, “sildenafil” and “phosphodiesterase-5 inhibitors”. A estratégia de busca contendo os termos foi ((pulmonary hypertension [Title/Abstract]) AND (therapy [Title/Abstract])) AND ((tadalafil [Title/Abstract]) OR (sildenafil [Title/Abstract]) OR (phosphodiesterase-5 inhibitors [Title/Abstract])) AND ((Adempas [Title/Abstract]) OR (Riociguat[Title/Abstract])). O idioma foi limitado ao inglês. As referências de todos os estudos relevantes foram revisadas por dois revisores para garantir que todos os estudos relevantes fossem identificados.

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: (A) pacientes com HAP com CF-OMS II ou superior, pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 25 mm Hg e pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤ 15 mm Hg; (B) todos os pacientes receberam doses estáveis de PDE-5is (tadalafila, sildenafil ou outros) como monoterapia ou em combinação com outras classes de medicamentos; (C) pacientes com efeitos colaterais causados por PDE-5is ou pacientes que responderam inadequadamente à terapia com PDE-5i; (D) A média (Média) e o desvio padrão (DP) puderam ser direta ou indiretamente obtidos a partir do artigo; e (E): os estudos eram ensaios clínicos não randomizados que foram controlados antes-depois ou estudos de coorte. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (A): pacientes previamente tratados com riociguat; (B) pacientes com doença restritiva ou obstrutiva clinicamente significativa, doença parenquimatosa pulmonar e insuficiência cardíaca esquerda; (C): pacientes com status de baixo risco ou com melhor efeito de tratamento com PDE-5is; (D): pacientes que receberam riociguat como terapia complementar sem substituição do inibidor de PDE5; e (E): estudos de coorte com amostra pequena, grande viés ou pontuação na escala Newcastle–Ottawa (NOS) ≤ 7 pontos. O fluxograma de seleção das evidências feito por Liu e colaboradores é apresentado no apêndice II (Figura 41). A qualidade metodológica dos estudos primários incluídos foi avaliada com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool 2* para ensaios clínicos randomizados e Newcastle-Ottawa Scale NOS para os estudos de coorte.

Resultados

10 estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados, incluindo um ECR, cinco estudos de coorte prospectivos e quatro estudos de coorte retrospectivos. Um total de 376 pacientes estiveram envolvidos. As características básicas dos estudos incluídos reportadas por Liu *et al.* (2023) podem ser visualizadas na Tabela 10. Os desfechos de eficácia considerados foram TC6M, CF-OMS, NTproBNP, variáveis hemodinâmicas (Ica, PAPm e PVR).

Tabela 10. Características básicas dos estudos incluídos por Liu *et al.* (2022)

Autor Ano	Abrangência/desenho do estudo/Tamanho da amostra	ITT/Descrição da linha de base/ Descontinuações	Pré tratamento com		Dose de riociguat	Período de <i>Washout</i>	Tempo de seguimento	Desfecho (n)
	PDE-5i							
	Sildenafil		Tadalafila					
Hoepfer M. M. 2021 ⁶²	22 países/ECR/111	Sim/REF/7	≥ 60 mg por dia	20 – 40 mg por dia	2,5 mg/dia	Sildenafil: 24h Tadalafila: 48h	24 semanas	45
	M29, F82/ 18 - 75							
	HAP, HAP-poPH, DTC-HAP/ CF III							
Koruda K. 2019 ⁷²	Japão/ECP/7	Sim/Sim/2	40 mg	40 mg	5,7 ± 2,2 mg/dia	Sildenafil: 12h Tadalafila: 24h	265 dias	7
	M3, F4/ 50 ± 20							
	HAP/ CF II e III							
Hoepfer M. M. 2017 ³²	Europa e EUA/EC-R/61	Não/REF/10	20 - 80 mg/ 3x ao dia	40 mg/dia	2,5 mg/ 3x ao dia	Sildenafil: 1-3 dias Tadalafila: 72h	24 semanas	16
	M16, F45/ 18 - 75							
	HAP/ CF III							
Gall H. 2018 ⁹⁴	Internacional/EC-R/98	Sim/Sim/0	Desconhecido		3,37 mg/dia	Sildenafil: 24h a 13 dias Tadalafila: 1-5dias	5 meses	125
	M49, F76/ 64 ± 16							
	HAP, HPTEC/ CF III							
Taran I. N. 2018 ¹¹⁴	Rússia, EC-P, 8	SIM/REF/0	20 - 80 mg/ 3x ao dia	-	7,5 mg/dia	24 horas	12 semanas	8
	M2, F6/ 47 (39,5-50,2)							
	HAP-I/ CF II e III							
Darocha S. 2018 ¹¹⁵	Polônia/EC-R/28	Sim/REF/0	25 mg/3x ao dia	-	2,5 mg/3x ao dia	Desconhecido	22,3 meses	28
	M10, F18/ 65 ± 15							
	HPTEC/ CF I, II e III							

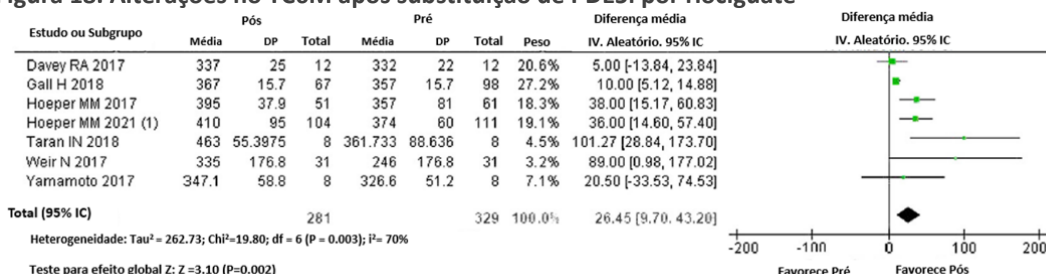
Aleevskaya A. 2020 ⁷²	Rússia/EC-P/12	Sim/REF/0	60 - 80 mg/ 3x ao dia	-	Desconhecido	Desconhecido	13,5 meses	12
	-/ 39,2 ± 10,7							
	IHAP/ CF II e III							
Davey R. A. 2017 ¹¹⁶	EUA/EC-R/ CF 2,8	Sim/REF/0	Desconhecido		2,4 ± 0,1 mg/3x ao dia	Desconhecido	172 semanas	8
	M2, F10/58							
	HAP, HPTEC							
Weir N. 2017 ¹¹⁷	EUA/EC-R/31	Sim/REF/9	Desconhecido		Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido	22
	-/-							
	HAP/ -							
Yamamoto 2017 ¹¹³	Japão/EC-P/8	Sim/REF/0	Desconhecido		6,5 ± 1,4 mg/dia	26,5 ± 10h	6 – 12 meses	8
	M1, F7/72,8 ± 3,1							
	HPTEC/ CF II e III							

DTC-HAP, hipertensão arterial pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo; HPTEC, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; F, feminino; HAP-I, hipertensão arterial pulmonar idiopática; ITT: Análise de intenção de tratar; M, masculino; HAP, hipertensão arterial pulmonar; EC-P, estudo de coorte prospectivo; EC-R, estudo de coorte retrospectivo; ECR, estudo clínico randomizado; REF, referido (mas sem descrição); EUA, Estados Unidos da América; CF OMS, classe funcional da Organização Mundial da Saúde; HAP-PoPH, Hipertensão Arterial Pulmonar Portopulmonar

Adaptado de Liu *et al.* (2023)⁹³

Sete estudos foram incluídos na análise do TC6M. Os resultados da metanálise mostraram que comparado aos PDE5i, riociguate melhorou o TC6M em uma média de 26,45 metros, e a diferença foi estatisticamente significativa (diferença média ponderada = 26,45 m, IC 95%: 9,70–43,2, $p = 0,002$) (Figura 18).

Figura 18. Alterações no TC6M após substituição de PDE5i por riociguate



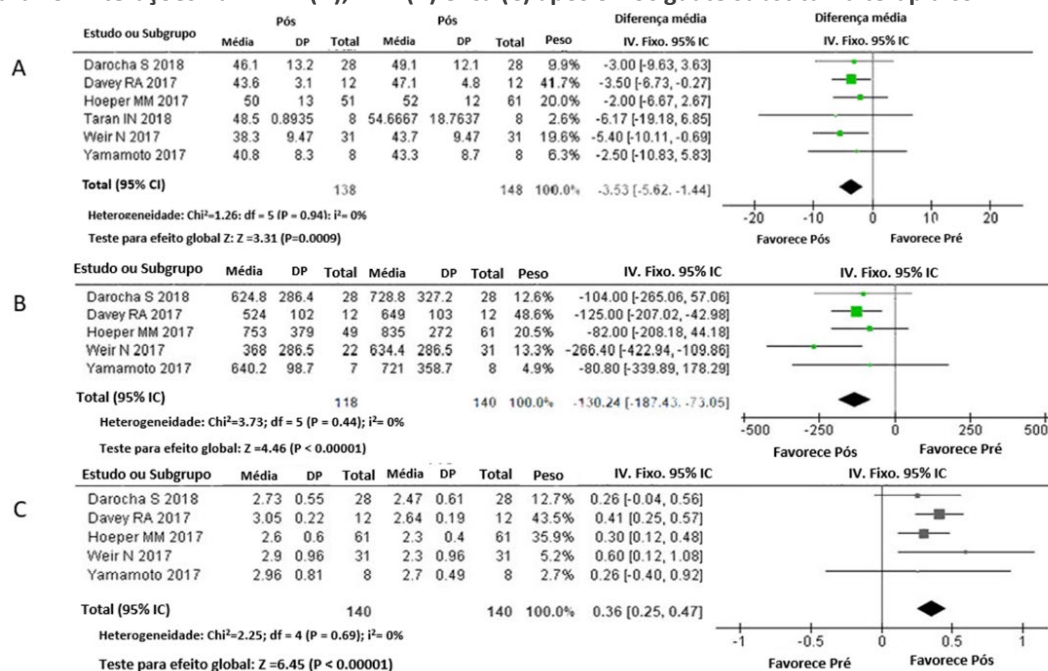
TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; PDE-5is: inibidores da fosfodiesterase-5; DP: Desvio Padrão; IC: intervalo de confiança; IV: *inverse variance*
 Adaptado de Liu et al. 2023⁹³

Para o desfecho de CF-OMS, com inclusão de 7 estudos, a análise mostrou que a CF-OMS diminuiu depois que os PDE5i foram substituídos por riociguate com significância estatística (OR = 0,11, IC 95%: 0,08–0,16).

Na análise de NTpro-BNP, cinco estudos foram incluídos. Os resultados mostraram que o NT-proBNP diminuiu após a mudança para riociguate, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (diferença média padronizada = -0,25, IC 95%: -0,64–0,14, $p = 0,20$).

Na análise de variáveis hemodinâmicas de Ica (5 estudos), PAPm (6 estudos) e RVP (5 estudos), os resultados foram favoráveis a riociguate vs. PDE5i, que apresentou aumento no IC em $0,36 \text{ L/min}\cdot\text{cm}^{-2}$ com diferença estatística significativa (diferença média ponderada = $0,36 \text{ L/min}\cdot\text{cm}^{-2}$, IC 95%: $0,25\text{--}0,47$, $p < 0,00001$), diminuição da PAPm em 3,53 mmHg, com diferença estatisticamente significativa (diferença média ponderada = 3,53 mm Hg, IC 95%: $-5,62\text{--}1,44$, $p = 0,0009$) e diminuição da RVP em $130,24 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, também estatisticamente significativa (diferença média ponderada = $130,24 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, IC 95%: $-187,43\text{--}73,05$, $p < 0,0001$) (Figura 19).

Figura 19. Alterações na PAPm (A), RVP (B) e Ica (C) após o riociguat substituir a terapia com PDE-5i



IC: Intervalo de confiança; PDE-5i: inibidor da fosfodiesterase 5; PAPm = pressão arterial pulmonar média; RVP: resistência vascular pulmonar; Ica: índice cardíaco; IV: *inverse variance*.

Adaptado de Liu et al. 2023⁹³

Dentre as limitações dos resultados encontrados, os autores citam que entre os 10 estudos incluídos, houve apenas um ensaio clínico randomizado. A amostra pequena e um grande número de estudos retrospectivos limitam a representatividade geral do estudo. Além disso, alguns estudos incluídos foram desenhados para avaliar a segurança, o que pode ter afetado os resultados encontrados.

Os estudos incluídos por Liu *et al.* não delimitaram com detalhes a terapia de base. A utilização de PDE5i prévia (tadalafila, sildenafil ou outros) nos estudos incluídos poderia ter sido realizada como monoterapia ou em combinação com outras classes de medicamentos.

Risco de viés e qualidade dos estudos

Segundo os autores, através da leitura dos gráficos de funil (disponíveis no material suplementar do estudo) os desfechos de TC6M, PAPm, RVP e Ica o risco de viés foi considerado baixo, em contrapartida o desfecho de NTproBNP foi considerado com alto risco de viés. A escala de 0 a 9 de Newcastle-Ottawa define que estudos com escore maior ou igual a 7 são definidos como de alta qualidade. Dos nove estudos de coorte incluídos, três foram considerados de alta qualidade, com o restante dos estudos avaliados com escore de 5 ou 6.

Conclusão:

O estudo mostra que o riociguate em substituição aos PDE5i tem boa eficácia clínica para pacientes com HAP, com melhora em parâmetros funcionais como TC6M, PAPm, RVP, IC e CF-OMS. Os resultados da meta-análise sugerem que a mudança de PDE5i por riociguate pode melhorar de forma eficiente parâmetros de eficácia e, portanto, a troca para riociguate pode ser uma opção viável para o de tratamento de pacientes com resposta inadequada a PDE5i + ERA.

3.4.3.Ornstová et al. (2022) ⁸⁵

Metodologia e desenho de estudo

Ornstová *et al.* (2022) publicaram um estudo de comparação indireta através do método de Bucher, utilizando um comparador em comum (placebo + terapia padrão) para avaliar a eficácia relativa entre riociguate (com adição de ERA) e selexipague (em associação ou não com ERA e/ou PDE5i).

A análise de Bucher é um método de comparação de tratamento utilizado para estimar a eficácia relativa de intervenções que não apresentam evidências científicas diretas de estudos randomizados *head-to-head* ^{118,119}. Isto é, o método de Bucher destina-se a situações em que não há evidência comparativa direta para os tratamentos A e B e a única evidência é por meio da comparação com o tratamento C. Este método é baseado na razão de chances como medida do efeito do tratamento, embora possa ser estendido para outras medidas, como razão de risco, diferença de risco, diferença média padronizada e taxa de risco ^{119,120}.

Assim, a análise foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Bucher e com base nas recomendações para comparações indiretas entre tratamentos publicada pela ISPOR ^{118,121,122}. De forma geral, esta comparação indireta foi realizada com base em 2 estudos clínicos distintos que analisaram selexipague e riociguate: GRIPHON e REPLACE, respectivamente. Inicialmente, foi conduzida uma revisão sistemática para identificação de evidências científicas que avaliassem segurança e eficácia das terapias para HAP. Para tanto, Ornstová *et al.* utilizaram como base a revisão sistemática publicada por Fu *et al.* ¹²³, com data final de captação dos estudos de dezembro de 2020, e a atualizaram, incluindo estudos captados até dezembro de 2021 nas bases de dados PubMed/NCBI e Cochrane.

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: (A) reportassem eficácia de tratamento com riociguate ou selexipague, (B) desenvolvessem análise com pacientes com HAP, (C) fossem randomizados, de fase 3 ou 4, e aberto, (D) que incluíssem ao menos um desfecho

primário ou secundário avaliado com ao menos 20 semanas de tratamento e (E) incluísssem pacientes ou, ao menos, uma subpopulação que foi tratada previamente com PDE5i e/ou ERA. O fluxograma de seleção das evidências feito por Ornstová e colaboradores é apresentado no apêndice II. A qualidade metodológica dos estudos primários incluídos foi avaliada com a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool 2*.

A comparação indireta entre tratamentos pelo método de Bucher foi realizada com base em 2 desfechos clínicos que foram mensurados de forma semelhante nos estudos incluídos: (1) piora da CF-OMS e (2) TC6M. A comparação do efeito relativo entre os tratamentos foi realizada com base na chance de não melhora (ou seja, estabilização ou progressão) da CF-OMS III. Já a diferença entre os efeitos absolutos utilizou o desfecho TC6M, sendo calculada com base nas alterações médias entre os braços tratamento e controle dos estudos incluídos. Os desfechos foram extraídos dos estudos clínicos GRIPHON (análise após 26 semanas) e do estudo REPLACE (após 24 semanas de tratamento). A diferença na medição (24 vs. 26 semanas) é insignificante no contexto de um diagnóstico de HAP e é ilustrado pela baixa proporção de eventos ao longo tempo.

Resultados

O estudo GRIPHON comparou a eficácia e segurança de selexipague vs. placebo, em relação à terapia de prévia para HAP no *baseline*, sendo que 32,5% do total de pacientes recebia terapia dupla (ERA+PDE5i), 32,4% recebiam PDE5i e 14,7% recebiam ERA. Cerca de 20% dos pacientes do estudo não recebiam nenhum tratamento no *baseline*. O estudo GRIPHON não teve critério de inclusão relacionado a classe funcional. No entanto, os resultados em subgrupos de acordo para a classe funcional III estavam disponíveis nos materiais suplementares publicados.

Já o estudo REPLACE comparou a eficácia do uso de riociguat à terapia de manutenção com PDE5i para pacientes em classe funcional III. No estudo REPLACE cerca de 70% dos pacientes estavam em tratamento prévio com ERA + PDE5i e o restante dos pacientes receberam PDE5i em monoterapia no momento de início do estudo. A análise da qualidade metodológica feita com base na ferramenta ROB 2.0 da Cochrane, está descrita na Tabela 11. De forma geral, foi concluído que os estudos primários utilizados na comparação indireta apresentam baixo risco de vies.

Tabela 11. Qualidade dos estudos avaliados utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool 2*

Ensaio Clínico	Processo de randomização	Processo de alocação	Mascaramento dos participantes/ avaliadores	Dados faltantes	Viés de atrito	Reporte seletivos de resultados	Outros vieses
----------------	--------------------------	----------------------	---	-----------------	----------------	---------------------------------	---------------

GRIPHON (Sitbon et al.)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco/ Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
REPLACE (Hoepfer et al.)	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco/ Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Adaptado de Ornstová et al. 2022 ⁸⁵

Os participantes que foram incluídos nos estudos GRIPHON e REPLACE eram comparáveis entre si, exceto pela proporção da CF-OMS e frequência dos tratamentos prévios com ERA + PDE5i. Contudo, é importante destacar que no material suplementar do estudo GRIPHON, foram apresentados os dados de desfecho na subpopulação de pacientes com CF-OMS III. Assim, a única diferença entre os estudos residiu na distribuição de tratamentos prévios, cerca de 70% dos pacientes do estudo REPLACE estavam em tratamento prévio com ERA + iPDE5i vs. aproximadamente 31% dos pacientes do estudo GRIPHON. O efeito do tratamento com selexipague no ensaio GRIPHON sobre o desfecho primário composto (ou seja, morte por qualquer causa ou uma complicação relacionada à HAP até o final do período de tratamento) foi consistente em todos os subgrupos definidos pela terapia inicial. O efeito do tratamento com riociguat no ensaio REPLACE sobre o desfecho primário composto de melhora clínica não diferiu estatisticamente entre subgrupos definidos como terapia combinada ou monoterapia. A Tabela 12 demonstra as características dos participantes dos estudos.

Tabela 12. Características dos participantes reportado nos ensaios clínico REPLACE e GRIPHON

Características	Riociguat (n = 111)	PDE5i (n = 113)	Selexipague (n = 574)	Placebo (n = 582)
Idade (anos) Média (DP)	49,4 (16,16)	49,1 (15,69)	48,2 (15,19)	47,9 (15,55)
Mediana	48	51	-	-
Min, Max	19, 75	18, 75	-	-
Idade (categorizada)				
< 65 anos	81 (73,0%)	91 (80,5%)	475 (82,8%)	474 (81,4%)
≥ 65 anos	30 (27,0%)	22 (19,5%)	99 (17,2%)	108 (18,6%)
Sexo				
Masculino	29 (26,1%)	19 (16,8%)	-	-
Feminino	82 (73,9%)	94 (83,2%)	457 (79,6%)	466 (80,1%)
Raça				
Branca	86 (77,5%)	88 (77,9%)	-	-
Preto ou Afro-americano	4 (3,6%)	5 (4,4%)	-	-
Asiático	17 (15,3%)	19 (16,8%)	-	-
Povos nativos americanos ou Povos nativos do Alasca	1 (0,9%)	0	-	-

Povos nativos havaianos ou outros povos do pacífico	0	0	-	-
Não reportado	3 (2,7%)	1 (0,9%)	-	-
Etnia				
Hispânico ou latino	32 (28,8%)	31 (27,4%)	-	-
Não hispânico ou latino	75 (67,6%)	79 (69,9%)	-	-
Não reportado	4 (3,6%)	3 (2,7%)	-	-
Região geográfica				
Asia	-	-	115 (20,0%)	113 (19,4%)
Leste europeu	-	-	149 (26,0%)	155 (26,6%)
América latina	-	-	54 (9,4%)	56 (9,6%)
América do Norte	-	-	95 (16,6%)	98 (16,8%)
Europa Ocidental e Austrália	-	-	161 (28,0%)	160 (27,5%)
Classificação de pontos de Dana de HP				
HAP idiopática (HAP-I)	69 (62,2%)	73 (64,6%)	312 (54,4%)	337 (57,9%)
HAP hereditária (HPAH)	4 (3,6%)	4 (3,5%)	13 (2,3%)	13 (2,2%)
Induzido por drogas e toxinas	1 (0,9%)	4 (3,5%)	17 (3,0%)	10 (1,7%)
Doença do Tecido Conjuntivo	24 (21,6%)	19 (16,8%)	167 (29,1%)	167 (28,7%)
Hipertensão portal	7 (6,3%)	6 (5,3%)	-	-
Cardiopatias Congênitas	6 (5,4%)	7 (6,2%)	-	-
Associado à infecção pelo HIV	-	-	5 (0,9%)	5 (0,9%)
Associado a shunts congênitos corrigidos	-	-	60 (10,5%)	50 (8,6%)
Classes de HAP na linha de base				
HAP-I/HAPH/HAP	74 (66,7%)	81 (71,7%)	-	-
HAP-CHD, HAP-PoPH	13 (11,7%)	13 (11,5%)	-	-
CTD-HAP	24 (21,6%)	19 (16,8%)	-	-
Tempo desde o RHC confirmatório até a randomização (anos)				
Média (DP)	4,436 (6,1540)	4,650 (6,3704)	2,3 (3,49)	2,5 (3,75)
Mediana	2,516	2,197	-	-
Min, Max	0,04, 39,00	0,04, 37,30	-	-
Terapia combinada e monoterapia				
ERAs e PDE5i	79 (71,2%)	81 (71,7%)	179 (31,2%)	197 (33,8%)
PDE5i monoterapia	32 (28,8%)	32 (28,3%)	189 (32,9%)	185 (31,8%)
ERAs	-	-	94 (16,4%)	76 (13,1%)
None	-	-	112 (19,5%)	124 (21,3%)

Teste TC6M				
< 320 m	17 (15,3%)	22 (19,5%)	-	-
≥ 320 m	94 (84,7%)	91 (80,5%)	-	-
Média (DP)	-	-	358,5 (76,31)	348,0 (83,23)
Classe Funcional OMS				
I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (0,7%)	5 (0,9%)
II	0 (0,0%)	0 (0,0%)	274 (47,7%)	255 (43,8%)
III	111 (100,0%)	113 (100,0%)	293 (51,0%)	314 (54,0%)
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	8 (1,4%)
Ressonância magnética cardíaca				
Performado	11 (9,9%)	16 (14,2%)	-	-
Não performado	100 (90,1%)	97 (85,8%)	-	-

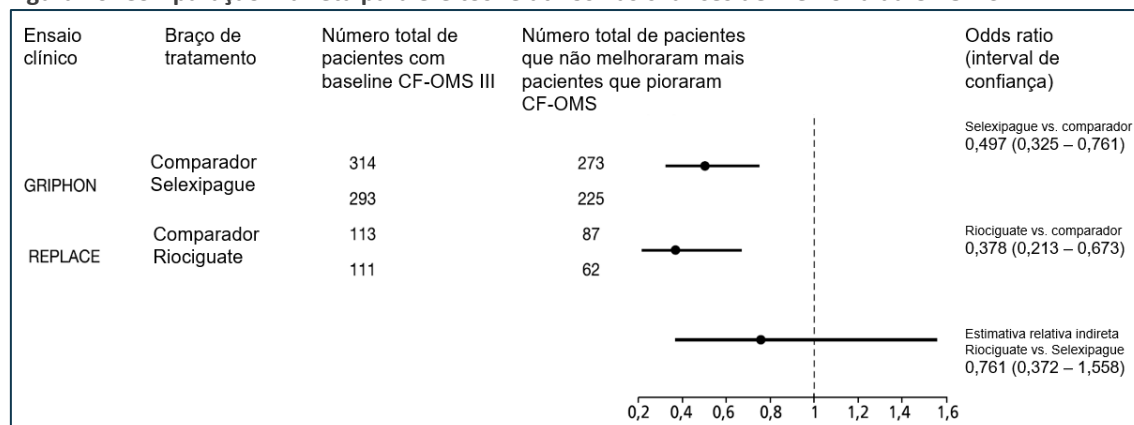
Nota: Grupos “riociguat” e “PDE5i” contemplam tanto pacientes em monoterapia quanto em terapia combinada com ERA. Grupos “selexipague” e “placebo” contemplam pacientes em monoterapia, em combinação com ERA, em combinação com PDE5i ou em combinação com PDE5i + ERA.

Abreviações: ERA = Antagonistas de Receptor de Endotelina; HIV = vírus de imunodeficiência humana; HAPH = Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditário; HAPI = Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática; HAP = Hipertensão Arterial Pulmonar; HAP-DCC = Hipertensão Arterial Pulmonar Doença Cardíaca Congênita; HP = Hipertensão Pulmonar; HAP-HPoP = Hipertensão Arterial Pulmonar Porto pulmonar; HAP-DTC = Hipertensão Arterial Pulmonar Doença do Tecido Conjuntivo; PDE5i = Inibidores da fosfodiesterase 5; DP = Desvio padrão; CF-OMS = Classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

Adaptado de Ornstová et al. 2022⁸⁵

Na análise de bucher, a eficácia de riociguat, definida pela chance de não melhora de CF-OMS III (estabilidade ou piora), foi comparável à do selexipague. Nessa comparação dos efeitos relativos dos tratamentos, a razão de chance (*odds ratios*) de piora ou não melhora de CF-OMS III foi de 0,761 (IC 95% 0,372-1,558; P = 0,455) (Figura 20). **Portanto, conclui-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os efeitos de riociguat e selexipague sobre a CF-OMS.**

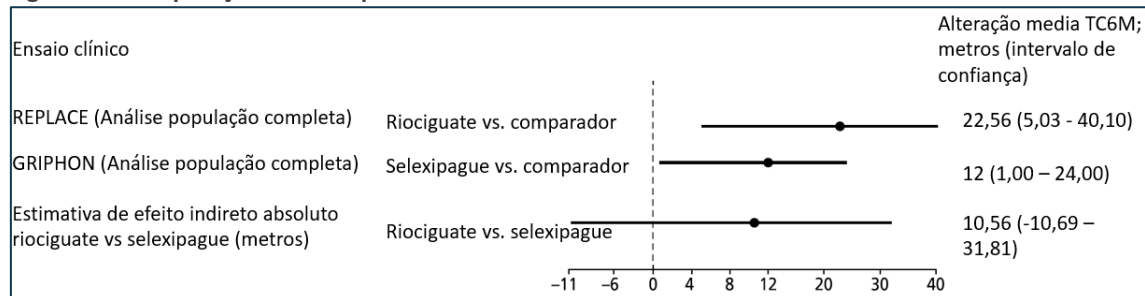
Figura 20. Comparação indireta para efeitos relativos nas chances de melhoria da CF-OMS



Adaptado de Ornstová et al. 2022⁸⁵

Na análise de efeito absoluto dos tratamentos, a eficácia de riociguat sobre a melhora do TC6M foi comparável à eficácia de selexipague, com diferença média entre os impactos de 10,56 (IC 95% -10,692 – 31,812; $p = 0,330$) (Figura 21). **Logo, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os impactos de riociguat e selexipague sobre a melhora do TC6M.**

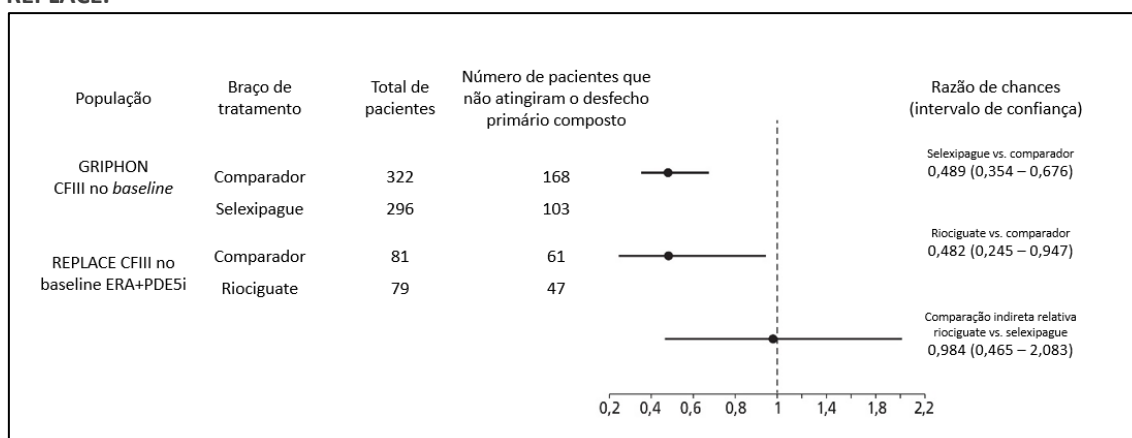
Figura 21. Comparação indireta para efeito absoluto no teste TC6M



Adaptado de Ornstová et al. 2022⁸⁵

Uma análise de sensibilidade foi realizada pelos autores com base nos desfechos primários definidos pelos protocolos dos estudos GRIPHON e REPLACE, como piora clínica, complicações decorrentes do tratamento ou morte. Foram comparadas 2 populações: pacientes com CF-OMS III-IV no estudo GRIPHON e pacientes CF-OMS III tratados previamente com PDE5i + ERA no estudo REPLACE. A razão de chance encontrada nesta análise foi de 0,984 (IC 95% 0,465-2,083; $P = 0,967$) (Figura 22). É importante mencionar que os desfechos primários dos estudos são diferentes, enquanto o GRIPHON avalia a piora clínica ou morte, o REPLACE avalia a melhora clínica, logo são comparados os pacientes que pioram ou morrem do estudo GRIPHON vs. os pacientes que pioram, morrem ou não melhoram, do estudo REPLACE, deixando a análise possivelmente enviesada a favor de selexipague. **Entretanto, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre riociguat e selexipague nos desfechos primários (OR 0,984 [IC 95% 0,465–2,083, $p = 0,967$]). Portanto, a análise de sensibilidade mostra que os resultados da análise primária não foram influenciados pelos tratamentos prévios dos pacientes incluídos no estudo REPLACE e nem pela diferença de desfecho primário dos estudos.**

Figura 22. Análise de sensibilidade para os desfechos primários definidos pelos estudos GRIPHON e REPLACE.



CF: Classe funcional. PDE5i: inibidor de PDE5-i; ERA: antagonista do receptor de endotelina
Adaptado de Ornstová et al. 2022⁸⁵ apêndice

Como limitações da análise, os autores mencionam que os dois ensaios não utilizaram o mesmo desfecho primário e não possuíam o mesmo perfil de pacientes em relação a classe funcional. Portanto, para a comparação indireta, tiveram que considerar desfechos secundários (piora da classe funcional e TC6M) dos estudos e análise de subgrupo de pacientes com classe funcional III do estudo GRIPHON para os quais os ensaios não tiveram poder estatístico. Como uma segunda limitação é pontuado que as populações utilizadas na análise primária diferem na proporção das linhas anteriores de tratamento (71% dos pacientes do estudo REPLACE estavam em terapia combinada dupla de ERA + PDE5i vs. aproximadamente 30% do estudo GRIPHON). No entanto, a estimativa pontual de efeito do tratamento no ensaio GRIPHON foi maior em pacientes sem pré-tratamento ou com monoterapia com PDE5i do que na população-alvo com terapia combinada ERA + PDE5i⁶³. Com relação a essa tendência, a maior proporção de pacientes com pré-tratamento de monoterapia e pacientes não tratados previamente no estudo GRIPHON, provavelmente não leva a uma superestimação da eficácia do riociguat na comparação indireta. Portanto, nenhum ajuste em relação à terapia anterior foi considerado uma vez que o efeito na comparação foi provavelmente conservador em relação ao riociguat, o que foi confirmado pela análise de sensibilidade.

Importante mencionar que Ornstová e cols. (2022) também realizaram uma análise de custo-minimização da mesma comparação em análise neste dossiê, mas na perspectiva da República Tcheca. O resultado do estudo aponta uma economia de recursos anual de € 15.617 com a adoção da terapia dupla contendo riociguat, inferior 35% em relação à adoção do tratamento com terapia tripla com selexipague⁸⁵.

Conclusão:

Dessa forma, uma vez que a eficácia do riociguat e do selexipague foi demonstrada como semelhante nas populações de pacientes, as características mistas dos pacientes não foram consideradas uma fonte substancial de viés e a eficácia dos tratamentos na população-alvo foi considerada comparável, o estudo conclui que até o momento, todas as evidências clínicas disponíveis sugeriram um efeito semelhante para ambas as terapias de riociguat + ERA em relação a selexipague + ERA + PDE5i, com estimativas pontuais favorecendo numericamente a utilização da terapia com riociguat tanto no relativo e efeito absoluto.

3.5. Análise de comparação indireta adicional

A fim de minimizar ainda mais as limitações relacionadas às diferenças dos estudos GRIPHON⁸⁴ e REPLACE⁶², realizamos 3 análises adicionais de comparação indireta por meio do método de Bucher, complementares às análises publicadas por Ornstová *et al.* (2022)⁸⁵. Para que fosse possível selecionar uma população mais próxima do que está preconizado no PCDT de HAP para os pacientes em terapia com selexipague, foi utilizado o estudo de Coghlan *et al.* (2018)⁷² em duas das três análises. Este estudo publicou resultados do estudo GRIPHON⁸⁴ de pacientes apenas em terapia tripla (selexipague + ERA + PDE5i) em diferentes CF-OMS, incluindo a CF-OMS III, que foi utilizada para comparação com os pacientes do REPLACE⁶² também de CF-OMS III. Portanto, com este estudo foi possível fazer uma comparação mais justa entre as duas terapias, **visto que foi possível selecionar pacientes com selexipague em terapia tripla e CF-OMS III de forma combinada**, dados estes não disponíveis na publicação do estudo GRIPHON⁸⁴. Entretanto, não foi possível separar os resultados por tipo de PDE5i e ERA, para que fosse possível remover os pacientes em uso de tadalafila ou macitentan, que não possuem aprovação para HAP no Brasil, uma vez que estes dados não foram publicados em nenhum material científico de selexipague. De qualquer forma, como já comentado, os resultados de eficácia de riociguat e de selexipague se mantêm consistentes independentemente do tipo de PDE5i e ERA utilizados. Da mesma forma, a fim de aumentar a robustez das evidências, as análises adicionais que desenvolvemos incluíram apenas pacientes do estudo REPLACE em uso de riociguat em dupla terapia com ERA (alternativa terapêutica pleiteada neste documento).

Através do software R, utilizando os pacotes “meta” e “metafor”, e com os valores de *odds ratio* e erro padrão de cada uma das comparações de riociguat/selexipague vs. seus comparadores, foi possível calcular o *odds ratio* indireto entre riociguat + ERA e selexipague + ERA + PDE5i em pacientes em CF-OMS III com terapia dupla prévia (PDE5i + ERA).

A Tabela 13 apresenta um resumo dos dados e resultados destas análises.

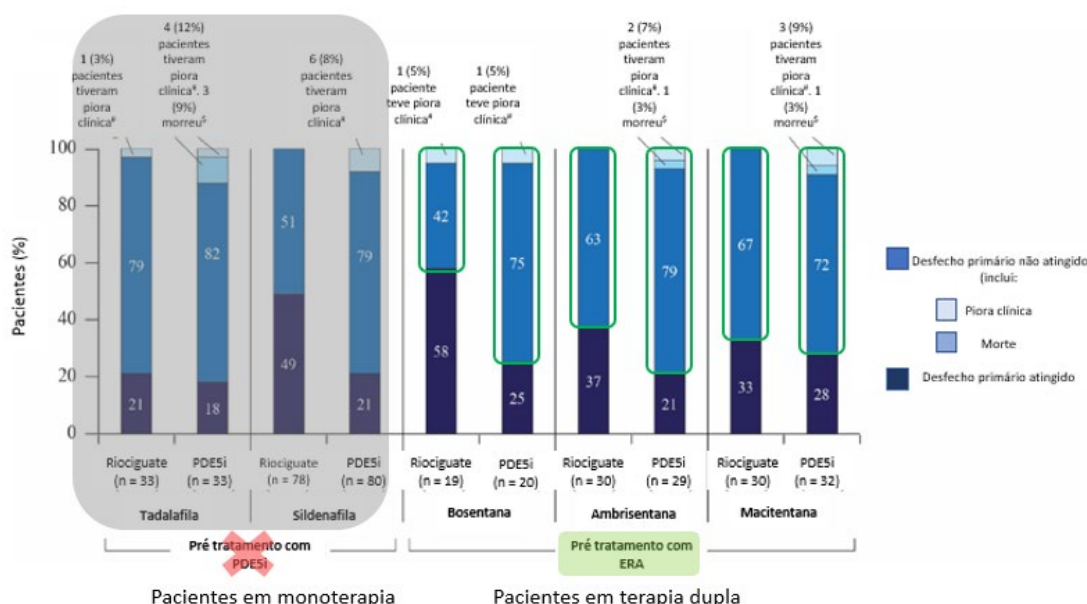
Tabela 13. Resumo dos resultados de comparação indireta adicionais

Análise	Desfecho	Pacientes REPLACE	Pacientes GRIPHON	Fonte	Riociguat vs. Selexipague (OR [IC 95%])
1	Pacientes que não atingiram o desfecho primário	CF-OMS III em terapia dupla	CF-OMS III em terapia tripla	REPLACE ⁶² e Coghlan <i>et al.</i> (2018) ⁷²	0,77 (0,33 – 1,79)
2	Pacientes com desfecho de piora ou morte	CF-OMS III em terapia dupla	CF-OMS III em terapia tripla	REPLACE ⁶² e Coghlan <i>et al.</i> (2018) ⁷²	0,26 (0,03 – 2,31)
3	Pacientes que não atingiram o desfecho primário	CF-OMS III em terapia dupla	Terapia tripla independente de CF-OMS	REPLACE ⁶² e GRIPHON ⁸⁴	0,92 (0,41 – 2,07)

Análise adicional 1: Pacientes que não atingiram desfecho primário (REPLACE vs. Coghlan *et al.* [2018])^{62,72}

Para o cálculo do *odds ratio* (OR) de riociguat foram incluídos os ~70% de pacientes CF-OMS III em terapia dupla do estudo REPLACE, independentemente do tipo de ERA e PDE5i utilizado previamente, visto que não existe a possibilidade de filtrar o uso da macitentan e tadalafila (não aprovadas no Brasil) no estudo GRIPHON, tornando a comparação mais justa. A Figura 23 apresenta o gráfico do material suplementar do estudo REPLACE de onde foram retirados os dados da terapia dupla contendo riociguat.

Figura 23. Perfil de pacientes do estudo REPLACE considerados nas análises 1 e 3

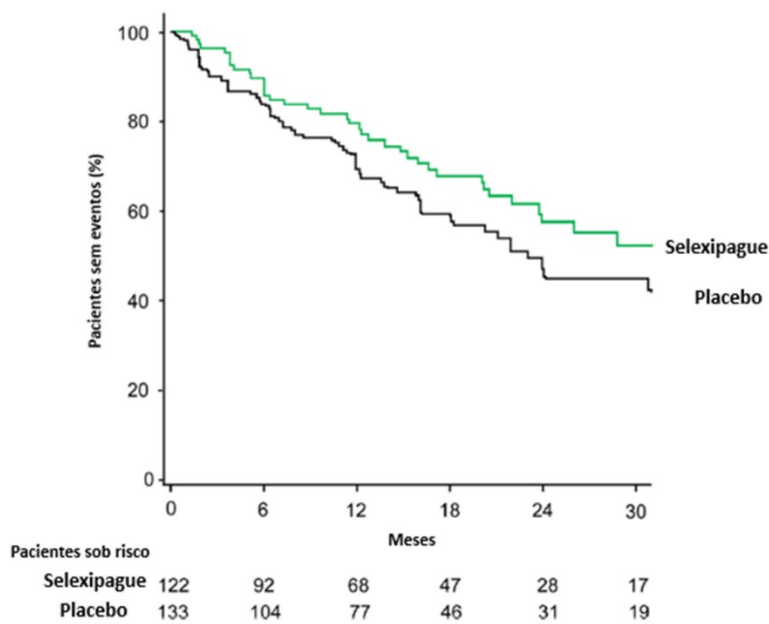


Adaptado do estudo REPLACE⁶²

Nota: Os retângulos verdes na figura compreendem aos pacientes que não atingiram o desfecho primário e, portanto, foram considerados para a análise 1

Já para o selexipague, foram incluídos os 21,2% de pacientes CF-OMS III em terapia tripla, segundo o estudo publicado por Coghlan *et al.* (2018)⁷², cuja análise não abriu os resultados pelo tipo de ERA e PDE5i utilizado. Através da curva de Kaplan-Meier do estudo de Coghlan *et al.* (Figura 24) foi possível estimar, na 24ª semana (tempo de acompanhamento do estudo REPLACE), o número de pacientes com e sem eventos de morbidade/mortalidade (piora ou morte) tanto do grupo de pacientes com selexipague tanto dos pacientes do grupo placebo, sendo possível calcular o OR do grupo tratado com selexipague.

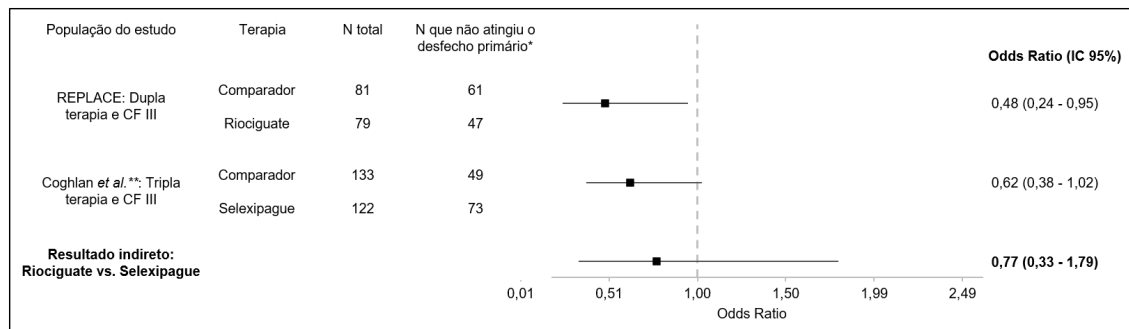
Figura 24. Efeito do selexipague no desfecho primário composto de morbidade/mortalidade até o final do tratamento em pacientes recebendo terapia de combinação dupla (com ERA e PDE5i) e CF-OMS III no início do estudo



Adaptado de Coghlan *et al.* (2018)⁷²

A análise indireta pelo método de Bucher resultou em um OR de 0,77 (IC 95% 0,33 – 1,79) de riociguatate vs. selexipague, sendo pontualmente favorável para riociguatate, porém sem significância estatística (Figura 25).

Figura 25. Resultado da análise adicional 1 de comparação indireta incluindo pacientes que não atingiram o desfecho primário de cada estudo, REPLACE e Coghlan *et al.* (2018)

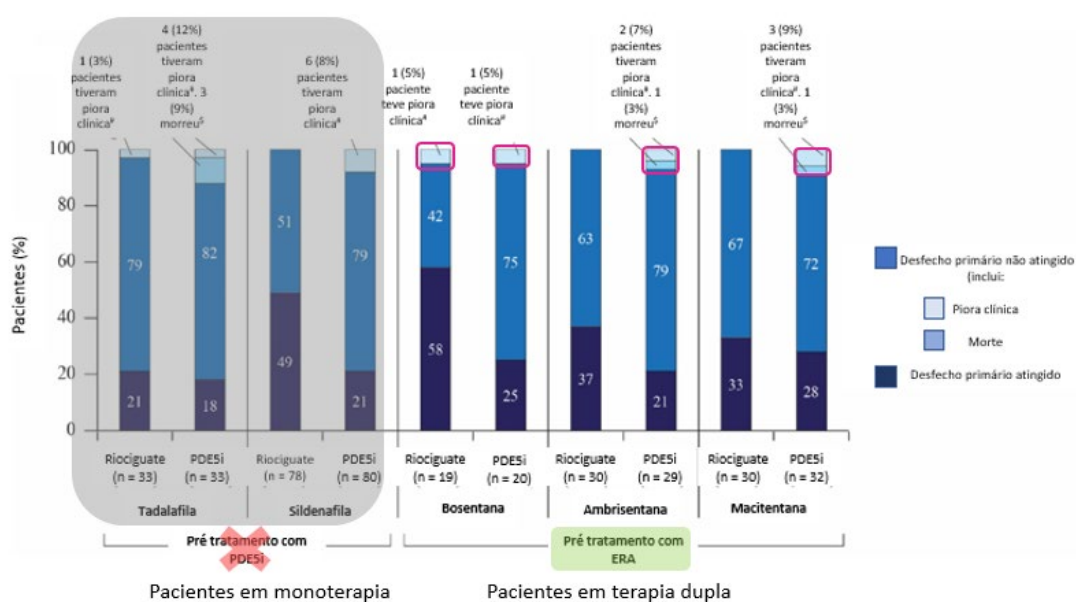


*pacientes que não melhoraram para o REPLACE (ou seja, os que pioraram, estabilizaram ou morreram) vs. pacientes que pioraram ou morreram do GRIPHON, sem incluir pacientes que estabilizaram

Análise adicional 2: Pacientes que pioraram ou morreram (REPLACE vs. Coghlan *et al.* [2018])

Novamente, para o grupo tratado com riociguat foram incluídos os ~70% de pacientes CF-OMS III em terapia dupla do estudo REPLACE, independentemente do tipo de ERA e PDE5i utilizado previamente, visto que não existe a possibilidade de filtrar o uso da macitentan e tadalafila (não aprovadas no Brasil) no estudo GRIPHON, tornando a comparação mais justa. Entretanto, nesta análise, foram utilizados apenas os pacientes que pioraram ou morreram do estudo REPLACE, removendo aqueles que estabilizaram a doença (nem pioraram e nem melhoraram), tornando a comparação com selexipague ainda mais justa, visto que o desfecho primário do estudo GRIPHON é de apenas pacientes que pioraram ou morreram (morbidade/mortalidade), ou seja, nesta análise foram considerados os mesmos desfechos. A Figura 26 apresenta o gráfico do material suplementar do estudo REPLACE de onde foram retirados os dados da terapia dupla contendo riociguat.

Figura 26. Perfil de pacientes do estudo REPLACE considerados na análise 2



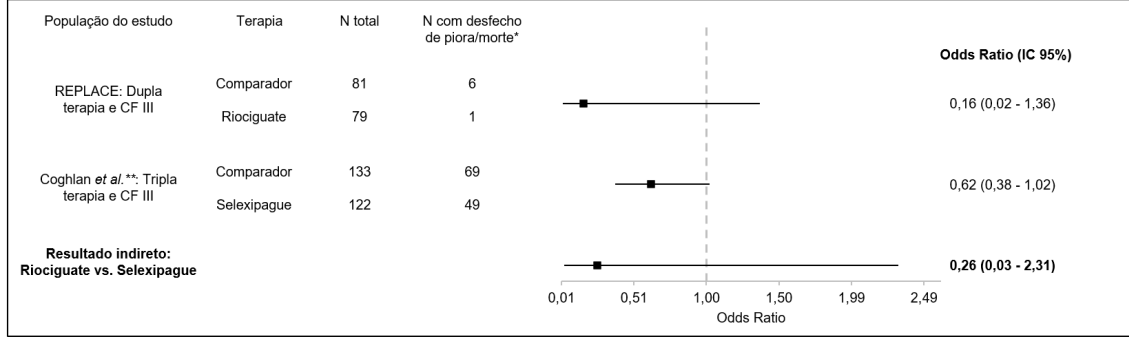
Adaptado do estudo REPLACE⁶²

Nota: Os retângulos vermelhos na figura compreendem aos pacientes que apresentaram piora clínica ou morte e que foram considerados para a análise 2

Do mesmo modo da análise 1, para selexipague, foram incluídos os 21,2% de pacientes CF-OMS III em terapia tripla, segundo o estudo publicado por Coghlan *et al.* (2018), cuja análise não abriu os resultados pelo tipo de ERA e PDE5i utilizado. Através da curva de Kaplan-Meier do estudo de Coghlan *et al.* (2018)⁷² (Figura 24) foi possível estimar, na 24ª semana (tempo de acompanhamento do estudo REPLACE), o número de pacientes com e sem evento de morbidade/mortalidade tanto do grupo de pacientes com selexipague tanto dos pacientes do grupo placebo, sendo possível calcular o OR do grupo tratado com selexipague.

A análise indireta pelo método de Bucher resultou em um OR de 0,26 (IC 95% 0,03 – 2,31) de riociguat vs. selexipague, sendo pontualmente favorável para riociguat, porém sem significância estatística Figura 27.

Figura 27. Resultado da análise adicional 2 de comparação indireta incluindo pacientes que pioraram ou morreram dos estudos REPLACE e Coghlan *et al.* (2018)

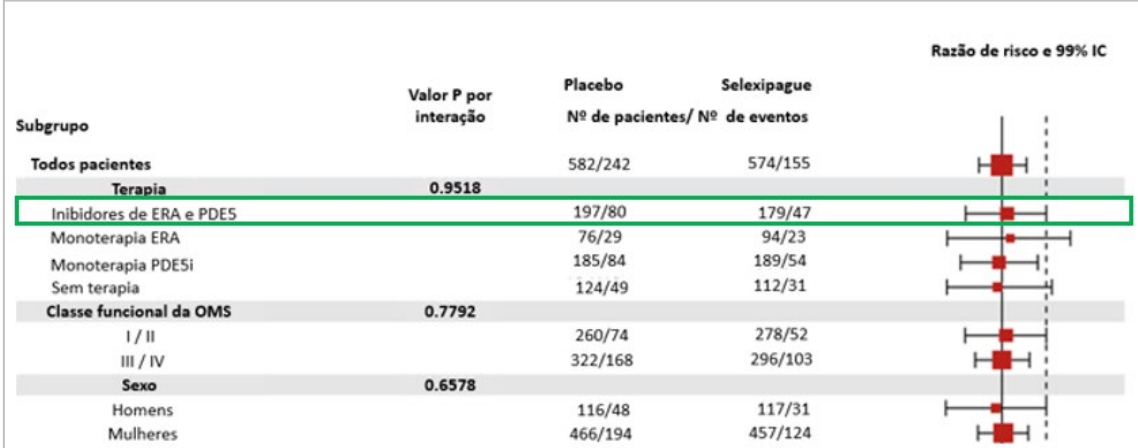


*Definido para o estudo GRIPHON que o desfecho de morbidade/mortalidade seria equivalente ao de piora/morte do estudo REPLACE

Análise adicional 3: Pacientes que não atingiram o desfecho primário (REPLACE vs. GRIPHON)

Para o grupo riociguat, igualmente como feito para análise 1, foram incluídos os ~70% de pacientes CF-OMS III em terapia dupla do estudo REPLACE, independente do medicamento prévio da classe ERA e PDE5i, visto que não existe a possibilidade de filtrar o uso da macitentanada (não aprovadas no Brasil) do estudo GRIPHON, tornando a comparação mais justa. A apresenta o gráfico do material suplementar do estudo REPLACE de onde foram retirados os dados da terapia dupla contendo riociguat. Já para selexipague, foram utilizados os dados de resultados por subgrupo da publicação do estudo GRIPHON, selecionando apenas pacientes em uso de terapia tripla, porém independente de CF-OMS conforme Figura 28.

Figura 28. Efeito do selexipague no desfecho primário composto do estudo GRIPHON por subgrupos específicos

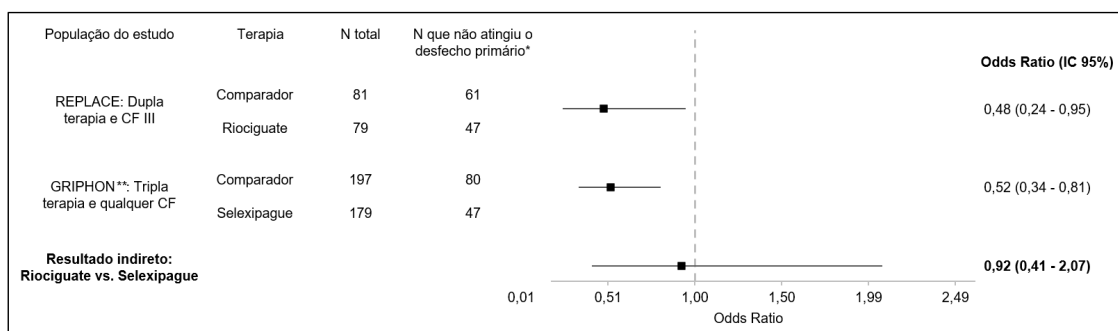


Adaptado do estudo GRIPHON⁸⁴ apêndice

Nota: O retângulo verde na figura compreende aos pacientes que foram considerados para a análise 3

A análise indireta pelo método de Bucher resultou em um OR de 0,92 (IC 95% 0,41 – 2,07) de riociguatate vs. selexipague, sendo pontualmente favorável para riociguatate, porém sem significância estatística Figura 29.

Figura 29. Resultado da análise adicional 3 de comparação indireta incluindo pacientes que não atingiram o desfecho primário dos estudos REPLACE e GRIPHON



*Para REPLACE pacientes que não melhoraram (incluindo pacientes que pioraram e morreram) e para GRIPHON pacientes com eventos de morbidade/mortalidade, sem incluir pacientes que estabilizaram

Estas análises complementares às análises publicadas por Ornstová *et al.* (2022) resultam na mesma conclusão: **não foi possível identificar diferença estatisticamente significativa de eficácia entre a terapia pleiteada (riociguatate + ERA) vs. a terapia tripla preferencial atualmente recomendada pelo PCDT de HAP (selexipague + ERA + PDE5i). Digno de nota, mesmo com diferentes abordagens de coleta de dados, classe funcional e desfecho, os resultados foram consistentes. Deste modo, conclui-se que a terapia com riociguatate + ERA pode ser uma alternativa à terapia tripla de selexipague + ERA + PDE5i.**

3.6. Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés dos principais desfechos avaliados pelo estudo REPLACE, um ensaio clínico randomizado, foi realizado com a ferramenta RoB 2.0, que permite avaliar a qualidade metodológica de acordo com cada desfecho avaliado no estudo. Ao final da avaliação, o desfecho piora clínica foi avaliado com risco de viés baixo no domínio mensuração do desfecho, pois apesar da falta de mascaramento dos pacientes e avaliadores do estudo, este desfecho foi avaliado por um comitê clínico independente mascarado. Ademais, foi pontuado que a falta de mascaramento do estudo estava relacionada a variabilidade global do padrão de prescrição de PDE5i, além da complexidade da condução do estudo. Da mesma forma, o resultado da avaliação dos desfechos TC6M, CF-OMS foi de baixo risco de viés, visto que as avaliações foram realizadas de acordo com o estipulado no protocolo do estudo e por profissionais de saúde que não sabiam da alocação do tratamento, não estavam envolvidos no

processo de administração das terapias e não tinham acesso à pressão sanguínea ou frequência cardíaca após administração da terapia.

Ações de *compliance* foram realizadas nas visitas de rotina de monitoramento, de modo a garantir que os pacientes estivessem sendo alocados de acordo com os requisitos do protocolo, e não interferiram na análise dos desfechos. Desse modo, o domínio mensuração do desfecho foi avaliado com baixo risco de viés, dado o cegamento dos avaliadores.

O desfecho relacionado aos níveis de NT-proBNP foi classificado como baixo risco de viés, visto que se trata de um parâmetro objetivo e que não pode ser influenciado pelo conhecimento do paciente sobre a terapia. Além disso, as amostras do biomarcador foram avaliadas e armazenadas por um laboratório central e um comitê central independente e mascarado que foi responsável por avaliar desfechos de eventos de hospitalização e progressão da doença. Desse modo, tanto o domínio relacionado ao processo de randomização quanto o de mensuração de desfecho foram avaliados como baixo risco de viés.

No geral, considerando os desfechos apresentados e características do estudo, o REPLACE apresenta baixo risco de viés. A Figura 30 apresenta os resultados da avaliação do risco de viés.

Figura 30. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta RoB 2.0

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Alteração TC6M	+	+	+	+	+	+
Classe funcional OMS	+	+	+	+	+	+
Piora Clínica	+	+	+	+	+	+
NT-proBNP	+	+	+	+	+	+

*TC6M: Teste de distância de caminhada de 6 minutos; CF-OMS: Classe funcional da Organização Mundial de Saúde; NT-proBNP: fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B

Dada a falta de instrumento adequado para avaliação da qualidade metodológica do estudo de comparação indireta realizada por Ornstová e colaboradores, utilizou-se o AMSTAR-2, uma vez que este estudo foi uma atualização de uma revisão sistemática anterior - Fu *et al.*¹²³. A avaliação encontra-se na Tabela 14.

Tabela 14 : Avaliação da qualidade metodológica de Fu *et al.* (AMSTAR 2).

Parâmetros	Ornstová <i>et al.</i> 2022⁸⁵	Observação
As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim () Não	
O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	() Sim () Sim Parcial (X) Não	Não foi citado/identificado a publicação/registro do protocolo do estudo.
Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim () Não	
Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	() Sim (X) Sim Parcial () Não	Houve a busca em pelo menos 2 bases de dados e como foi uma atualização de uma RS anterior, os demais itens provieram dessa.
Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	() Sim (X) Não	
Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	() Sim (X) Não	
Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	() Sim () Parcial (X) Não	A informação é fornecida apenas no fluxograma PRISMA
Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	() Sim (X) Parcial () Não	Descrições da população, intervenção, comparador, tipo de estudo, tempo de seguimento foram realizados.
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	(X) Sim () Parcial () Não () Incluiu apenas estudos observacionais	
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	() Sim (X) Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.
Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(x) Sim () Não () Sem metanálise	
Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	(X) Sim () Não () Sem metanálise	Incluído apenas ECR de baixo risco de viés
Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	Incluído apenas ECR de baixo risco de viés
Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	() Sim () Não	Não aplicável

Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	☐ Sim ☐ Não ☐ Sem metanálise	Não aplicável
Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	☐ Sim ☒ Não	.

Fonte: Shea et al. 2017 ¹⁰⁸.

A Tabela 15 apresenta a avaliação da qualidade metodológica do estudo de Liu *et al.* (2023) através da ferramenta AMSTAR-2.

Tabela 15. Avaliação da qualidade metodológica de Liu *et al.* (AMSTAR 2).

Parâmetros	Liu et al. 2022 ⁹³	Observação
As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	☒ Sim ☐ Não	
O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	☒ Sim ☐ Sim Parcial ☐ Não	PROSPERO: CRD 42022304966
Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	☒ Sim ☐ Não	
Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	☒ Sim ☐ Sim Parcial ☐ Não	As seguintes bases foram utilizadas: PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Open Grey e Google Scholar.
Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	☐ Sim ☒ Não	
Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	☒ Sim ☐ Não	
Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	☐ Sim ☐ Parcial ☒ Não	Só é comentado sobre o número de estudos excluídos e os motivos de forma geral
Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	☒ Sim ☐ Parcial ☐ Não	.
Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	☒ Sim ☐ Parcial ☐ Não ☐ Incluiu apenas estudos observacionais	
Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	☐ Sim ☒ Não	Sem relato das fontes de financiamento dos estudos individuais.

Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(x) Sim () Não () Sem metanálise	
Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	(X) Sim () Não () Sem metanálise	O risco de viés dos desfechos de forma geral foi avaliado através de gráficos de funil e explorados na seção de viés de publicação e análise de sensibilidade do estudo
Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	() Sim (X) Não	
Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim () Não	
Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	() Sim () Não () Sem metanálise	Não aplicável
Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim () Não	

Ademais, foi feita avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários incluídos na comparação por Bucher, etapa análoga a que é realizada em comparações indiretas via *Network Meta-analysis* (NMA). Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados pela ferramenta ROB 2.0. Cabe destacar que no estudo indireto foram incluídos o estudo REPLACE, estudo clínico de riociguat (já avaliado anteriormente) e o estudo GRIPHON, um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou a eficácia e a segurança do uso de selexipague em 1.156 participantes com diagnóstico de HAP. O desfecho primário avaliado pelo estudo foi tempo desde a randomização até o primeiro evento de morbidade ou mortalidade (por todas as causas) em até 7 dias após a última ingestão do medicamento em estudo. Outros desfechos avaliados foram alteração no teste TC6M e ausência de piora clínica da CF-OMS na semana 26. O resultado da avaliação da qualidade metodológica do estudo GRIPHON é apresentado no Apêndice III.

3.7. Avaliação da certeza da evidência pela metodologia GRADE

A certeza da evidência dos resultados encontrados do ensaio clínico REPLACE foi realizada por meio da ferramenta GRADE. O estudo foi classificado com baixo risco de viés, visto que, como já pontuado, a avaliação dos desfechos de piora clínica, TC6M e CF-OMS foi realizada de acordo com estipulado no protocolo do estudo e por profissionais de saúde que não sabiam da alocação do tratamento e não estavam envolvidos no processo de administração das terapias. Com isso, o estudo REPLACE foi considerado com alta qualidade da evidência todos os

desfechos. A Tabela 16 apresenta os resultados encontrados. Avaliando apenas pacientes em terapia combinada do estudo REPLACE, a avaliação da certeza da evidência se manteve como alta, visto que representa mais de 70% dos pacientes do estudo. A Tabela 18 apresenta este resultado.

A avaliação da certeza da evidência da comparação indireta por Bucher foi realizada por meio do instrumento GRADE. Cabe destacar que pelo fato da comparação indireta por Bucher diferenciar-se da NMA, em que a primeira é aplicável para estimar a eficácia relativa do tratamento para redes em estrela simples e a segunda para redes mais complexas, incluindo *loops* fechados^{124,125}, a ferramenta CINeMA - *Confidence in Network Meta-Analysis*^{124,125}, recomendada pela Cochrane em casos de NMA, não foi utilizada. As suposições de consistência não podem ser avaliadas em aplicações do método de Bucher uma vez que apenas evidências indiretas estão disponíveis para a comparação de interesse. Ademais, pelo fato de apenas um estudo para cada comparação ter sido encontrado, também não seria possível avaliar heterogeneidade. Logo, os domínios *heterogeneity* e *incoherence*, presentes na ferramenta CINeMA não seriam passíveis de avaliação.

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica dos estudos individuais forneceram subsídio para avaliar o domínio risco de viés, além disso foi avaliado o viés intra estudo (*within-study bias*) e o viés de relato (*reporting bias*) no estudo de comparação indireta, importantes nesse tipo de evidência.

A qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado REPLACE foi classificado com alta qualidade (Figura 30). Em contrapartida, o estudo GRIPHON foi classificado com alto risco de viés no domínio de dados faltantes para os desfechos alteração de TC6M e CF-OMS (Figura 42). Assim, ambos os desfechos tiveram a qualidade rebaixada em função do risco de viés.

Portanto, sugere-se que a qualidade da evidência para os desfechos TC6M e CF-OMS pode ter sido influenciado pelo risco de viés dos estudos primários. Com isso, entende-se que o resultado do estudo de comparação indireta de Bucher também foi influenciado por tal limitação. Ademais, notou-se que os itens viés dentro do estudo e viés de relato do estudo de comparação indireta por Bucher também pode ter influenciado o resultado, visto que, embora os autores tenham conduzido avaliação de qualidade metodológica pela ROB 2.0 nas duas publicações incluídas na revisão sistemática, eles não conduziram uma avaliação da certeza da evidência para corroborar os achados encontrados.

Desse modo, o resultado da avaliação da qualidade da evidência para dos dois desfechos (TC6M e CF-OMS) pela ferramenta GRADE foi classificado como tendo nível de qualidade de evidência moderado. A Tabela 17 apresenta os resultados encontrados.

A Tabela 19 apresenta a avaliação da qualidade da evidência dos estudos de coorte incluídos na meta-análise publicada por Liu *et al.* De forma geral, ainda por serem estudos de coorte, a qualidade foi definida como baixa, e para o desfecho de NT-pro-BNT como de muito baixa, por ainda apresentar alto risco de viés segundo os autores da meta-análise.

Tabela 16. Avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico REPLACE pela ferramenta GRADE

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Desfecho primário combinado									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Odds ratio: 2,78 (IC 95% 1,53-5,06; P=0,0007) e Risco relativo: 1,99 (IC 95% 1,30-3,06) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Teste de distância de caminhada de 6 minutos (T6CM)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença média linha de base e final do acompanhamento foi de 22,56 metros (IC 95% 5,03 a 40,10; p=0,054) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Alteração classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença de melhora funcional -0,26 (IC 95%, -0,42 para -0,11; p=0,0007) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Alteração Fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença média de -170 pg/mL (-426 para 87; p=0,11) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Piora clínica grave									
1	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Odds ratio 0,10 (0,01-0,73; p=0,0047) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Eventos adversos graves

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	8 (11%) no grupo riociguat vs. 19 (17%) no grupo PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Tabela 17. Avaliação da qualidade da evidência do estudo de comparação indireta pela ferramenta GRADE (Ornstová *et al.*)

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Teste de distância de caminhada de 6 minutos (T6CM)									
2	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave ¹	nenhum	Alteração média 10,56 metros (IC 95% -10,69 a 31,81)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Alteração classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS)									
2	ensaio clínico randomizado	grave	não grave	não grave	não grave ¹	nenhum	Odds ratio 0,761 (IC 95%, 0,372 a 1,558)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

NOTA: ¹ As estimativas pontuais dos ECR não mostraram imprecisão para agravamento da classe funcional e 6MWD. Contudo, as estimativas indiretas apresentaram inflação do intervalo de confiança. Segundo Ornstová e colaboradores, esta foi uma limitação da análise, pois foram usados desfechos secundários, para os quais os estudos não foram estatisticamente alimentados. Os autores também apresentam que o intervalo de confiança do Bucher foi derivado com base em suposição de variância aditiva.

Tabela 18. Avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico REPLACE pela ferramenta GRADE – subgrupo de pacientes em uso de terapia combinada

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Desfecho primário combinado									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Odds ratio: 2,21 (IC 95% 1,12-4,38	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO
Teste de distância de caminhada de 6 minutos (T6CM)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença média linha de base e final do acompanhamento foi de 22,56 metros (IC 95% 5,03 a 40,10; p=0,054) riociguat vs. PDE5i	⊕⊕⊕⊕ ALTO	CRÍTICO

Tabela 19. Avaliação da qualidade da evidência dos estudos de coorte da metanálise de Liu *et al.*

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
TC6M									
7	Estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Riociguatate vs. PDE5i – Média de 26,45m de aumento (Diferença média ponderada = 26,45m, IC95% 9,7 – 43,2, p =0,002)	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO
PAPm									
6	Estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Riociguatate vs. PDE5i – Diferença média ponderada = -3,53mmHG, IC95% -5,62 – 1,44, p =0,0009)	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO
RVP									
5	Estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Riociguatate vs. PDE5i – Diferença média ponderada = -130,24 dyn·s·cm ⁻⁵ , IC95% -187,43 – 73,05, p <0,0001)	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO
Ica									
5	Estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Riociguatate vs. PDE5i – Diferença média ponderada = 0,36 L/min.cm ⁻² , IC95% 0,25 – 0,47, p <0,0001)	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO
NT-proBNP									
5	Estudo observacional	grave	grave	não grave	grave	nenhum	Riociguatate vs. PDE5i – Diferença média padrão = -0,25, IC95% -0,64 – 0,14, p=0,2)	⊕○○○ MUITO BAIXO	IMPORTANTE
CF-OMS									

Avaliação da certeza							Impacto	Nível de qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
7	Estudo observacional	grave	não grave	não grave	grave	nenhum	Riociguate vs. PDE5i - OR = 0,11, IC95% 0,08 – 0,16)	⊕⊕○○ BAIXO	CRÍTICO

3.8. Evidência adicional

Spilimbergo *et al.* (2021)¹²⁶

Metodologia e desenho de estudo

O estudo de Spilimbergo *et al.* (2021)¹²⁶ teve como objetivo descrever dados de vida real do tratamento de pacientes com HP do grupo 1 (HAP) e do grupo 4 (HPTEC) com riociguat no Brasil, medindo parâmetros de avaliação de risco atuais. Todos os participantes iniciaram o tratamento com riociguat entre 2010 e 2020, no Centro de Hipertensão Pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. O diagnóstico da HP foi confirmado por um cateterismo cardíaco direito em todos os pacientes.

Características demográficas e clínicas foram coletadas na linha de base, aos 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos de acompanhamento. Esses parâmetros incluíram a determinação da etiologia da HP, CF-OMS, TC6M, NT-proBNP, e medidas hemodinâmicas.

Resultados

Um total de 41 pacientes se qualificaram para análise, e dentre eles, 31 já tinham concluído 3 anos de tratamento e foram incluídos para a avaliação dos dados. As características demográficas e clínicas basais da população do estudo são apresentados na Tabela 20. Dos pacientes cadastrados no estudo, 24 foram classificados como portadores de HAP (grupo 1) e 17 pacientes como portadores de HPTEC (grupo 4). Após 3 anos de acompanhamento, 19 eram do grupo HAP e 12 participantes de HPTEC. As etiologias mais comuns da HAP foram idiopáticas (67%). Os pacientes eram predominantemente do sexo feminino (70,7%), com uma média de idade no momento do diagnóstico de HP de $42,2 \pm 3,5$ anos.

Tabela 20. Características de linha de base de pacientes tratados com riociguat

Características da linha de base	Total (n= 41)	HAP (n= 24)	HPTEC (n= 17)	p-valor*
Sexo, n (% masculino)	12 (29,3)	7 (29,1)	5 (29,4)	0,889
Idade no diagnóstico, anos	$42,2 \pm 3,5$	$40,0 \pm 4,3$	$55,7 \pm 15,1$	0,514
IMC (kg/m ²)	$27,3 \pm 1,5$	$26,7 \pm 4,6$	$29,0 \pm 1,5$	0,732
Classificação HAP (n)				
Idiopática	-	16	-	-
Familiar	-	1	-	
Associada a doença do tecido conjuntivo	-	4	-	
Associada a doença cardíaca congênita	-	1	-	
Associada a uso de anorexígeno ou anfetamina	-	1	-	
Associada a HIV	-	1	-	

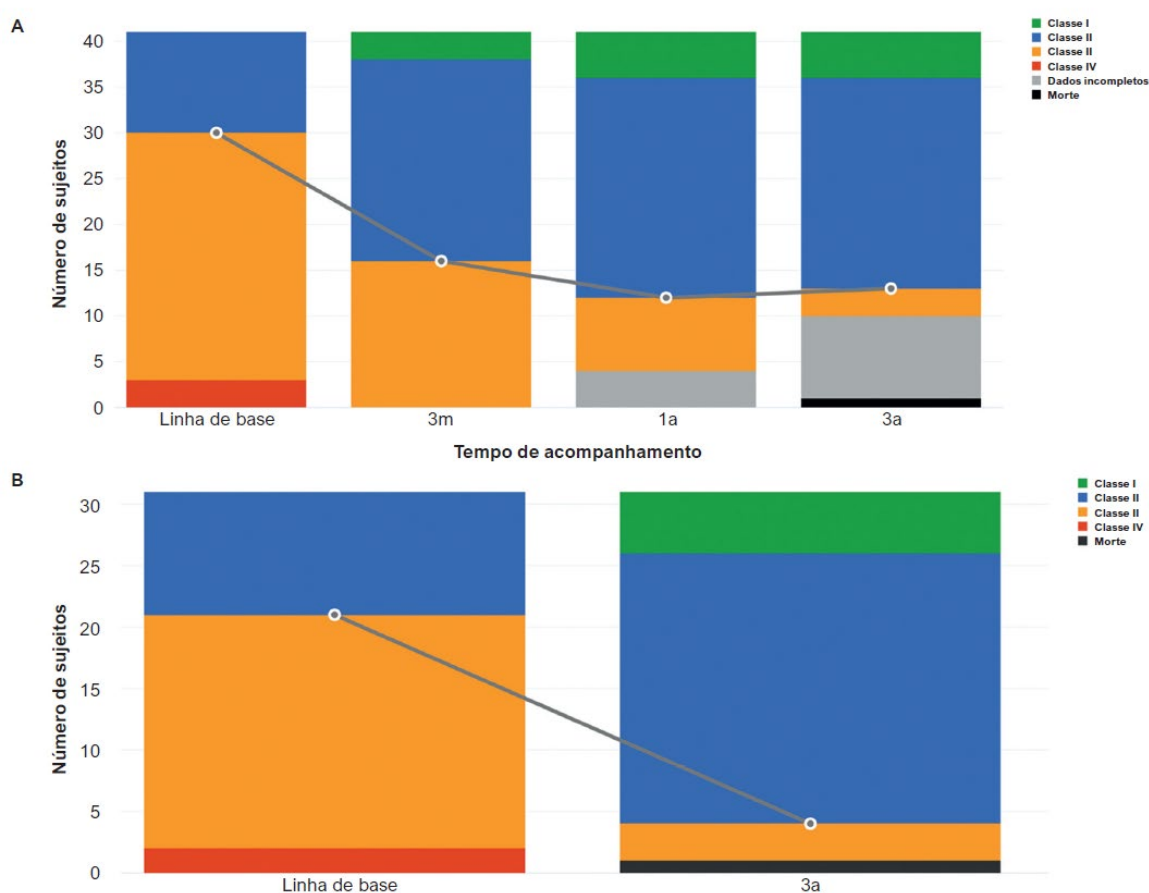
Classe funcional OMS, n (%)				
II	12 (29,3)	7 (29,2)	5 (29,5)	0,087
III	26 (63,4)	17 (70,8)	9 (52,9)	
IV	3 (7,3)	0 (0,0)	3 (17,6)	
Medicamentos para HP concomitantes, n (%)				
Antagonista do receptor da endotelina	18	14 (77,8)	4 (22,2)	0,080
Prostanoide	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,999
Anticoagulante	17	10 (58,8)	7 (41,2)	0,999
Diuréticos	15	9 (60,0)	6 (30,0)	0,999
Teste TC6M (m)	386,1 ± 99,2	410,4 ± 72,4	346,5 ± 136,5	0,201
NT-proBNP (pg/mL)	655 (127 - 1191)	190 (90 - 1028)	793 (259 - 2554)	0,570
PAP sistólica (mmHg)	81,1 ± 3,0	79,9 ± 18,3	82,9 ± 21,3	0,487
PAP diastólica (mmHg)	36,2 ± 1,7	38,8 ± 11,7	33,8 ± 6,6	0,121
PAPm (mmHg)	45,5 ± 11,7	55,4 ± 13,4	44,6 ± 8,4	0,410
POAP (mmHg)	7,8 ± 0,4	7,3 ± 0,5	9,5 ± 0,3	0,131
RVP	9,8 ± 1,0	11,4 ± 0,8	9,0 ± 0,5	0,211
Índice cardíaco (L/min)	2,7 ± 0,1	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,8	0,921
Débito cardíaco (L/min)	4,9 ± 0,3	4,7 ± 1,3	4,9 ± 0,7	0,778

Os resultados são apresentados como média ± DP, n (%), ou mediana (25º - 75º), conforme apropriado. HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; IMC: índice de massa corporal; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; OMS: Organização Mundial de Saúde. *p-valor calculado usando o teste χ^2 ou o Teste t de Student não pareado para comparar com as características da linha de base entre os grupos de HAP e HPTEC, conforme apropriado.

Adaptado de Spilimbergo et al. (2021)¹²⁶

Durante os 3 anos de acompanhamento dos pacientes, observou-se uma melhoria da capacidade funcional, conforme ilustrado na Figura 31. Durante o acompanhamento, o número de pacientes com HAP na CF-OMS III diminuiu, e o da CF-OMS II aumentou (Figura 31a). Considerando apenas os pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento (n= 31), na linha de base, 61% dos pacientes estavam na CF-OMS III e após 3 anos de tratamento com riociguat, 10% dos pacientes continuaram na CF-OMS III. Da mesma forma, na linha de base, 32% dos pacientes estavam na classe funcional II e, depois do tratamento, 71% dos pacientes estavam na CF-OMS II. Particularmente, o número de pacientes na CF-OMS I aumentou de 0 para 5, após 3 anos de tratamento (Figura 31b). Portanto, em 3 anos de tratamento com riociguat, observou-se melhora da CF-OMS em grande parte dos pacientes acompanhados.

Figura 31. Alteração ao longo do tempo na classe funcional da OMS para pacientes com HAP.



A) Dados de todos os 41 pacientes na linha de base e nos períodos de acompanhamento. B) Dados de todos os 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento
Adaptado de Spilimbergo et al. (2021) ¹²⁶

As características clínicas dos 31 pacientes que concluíram 3 anos de acompanhamento estão descritas na Tabela 21.

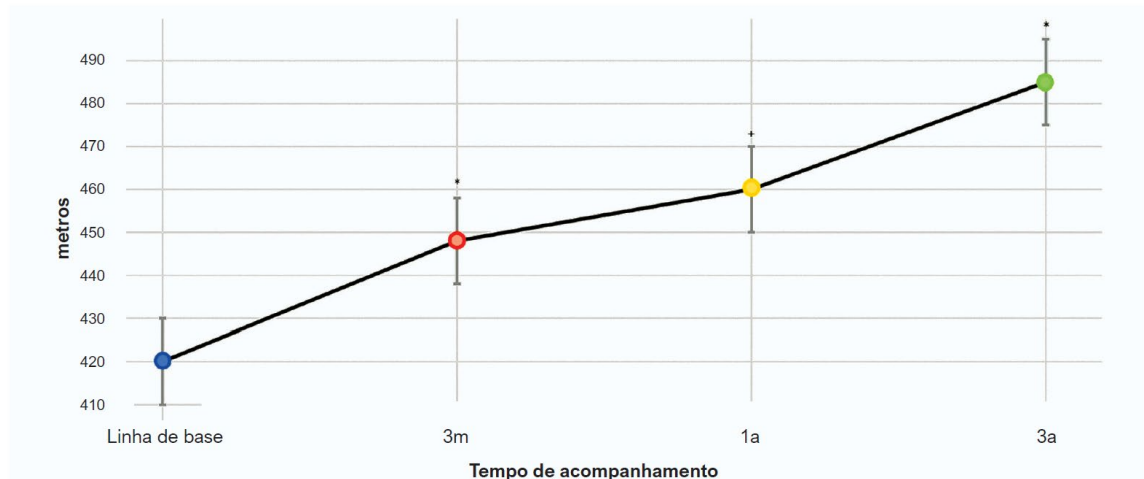
Tabela 21. Alterações em aferições clínicas e laboratoriais após 3 anos de tratamento com riociguat

Característica	Linha de base (N = 31)	3 anos (N = 31)	Variacão	p-valor*
PAP sistólica (mmHg)	81,6 ± 16,1	78,2 ± 14,2	-3,4	0,5
PAP diastólica (mmHg)	35,1 ± 5,2	34,2 ± 4,7	-0,9	0,618
PAPm (mmHg)	43,5 ± 9,0	39,6 ± 3,4	-3,9	0,253
POAP (mmHg)	7,3 ± 1,8	9,6 ± 3,1	2,3	0,013
RVP	9,3 ± 3,0	7,9 ± 3,1	-1,4	0,157
Índice cardíaco (L/min)	2,9 ± 0,8	2,7 ± 0,7	-0,2	0,17
Débito cardíaco (L/min)	5,2 ± 1,5	5,0 ± 1,5	-0,2	0,504
Distância na caminhada de 6 minutos (m)	394 ± 91	458 ± 100	64	0,014
NT-proBNP (pg/mL)	793 (145 - 1235)	130 (58 - 980)	-663	0,197

Os resultados são apresentados como média ± DP, ou mediana (25º - 75º), conforme apropriado. PAPm: pressão arterial pulmonar média; NT-proBNP: Peptídeo natriurético pró-cerebral N-terminal; PAP: pressão arterial pulmonar; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar. *p-valor calculado usando o teste t de Student pareado em comparação à linha de base. Adaptado de Spilimbergo et al. (2021) ¹²⁶

Os resultados também demonstraram uma melhora significativa de 64 metros no TC6M após 3 anos de tratamento com riociguate em comparação com a linha de base ($p= 0,014$). Após a estratificação por etiologia de HP, observou-se uma redução de 59 metros nos pacientes com HAP ($p= 0,045$) e de 70 metros em pacientes com HPTEC ($p= 0,080$). Além disso, conforme mostrado na Figura 32, o teste TC6M melhorou significativamente a 3 meses, a 1 ano, e aos 3 anos, em comparação com os resultados da linha de base.

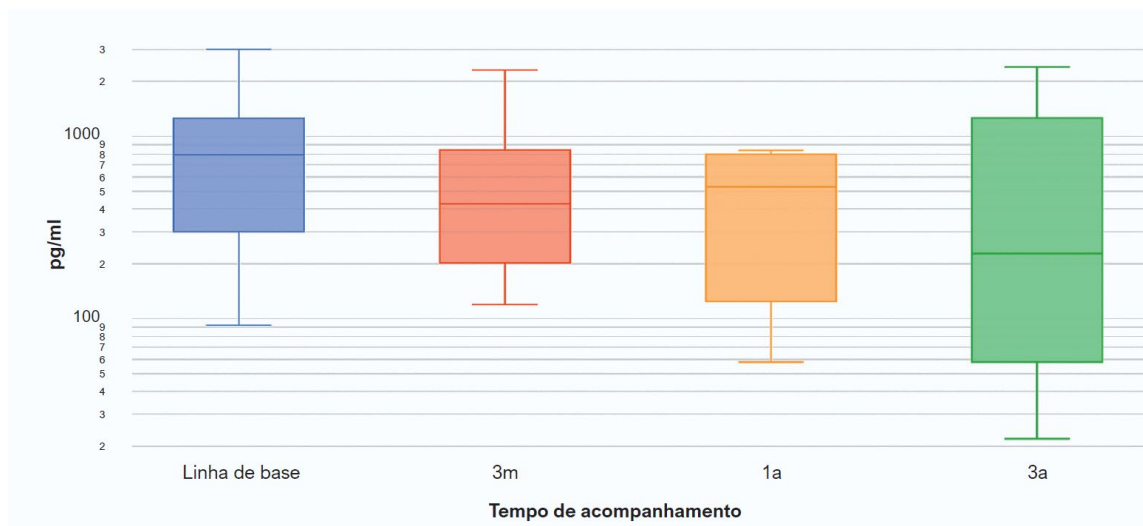
Figura 32. Alteração ao longo do tempo no teste TC6M em pacientes com HAP.



* p -valor $<0,05$; + p -valor $<0,10$; Teste t de Student pareado comparado com a linha de base.
Adaptado de Spilimbergo et al. (2021) ¹²⁶

Embora a redução nos níveis de NT-proBNP não seja estatisticamente significativa, pode-se observar uma redução clinicamente importante de 663 pg/ml nos níveis de NT-proBNP após o tratamento com riociguate (Figura 33). Ademais, há uma correlação negativa entre o TC6M e os níveis de NT-proBNP após 3 anos de acompanhamento ($r= -0,520$, $p= 0,027$). Assim, os resultados indicam uma melhora estatisticamente significativa observada no TC6M, o que pode indicar que há diferença entre os níveis de NT-proBNP, que pode não ter sido identificado em decorrência do número de pacientes analisado.

Figura 33. Alteração ao longo do tempo no fragmento do NT-proBNP para pacientes com HAP



Nota: pg/mL: concentração plasmática de NT-proBNP; 3m: 3 meses; 1a: 1 ano; 3a: 3 anos.
Adaptado de Spilimbergo et al. (2021) ¹²⁶

Durante o período de acompanhamento, um único paciente (3,2%) morreu devido a causas associadas a HP, e essa morte ocorreu em um paciente com CF-OMS III na linha de base. Além disso, os pesquisadores observaram resultados de um subgrupo de 10 pacientes que completaram 10 anos de uso de riociguat. Na mesma linha dos resultados de 3 anos de acompanhamento, os status clínicos desses pacientes também foram satisfatórios com baixo risco e boa tolerância ao tratamento.

3.9. Discussão das Evidências Clínicas

Nos últimos anos, as novas abordagens terapêuticas para HAP foram capazes de promover significativa evolução no tratamento desta condição^{69,89}. No entanto, mesmo com as novas terapias, a carga de piora clínica continua alta com uma mortalidade de até aproximadamente 30% 3 anos após o diagnóstico^{14,91}. As evidências científicas geradas têm orientado as condutas médicas e possibilitado o manejo da doença de forma cada vez mais individualizada, considerando a estratificação de risco de cada paciente e tratamentos prévios. O objetivo do tratamento da HAP é oferecer melhora da condição clínica do paciente e, para tanto, diferentes tipos de tratamentos podem ser adotados, com base em monoterapia ou combinações de drogas (dupla ou tripla).

Atualmente, as terapias combinadas têm desempenhado papel relevante no tratamento da HAP e provocado atualizações de diversas diretrizes clínicas. Por exemplo, o processo recente de atualização do PCDT de hipertensão pulmonar comprova a importância das terapias combinadas para HAP. De acordo com o novo PCDT, para pacientes que não alcançaram

resposta satisfatória com a combinação de sildenafil e ERA, recomendou-se a adição de selexipague preferencialmente ou iloprost a essa combinação, considerando as características do paciente nessa escolha (por exemplo: CF-OMS) ⁸.

Muitos pacientes tratados com os PDE5i continuam não atingindo o baixo risco mesmo em terapia combinada. No estudo AMBITION, que avaliou a combinação de tadalafila e ambrisentana, 61% dos pacientes não atingiram resposta clínica satisfatória após 24 semanas com a combinação terapêutica⁶⁴. Um registro espanhol mostrou que 67% dos pacientes tratados com monoterapia ou terapia dupla sequencial com PDE5i + ERA foram considerados não respondedores ao tratamento e que 44% tratados com a combinação *up front* também não atingiram os desfechos esperados⁹⁵.

Portanto, considerando o novo cenário de tratamento da HAP, foi realizada uma revisão sistemática com objetivo de analisar o uso de riociguat para o tratamento de pacientes com HAP que não alcançaram resposta satisfatória com PDE5i em combinação com ERA, buscando manter o paciente em terapia dupla ao invés de acrescentar um outro medicamento neste momento do seu tratamento (terapia tripla com selexipague). A terapia tripla com selexipague foi considerada o principal comparador da terapia pleiteada, pois o PCDT atual recomenda para pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla, o uso de terapia tripla, utilizando sildenafil associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipague. Além disso, a combinação tripla com selexipague é indicada para pacientes com CF-OMS II e III, ou seja, o mesmo perfil de pacientes dos estudos de riociguat^{62,104,127} que também incluíram pacientes em uso de ERA. Ademais, a diretriz atual da Sociedade Europeia de Cardiologia posiciona a terapia de riociguat + ERA no mesmo *momentum* terapêutico da terapia tripla com selexipague¹.

Ao todo, três publicações foram identificadas na revisão sistemática da literatura conduzida, sendo que uma publicação foi referente ao ensaio clínico de fase IV, REPLACE, uma metanálise e um estudo de comparação indireta entre as terapias com riociguat e selexipague, utilizando os resultados dos ensaios REPLACE e GRIPHON. Para aumentar a robustez da comparação indireta, realizamos análises adicionais que concluíram não haver diferença estatisticamente significativa de eficácia entre as terapias com selexipague e com riociguat. Por fim, foi incluído um estudo observacional como evidência de mundo real. A certeza da evidência do estudo REPLACE foi considerada alta pela ferramenta GRADE ⁶².

O estudo REPLACE (NCT02891850) foi o primeiro ensaio clínico randomizado que comparou diretamente riociguat vs. PDE5i para tratamento de HAP; o objetivo do estudo foi avaliar a

eficácia e segurança da mudança de PDE5i por riociguat. Para tanto, pacientes em risco intermediário de mortalidade e tratados com sildenafil ou tadalafila (em monoterapia ou em combinação com ERA) continuaram a receber PDE5i (controle) ou alternaram o PDE5i em uso por riociguat⁶². No estudo, a maioria dos pacientes (cerca de 70%) fez uso da intervenção (riociguat) e do controle (PDE5-i) associados a ERA. Com relação aos medicamentos vasodilatadores utilizados no estudo (PDE5i e ERA), nem todos são aprovados para uso no Brasil ou estão disponíveis no SUS. O estudo REPLACE utilizou tanto tadalafila quanto sildenafil e tanto macitentan, ambrisentan e bosentan, isso porque os principais ensaios clínicos randomizados são estudos multicêntricos e internacionais, o que predispõe a utilização de medicamentos também aprovados em outros países.

É importante ressaltar que sildenafil e a tadalafila são medicamentos atuantes na mesma via de sinalização celular e possuem o mesmo mecanismo de ação, o que permite sua avaliação como classe terapêutica. Além disso, são medicamentos amplamente utilizados na prática clínica mundial, sendo as únicas desta classe citadas para o tratamento da HAP no atual consenso europeu. O mesmo se aplica para os ERAs, bosentan, macitentan e ambrisentan, que possuem modos de ação bastante similares e possuem indicação nos consensos internacionais de acordo com classe terapêutica, como intercambiáveis entre si, e não específica por medicamento¹.

Ainda que os estudo REPLACE tenha incluído pacientes em uso de macitentan (ERA) e tadalafila (PDE5i), as subanálises do estudo mostram que estes medicamentos possuem eficácia similar aos medicamentos disponibilizados no Brasil, bosentan/ambrisentan e sildenafil, respectivamente. Ademais, como mencionado anteriormente, a superioridade de riociguat no estudo REPLACE foi consistente a despeito da terapia prévia (combinada ou monoterapia) e de forma independente da droga utilizada PDE5i (sildenafil ou tadalafila) e ERA (bosentan, macitentan e ambrisentan). Dessa forma, é seguro dizer que a inclusão dos produtos não comercializados no Brasil não interfere nos resultados encontrados.

O desfecho primário composto de melhora clínica na semana 24, definida como ausência de piora clínica e melhorias pré-especificadas em pelo menos duas das três variáveis (DTC6, classe funcional da OMS e pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral), mostrou que a terapia com riociguat apresenta eficácia superior a manutenção com PDE5i. Esse achado é confirmado pelo alto grau de semelhança dos resultados atingidos nos próprios desfechos secundários. Além disso, os resultados positivos da troca do PDE5i por riociguat, foram consistentes em todas as análises de subgrupos, incluindo pacientes em uso de terapia combinada (riociguat + ERA) e monoterapia, de forma independente da droga utilizada PDE5i

(sildenafila ou tadalafila) e ERA (bosentana, macitentan e abrisentan). Riociguat também apresentou melhor perfil de segurança, com menos eventos de piora clínica do que PDE5i ⁶².

Portanto, os resultados obtidos por riociguat no estudo REPLACE evidenciam a relevância da molécula no tratamento da HAP. A eficácia do tratamento com riociguat para aqueles pacientes que não alcançaram boa resposta com PDE5i + ERA e consolida esta alternativa terapêutica como importante estratégia no atingimento dos objetivos de tratamento da HAP ⁶².

Liu *et al.* (2023)⁹³ publicaram uma revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia e segurança do riociguat quando utilizado em substituição a PDE5i para pacientes com hipertensão arterial pulmonar que apresentaram efeitos colaterais causados por PDE5i ou pacientes que responderam inadequadamente à terapia com PDE5i. Apesar dos resultados não serem específicos para a dupla terapia com riociguat + ERA vs. PDE5i + ERA, os resultados da meta-análise sugerem que a mudança de PDE5i por riociguat (utilizado em monoterapia ou em uso combinado) pode melhorar de forma eficiente parâmetros de eficácia incluindo TC6M, CF-OMS e desfechos hemodinâmicos e, portanto, o riociguat pode ser uma opção viável para o tratamento de pacientes com resposta inadequada a PDE5i.

Ornstová *et al.* desenvolveram estudo de comparação indireta entre as terapias com riociguat e selexipague. Este estudo foi conduzido com base na metodologia de Bucher, seguindo recomendações da ISPOR para a realização de comparações indiretas ^{118,121,122}. Os resultados mostraram que não há diferença significativa de eficácia relativa entre riociguat e selexipague, concluindo que a terapia combinatória dupla com riociguat + ERA pode ser uma alternativa à terapia tripla com selexipague + PDE5i + ERA. A razão de chance encontrada na análise de sensibilidade demonstrou que os resultados da análise primária não foram influenciados pelos tratamentos prévios dos pacientes incluídos no estudo REPLACE. A avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE demonstrou uma qualidade moderada, em função do domínio risco de viés que foi influenciado pelo estudo GRIPHON. Ainda assim, nota-se que o estudo apresenta resultados satisfatórios e em linha com outros estudos disponíveis na literatura atualmente ^{128,129}.

Além disso, outras evidências científicas corroboram com o achado de equivalência de eficácia, sugerindo similaridade de efeitos entre riociguat e selexipague, ainda que utilizados em outros estágios da doença ^{128,129}.

Para aumentar a robustez da evidência apresentada por Ornstová *et al.* (2018), realizamos análises adicionais de comparação indireta considerando outros dados não utilizados nesta publicação. O estudo publicado por Coghlan *et al.* (2018), por exemplo, forneceu dados

importantes para que fosse possível realizar a comparação de apenas pacientes em CF-OMS III e em terapia tripla com selexipague, dados que não poderiam ser selecionados em combinação na publicação do estudo GRIPHON. Considerando as 3 análises adicionais apresentadas, foi possível confirmar que em todos os cenários de análises de comparação indireta não existe diferença significativa de eficácia entre riociguat e selexipague. Isto reforça o fato de que riociguat + ERA pode ser utilizada como alternativa à principal terapia tripla recomendada no PCDT atual (selexipague + ERA + PDE5i).

Por fim, o estudo de Spilimbergo *et al.* detalhou a experiência em vida real de tratamento de HAP e HPTEC com riociguat por pelo menos 3 anos no Brasil. No estudo, foi possível observar uma melhora no teste TC6M e na CF-OMS nos grupos HAP e HPTEC¹²⁶. Os resultados demonstraram uma melhora significativa de 64 metros após 3 anos de tratamento com riociguat, que está de acordo com os achados de melhorias em teste de TC6M encontrados em outros estudos, como ensaios clínicos randomizados controlados¹³¹, estudo de extensão^{132,133}, de rótulo aberto^{112,134}, e de vida real¹³⁵. De relevante importância, foi observado também uma melhora da capacidade funcional, redução no número de pacientes na CF-OMS III, e aumento na CF-OMS II.

Dessa forma, considerando as evidências científicas disponíveis atualmente na literatura e as análises adicionais realizadas pela Bayer, **é possível constatar que a terapia dupla com riociguat + ERA é (1) superior, em eficácia e segurança, às combinações de sildenafil + ERA, de acordo com resultados do estudo REPLACE⁶² e (2) oferece respostas relacionadas a eficácia semelhantes às obtidas com terapia tripla com selexipague, considerando todas as evidências científicas supracitadas⁸⁵.**

Portanto, tendo em vista as informações e argumentações apresentadas neste documento, entende-se que a adição de riociguat ao arsenal terapêutico do SUS para tratamento de HAP é relevante para os pacientes em que se deseja evitar o uso de terapia tripla e os efeitos associados ao uso de maior número de medicamentos. Além disso, a redução de medicamentos em terapia combinada (ou seja, troca vs. adições) pode ser favorável, é uma conduta apoiada pela atual diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia e Pneumologia e pode ser benéfica especialmente para pacientes que lutam com a adesão ao tratamento, reduzindo potenciais eventos adversos devido a múltiplas terapias. E por fim, riociguat possui uma titulação curta e fácil de ser realizada, onde mais de 90% dos pacientes atingem as doses máximas de 2 e 2,5mg TID, com perfil de segurança conhecido⁶².

4. AVALIAÇÃO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO: TERAPIA DUPLA (RIOCIGUATE + ERA) VS. TERAPIA TRIPLA (SILDENAFILA + ERA + SELEXIPAGUE)

Com base nas evidências disponíveis no PTC, incluindo evidências de literatura e análises adicionais desenvolvidas pela Bayer, foi possível constatar que não foram encontradas evidências que mostrem diferença estatisticamente significativa entre o regime de terapia dupla com riociguat + ERA (ambrisentana ou bosentana) e terapia tripla com PDE5i (sildenafil ou tadalafila) + ERA (ambrisentana ou bosentana) + selexipague. Portanto, considerando a Diretriz de Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde, foi elaborada uma análise de custo-minimização para comparar as terapias combinadas mencionadas.

Com o objetivo de fornecer mais detalhes sobre o estudo realizado, os principais aspectos da análise de custo-minimização foram sumarizados conforme o checklist *CHEERS Task Force Report2* (Tabela 22).

Tabela 22. Características do modelo de análise de custo-minimização.

Antecedentes e objetivos	Ferramenta para análise de custo minimização da terapia dupla com riociguat (Adempas®) + ERA comparada à terapia tripla com sildenafil + ERA + selexipague para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) no Sistema Único de Saúde do Brasil
População-alvo	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidores da fosfodiesterase-5 e com antagonista do receptor de endotelina
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Intervenção: Terapia dupla com riociguat (Adempas®) + ERA (ambrisentana ou bosentana) Comparador: Terapia tripla com selexipague + PDE5i (sildenafil) + ERA (ambrisentana ou bosentana)
Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Não aplicada devido ao curto horizonte temporal
Medidas de efetividade	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados ao tratamento
Moeda	Reais (R\$)
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado.

4.1. População

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 e com antagonista do receptor de endotelina.

4.2. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde - SUS.

4.3. Comparador

Foi selecionado como comparador a terapia tripla selexipague + ERA + sildenafil, tratamento atualmente incorporada ao SUS para pacientes com HAP com resposta insatisfatória a terapia dupla com inibidores da fosfodiesterase-5 e com antagonista do receptor de endotelina. A terapia tripla com selexipague é a terapia preferencial segundo o PCDT e possui a mesma indicação de bula em termos de CF-OMS que riociguat.

4.4. Tipo de modelo

Foi escolhido o modelo de custo-minimização para realizar a comparação da proposta de incorporação de riociguat + ERA com a terapia tripla de selexipague + PDE5i + ERA. Isto porque não foram encontradas evidências mostrando a superioridade de um regime terapêutico sobre o outro.

4.5. Horizonte Temporal

Foi adotado um horizonte temporal de um ano.

4.6. Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto devido ao tempo horizonte de apenas um ano.

4.7. Desfechos

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$), uma vez que se trata de uma comparação exclusivamente dos custos dos tratamentos avaliados, por meio de uma análise de custo-minimização.

4.8. Custos e uso de recursos

4.8.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação de riociguat é de R\$ 90,47 por comprimido (considerando incidência de ICMS 18% e 12% de PIS/COFINS). A proposta de preço de riociguat considera um desconto de 63,16% sob o Preço Fábrica 18%. Importante ressaltar que o

riociguate não está atualmente incluído em convênios de ICMS e possui incidência de PIS/COFINS (lista negativa)¹⁴⁵.

Vale acrescentar que a proposta de preço desta submissão é ainda inferior que o menor preço encontrado no BPS (R\$ 169,68 – quase 50% de desconto), visando dar maior sustentabilidade ao SUS, reforçando o compromisso da Bayer em aumentar o acesso de medicamentos aos pacientes brasileiros (Tabela 23).

Tabela 23. Preço proposto de riociguate

	Preço de riociguate (preço por comprimido, para todas as concentrações)	Desconto sobre cada preço
Preço proposto com 18% de ICMS e 12% PIS/COFINS	R\$ 90,47	-
PF 18%	R\$ 245,58	63,2%
PMVG 18%	R\$ 192,70	53,1%
Menor preço disponível no BPS* ¹³⁶	R\$ 169,68	46,7%

*Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 20/03/2022 a 20/09/2023¹⁴⁵

4.8.2.Preço dos medicamentos incorporados no SUS

Para estimar o custo unitário dos medicamentos incorporados ao SUS, utilizou-se o valor contido na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (Tabela SIGTAP) e preços praticados em compras públicas.

Para ambrisentana, utilizou-se o valor de repasse da tabela SIGTAP de R\$ 25,72 por comprimido de 10mg (Procedimento 06.04.75.002-1 - Ambrisentana 10mg [por comprimido revestido]) .

Para bosentana, utilizou-se também o valor de repasse da Tabela SIGTAP, neste caso de R\$ 8,83 por comprimido de 125 mg (Procedimento 06.04.75.004-8 - Bosentana 125mg [por comprimido revestido])¹³⁷.

Para selexipague, utilizou-se também o valor de repasse da Tabela SIGTAP, neste caso de R\$ 133,20 por comprimido de 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1.000 mcg, 1.200 mcg, 1.400 mcg e 1.600 mcg. (Procedimento 06.04.33.003-0 - Selexipague 200 mcg (por comprimido), 06.04.33.004-9 – Selexipague 400 mcg (por comprimido), 06.04.33.005-7 – Selexipague 600 mcg (por comprimido), 06.04.33.006-5 – Selexipague 800 mcg (por comprimido), 06.04.33.007-3 – Selexipague 1.000 mcg (por comprimido), 06.04.33.008-1 – Selexipague 1.200 mcg (por

comprimido), 06.04.33.009-0 – Selexipague 1.400 mcg (por comprimido) e 06.04.33.010-3 – Selexipague 1.600 mcg (por comprimido) ¹³⁷.

Para sildenafil, considerando que esta é disponibilizada no SUS no Grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e, desta forma, é adquirida de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e possui valor zerado na Tabela SIGTAP (Procedimento 06.04.35.001-5- Sildenafil 20mg [por comprimido] ¹³⁷), utilizou-se como valor unitário a média ponderada de compras públicas registradas no Banco de Preços em Saúde e Sistema Integrado de Administração e Serviços Gerais (BPS/SIASG) entre 28 de março de 2022 e 28 de setembro de 2023¹³⁶.

A Tabela 24 resume o preço dos medicamentos considerados.

Tabela 24. Preço dos medicamentos

Medicamento	Apresentação	Preço por comprimido	Fonte dos preços
Riociguat	0,5; 1,0; 1,5; 2,0 ou 2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS PP TRANS X 42	R\$ 90,47	Preço proposto pela empresa (com ICMS 18%)
Ambrisentana	10 MG COM REV CT BL AL PVC X 30	R\$ 25,72	SIGTAP
Bosentana	125 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$ 8,83	SIGTAP
Sildenafil	20 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60	R\$ 11,80	Média ponderada (BPS/SIASG)
Selexipague	0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4 ou 1,6 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	R\$ 133,20	SIGTAP

4.8.3. Custos do tratamento

Para determinação do custo anual, foi considerado, além do custo unitário dos medicamentos, o número de doses anuais de cada tratamento. Para isso, a presente análise utilizou o PCDT de HP⁸ - que não diverge nesse quesito do anterior, publicado em 2014 ³ - para determinação da posologia dos tratamentos já incorporados no SUS. Já a posologia adotada para o riociguat foi embasada na bula do produto registrada pela ANVISA ¹⁰⁰ (Tabela 25).

Tabela 25. Posologia e número de unidades por ano para cada medicamento no tratamento da HAP

Apresentação	Posologia	Unidades/ano
Riociguat comprimido revestido de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 ou 2,5 mg	Dose inicial de 1,0 mg 3x/dia por 2 semanas. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg 3x/dia	1.095
Ambrisentana comprimido revestido de 10 mg	Ambrisentana - 10 mg 1x/dia	365
Bosentana comprimido revestido de 125 mg	Bosentana - 125 mg 2x/dia	730

Sildenafil comprimido revestido de 20 mg	20mg 3x/dia	1095
Selexipague comprimido revestido de 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4 ou 1,6 mg	Dose inicial de 0,2 mg 2x/dia por 1 semana. A dose deve ser aumentada em intervalos de 1 semana em 0,2 mg até no máximo 1,6 mg 2x/dia	730

Como a classe de ERA é representada pela ambrisentana e a bosentana, os quais possuem custos diferentes, foi realizada uma análise para determinar a proporção de utilização de cada um destes medicamentos no SUS. É importante considerar que ambrisentana e bosentana estão incorporadas no SUS apenas para tratamento de pacientes com HAP. Desta forma, a quantidade utilizada desses medicamentos entre os anos de 2019 e 2022 foi levantada por meio dos registros disponíveis no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) do DATASUS.

Como resultado, após ajustar as quantidades de ambrisentana e de bosentana consumidas segundo as posologias de cada tratamento, foi possível estimar o número de pacientes tratados com cada um dos medicamentos. Na média dos quatro anos avaliados (2019 a 2022), foi constatado que ambrisentana é utilizada por 48% dos pacientes, enquanto bosentana é utilizada por 52% deles. Esta distribuição de mercado foi aplicada no cálculo para estimar o custo médio dos ERA nas terapias combinadas.

A Tabela 26 apresenta o custo de tratamento com as terapias combinadas.

Tabela 26. Custos de tratamento dos regimes avaliados no modelo de custo-minimização

Medicamento	Racional	Custo anual de tratamento
Terapia dupla (riociguat + ERA)	Custo anual do riociguat + custo anual ERA (considerando proporção de utilização)	R\$ 106.931,12
Terapia tripla (sildenafil + ERA + selexipague)	Custo anual da sildenafil + custo anual ERA (considerando proporção de utilização) + custo anual do selexipague	R\$ 118.023,47

Notas: ERA = antagonista do receptor de endotelina (ambrisentana ou bosentana).

4.9. Análise de sensibilidade determinística

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística com a variação do uso e dos preços dos medicamentos riociguat, sildenafil e selexipague. Como bosentana e ambrisentana tem valores de repasse tabelados, não foram considerados para a variação na análise.

Para o riociguat e o selexipague, foram considerados o preço proposto pelo fabricante com isenção de impostos em seus dossiês como o menor valor e como maior valor o PMVG 18% da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de setembro de 2023.

Para a sildenafila, foi considerada o menor preço registrado no BPS/SIASG como menor valor e o PMVG 18% como o maior valor.

Considerando que os ensaios clínicos randomizados incluídos no estudo de Ornstonová *et al* (2022) têm tempo de seguimento entre 24 e 26 semanas ⁸⁵, foi calculada a quantidade de comprimidos necessária para cada tratamento durante 6 meses e aplicada como limite inferior da análise de sensibilidade. Como limite superior, foi mantido o dado do caso base, pois já representa a utilização dos medicamentos em um ano de tratamento.

A Tabela 27 sumariza os valores do caso base, já apresentados anteriormente, e os valores mínimos e máximos aplicados aos medicamentos na análise de sensibilidade.

Tabela 27. Preço e uso dos medicamentos avaliados na análise de sensibilidade determinística univariada do modelo de custo-minimização

Medicamento	Unidades por ano			Preço unitário		
	Caso Base	Limite inferior	Limite superior	Caso Base	Limite inferior	Limite superior
Riociguat	1095	548	1095	R\$ 90,47	R\$ 63,33*	R\$ 192,70‡
Sildenafila	1095	548	1095	R\$ 11,80	R\$ 7,50†	R\$ 18,62‡
Selexipague	730	365	730	R\$ 133,20	R\$ 94,90*	R\$ 164,90‡

Notas: *Preço proposto pela empresa com isenção de impostos; †Menor preço de compra pública registrado nas bases BPS/SIASG entre 28 de março de 2022 e 28 de setembro de 2023; ‡PMVG 18% da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em setembro de 2023.

4.10. Pressupostos do Modelo

Como se trata de uma análise de custo-minimização, não foi adotado modelo analítico, uma vez que a comparação entre os regimes terapêuticos se baseou apenas na diferença de seus custos de tratamento. Entretanto, ainda assim, alguns pressupostos foram adotados:

- A evolução dos pacientes para todos os esquemas terapêuticos foi considerada semelhante independente do sexo e da idade ao receber o diagnóstico de HAP ou quando o tratamento avaliado nessa análise foi iniciado;
- Assumiu-se que os pacientes manteriam os regimes de tratamento durante todo o tempo da análise.

4.11. Resultados

Com os valores aplicados ao caso base, o tratamento mais custoso ao SUS é a terapia tripla de sildenafila + ERA + selexipague, tendo valor de R\$ 118.023,47 ao ano e o menos custoso, a terapia dupla com riociguat + ERA no valor de R\$ 106.931,12 ao ano. O resultado da análise de custo-minimização é exibido no Tabela 28.

Tabela 28. Resultados da análise de custo-minimização

Tratamento	Custo anual	Custo incremental
Terapia tripla Selexipague + ERA + sildenafil	R\$ 118.023,47	-
Terapia dupla Riociguat + ERA	R\$ 106.931,12	-R\$ 11.092,35

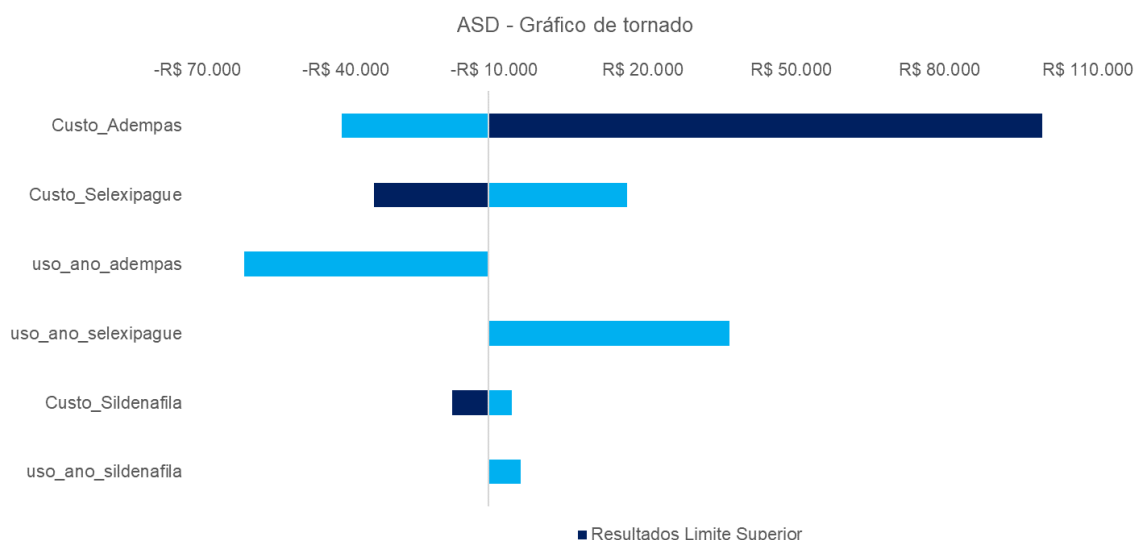
Notas: ERA = antagonista do receptor de endotelina (ambrisentana ou bosentana).

A economia de custos por paciente com terapia dupla com riociguat + ERA foi estimada em R\$ 11.092,35 em um ano de tratamento. **Portanto, riociguat + ERA demonstrou ser um esquema terapêutico que traz redução de custos no tratamento da HAP sem comprometer a eficácia dos pacientes frente a terapia combinada tripla com selexipague.**

4.12. Análise de sensibilidade determinística (ASD)

Considerando os resultados do caso base e aplicando os valores mínimos e máximos descritos na Tabela 27, foi possível estimar quais parâmetros mais impactam na análise de custo minimização entre a terapia dupla com riociguat + ERA e a terapia tripla com Selexipague + ERA + sildenafil no tratamento de pacientes com HAP, conforme apresentado na Figura 34.

Figura 34 - Gráfico de Tornado da análise de sensibilidade da comparação entre a terapia dupla (riociguat + ERA) vs terapia tripla (sildenafil + ERA + selexipague)



Observa-se que o parâmetro de maior impacto para a sensibilidade do modelo econômico apresentado é o custo do riociguat, que variou de -40.810,65 quando considerado o preço proposto sem impostos, até um valor de R\$ 100.853,15 quando considerado o PMVG 18%. Importante mencionar que a maior amplitude do custo do riociguat ocorre principalmente em decorrência da grande diferença entre o preço proposto para a incorporação (caso base) e o

PMVG 18% considerado como limite superior na análise de sensibilidade. **Contudo, a proposta da Bayer para incorporação considera um preço de comercialização que é mais da metade do valor do PMVG 18% e visa minimizar oscilações significativas desse valor.**

O segundo parâmetro que apresentou maior influência no resultado foi custo de tratamento com selexipague, variando de -R\$34.233,96 quando considerado o limite superior, chegando à R\$ 16.866,65 quando considerado o limite inferior. Cabe destacar que o custo de tratamento com selexipague provocou menor impacto na análise de sensibilidade porque a variação dos limites superior e inferior utilizados foi menor que a de riociguat.

O terceiro e o quarto parâmetro com maior impacto na análise de sensibilidade referem-se à variação do uso de riociguat e selexipague, respectivamente. Quando considerada a utilização de riociguat durante 6 meses de tratamento é estimado um custo de -R\$ 60.579,44. Já quando considerada a utilização de selexipague durante 6 meses de tratamento é estimado um custo incremental de R\$ 37.525,65.

As variações no custo e no uso do tratamento com sildenafil foram os parâmetros com menor impacto na análise de sensibilidade.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. População

Pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 e antagonista do receptor de endotelina.

5.2. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

5.3. Comparador

Foi selecionado como comparador a terapia tripla selexipague + ERA + sildenafil, tratamento atualmente disponível no SUS para HAP com resposta insatisfatória a terapia dupla com inibidor da fosfodiesterase-5 e com antagonista do receptor de endotelina. A terapia tripla com selexipague é a terapia preferencial segundo o PCDT e possui a mesma indicação de bula em termos de CF-OMS que riociguat.

5.4. Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos, conforme recomenda a Diretriz para Análise de Impacto Orçamentário .

5.5. Estimativa da população elegível

A população de interesse foi estimada a partir da demanda aferida. Considerou-se a série histórica de 2017 a 2021 de consumo de bosentana, ambrisentana, sildenafil e iloprost no SUS para os CIDs concernentes à HAP¹, segundo o PCDT da doença⁸. Os dados foram atualizados para o ano vigente (2023) considerando a taxa de crescimento anual da população brasileira acima de 18 anos do IBGE para estimar o número de pacientes em 2022 e 2023. Posteriormente foi traçada a tendência linear para estimar o número de pacientes em tratamento medicamentoso para HAP nos cinco anos seguintes.

Identificado o quantitativo de pacientes que estaria em uso desses fármacos, foram aplicados os parâmetros epidemiológicos a fim de auxiliar na delimitação populacional dos pacientes elegíveis. Foi considerada a proporção de pacientes elegíveis à terapia dupla com ERA + PDE5i segundo o recente registro estadunidense¹³⁹, assim como a fração que apresenta falha terapêutica à combinação segundo estudo REPLACE⁶². Os dados são apresentados na Tabela 29. Importante notar que o percentual observado de pacientes que após 1 ano estavam em terapia combinada dupla com ERA + PDE5i no estudo de registro COMPERA foi semelhante (28,9% - 619 de 2.136 pacientes) àquele observado no estudo de registro americano³⁵.

Tabela 29. Parâmetros epidemiológicos utilizados para cálculo da população elegível no impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa	Fonte
Elegíveis a terapia combinada com ERA + PDE5i	24,8%	Badlam, 2021 - USPHSR ¹³⁹
Percentual de falha terapia ERA + PDE5i	75,0%	Hoeper, 2021 – REPLACE ⁶²

Nota: ERA: antagonista do receptor de endotelina (ambrisentana ou bosentana); PDE5: inibidor da fosfodiesterase tipo 5

Assim, considerando a estimativa do número de pacientes em tratamento medicamentoso para HAP no SUS durante os cinco anos do horizonte temporal e os parâmetros epidemiológicos (pacientes elegíveis a terapia combinada com ERA + PDE5i e percentual de falha terapia à ERA + PDE5i), foi possível estimar a população elegível à terapia combinada de 1.087 indivíduos em 2024, chegando a 1.165 indivíduos em 2028. O quantitativo anual pode ser visto no Tabela 30.

¹ CIDs: I27.0 Hipertensão arterial pulmonar primária; I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária; I27.8 Outras doenças pulmonares do coração especificadas - HAP associada a cardiopatias congênitas/síndrome de Eisenmenger

Tabela 30. Estimativa da população elegível para os períodos de 2024 a 2028

Ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
População elegível	1.087	1.108	1.129	1.150	1.165	5.639

5.6. Custos e uso de recursos

A estimativa de custos e recursos aplicados à análise de impacto orçamentário segue o mesmo racional empregado para a análise de custo-minimização apresentada anteriormente. Para estimativa de custos dos medicamentos incorporados ao SUS, foram utilizados os valores contidos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (Tabela SIGTAP) ¹³⁷, os preços praticados em compras públicas ¹³⁶ e a proposta de preço ofertada pela Bayer para o riociguat.

A quantidade de cada medicamento por ano de acordo com suas respectivas posologias, os custos unitários e o custo anual estão apresentados na Tabela 24, Tabela 25 e Tabela 26 da seção 4.

5.7. Cenários e participação de mercado

Para a estimativa mais precisa e melhor visualização dos resultados, foram construídos cenários de comparação entre terapia dupla (riociguat + ERA) vs. terapia tripla (selexipague + ERA + sildenafil).

No cenário referência (situação atual), foi considerada apenas a utilização da terapia tripla incorporada ao SUS com o objetivo de estimar o impacto orçamentário sem a incorporação da terapia dupla (Tabela 31).

Tabela 31. Participação de mercado (cenário referência)

	Riociguat + ERA	Selexipague + ERA + sildenafil	Total
2024	0%	100%	100%
2025	0%	100%	100%
2026	0%	100%	100%
2027	0%	100%	100%
2028	0%	100%	100%

Para simular a incorporação da terapia dupla no SUS durante o horizonte temporal da análise, utilizou-se como literatura de apoio a recente publicação do estudo de registro COMPERA ³⁵ e opiniões de especialistas em HAP para a construção do cenário proposto. Assim, a proposta de

participação do mercado para riociguat em terapia dupla inicia em 15%, chegando a 42% ao final do 5º ano (Tabela 32).

Tabela 32. Participação de mercado no cenário proposto com terapia dupla e tripla disponíveis

	Riociguat + ERA	Selexipague + ERA + sildenafil	Total
2024	15%	85%	100%
2025	22%	78%	100%
2026	29%	71%	100%
2027	36%	64%	100%
2028	42%	58%	100%

Foram considerados ainda outros dois cenários alternativos, um com difusão rápida e outro com difusão lenta da tecnologia em avaliação (terapia dupla com riociguat + ERA). Em ambos os cenários as quotas de mercado foram variadas, considerando também diferentes propostas de difusão de mercado, conforme detalhado na Tabela 33 e Tabela 34 Tabela 34.

Tabela 33. Cenário alternativo – Difusão rápida

	Riociguat + ERA	Selexipague + ERA + sildenafil	Total
2024	30%	70%	100%
2025	40%	60%	100%
2026	50%	50%	100%
2027	60%	40%	100%
2028	70%	30%	100%

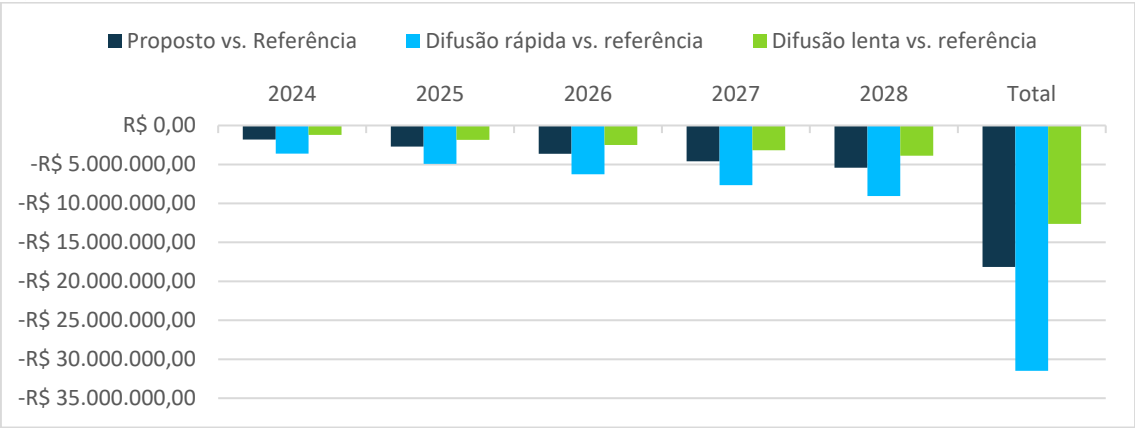
Tabela 34. Cenário alternativo – Difusão lenta

	Riociguat + ERA	Selexipague + ERA + sildenafil	Total
2024	10%	90%	100%
2025	15%	85%	100%
2026	20%	80%	100%
2027	25%	75%	100%
2028	30%	70%	100%

5.8. Resultados

Devido ao custo anual com riociguat + ERA ser inferior ao de selexipague + ERA + PDE5i, os resultados de impacto orçamentário de todos os cenários propostos mostraram economia de recursos, respeitando as devidas proporções relacionadas as suas diferenças de estimativas de participação de mercado, conforme apresentado pela Figura 35.

Figura 35. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos para os diferentes cenários



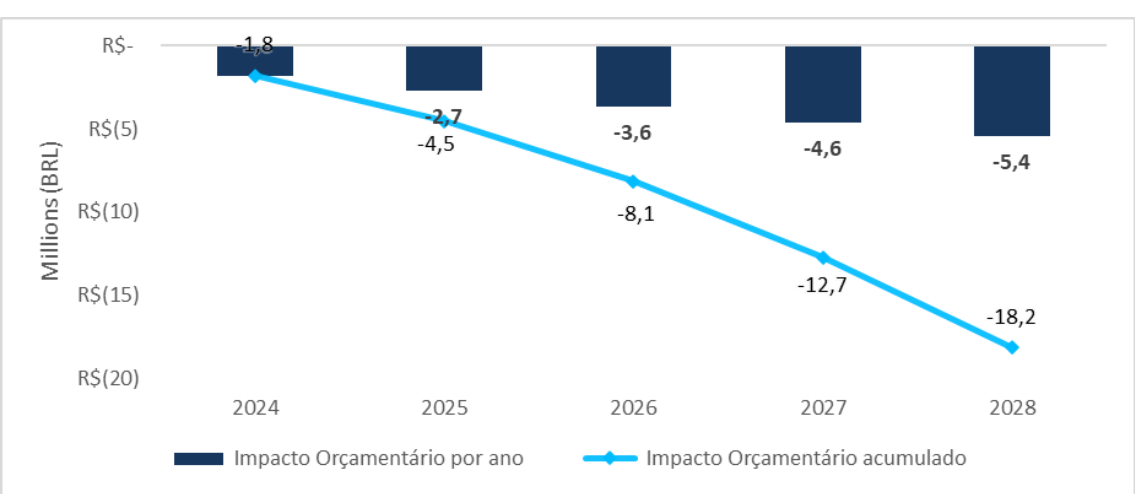
5.8.1.Cenário proposto base

O resultado do cenário proposto em comparação ao cenário referência mostrou uma economia acumulada em 5 anos de -R\$ 18,2 milhões, conforme Tabela 35 e Figura 36.

Tabela 35. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs terapia tripla no cenário proposto

Ano	Referência	Proposto	Impacto orçamentário
2024	R\$ 128.335.070,88	R\$ 126.525.849,21	-R\$ 1.809.221,67
2025	R\$ 130.782.511,17	R\$ 128.078.381,46	-R\$ 2.704.129,71
2026	R\$ 133.229.951,46	R\$ 129.598.710,78	-R\$ 3.631.240,68
2027	R\$ 135.677.391,75	R\$ 131.086.837,18	-R\$ 4.590.554,57
2028	R\$ 137.553.196,61	R\$ 132.123.505,23	-R\$ 5.429.691,38
Total	R\$ 665.578.121,86	R\$ 647.413.283,86	-R\$ 18.164.838,01

Figura 36. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário proposto



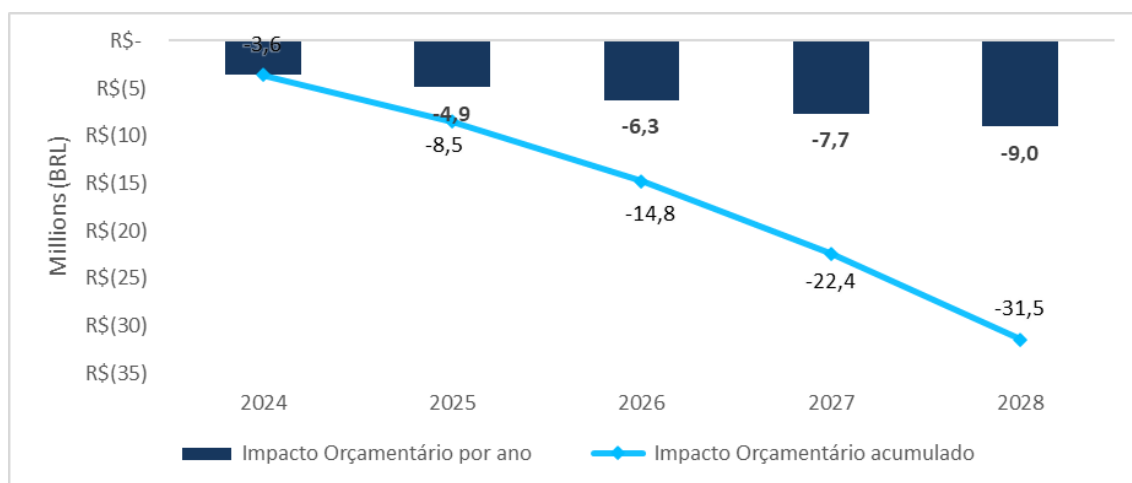
5.8.2.Cenário proposto de difusão rápida

O resultado do cenário de difusão rápida em comparação ao referência mostrou uma economia acumulada em 5 anos de -R\$ 31,5 milhões, conforme Tabela 36 e Figura 37.

Tabela 36. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs terapia tripla no cenário de difusão rápida

Ano	Referência	Difusão rápida	Impacto orçamentário
2024	R\$ 128.335.070,88	R\$ 124.716.627,54	-R\$ 3.618.443,34
2025	R\$ 130.782.511,17	R\$ 125.865.911,69	-R\$ 4.916.599,48
2026	R\$ 133.229.951,46	R\$ 126.969.191,67	-R\$ 6.260.759,79
2027	R\$ 135.677.391,75	R\$ 128.026.467,47	-R\$ 7.650.924,28
2028	R\$ 137.553.196,61	R\$ 128.503.710,98	-R\$ 9.049.485,63
Total	R\$ 665.578.121,86	R\$ 634.081.909,35	-R\$ 31.496.212,52

Figura 37. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário de difusão rápida



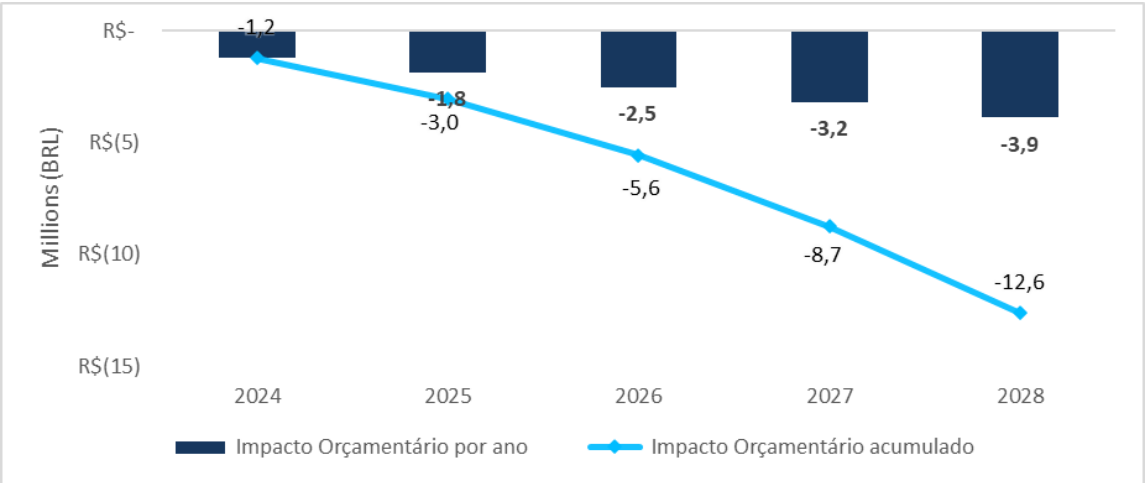
5.8.3.Cenário proposto de difusão lenta

O resultado do cenário de difusão lenta em comparação ao referência mostrou uma economia acumulada em 5 anos de -R\$ 12,6 milhões, conforme Tabela 37 e Figura 38.

Tabela 37. Impacto orçamentário incremental para terapia dupla vs. terapia tripla no cenário de difusão lenta

Ano	Referência	Difusão lenta	Impacto orçamentário
2024	R\$ 128.335.070,88	R\$ 127.128.923,10	-R\$ 1.206.147,78
2025	R\$ 130.782.511,17	R\$ 128.938.786,37	-R\$ 1.843.724,80
2026	R\$ 133.229.951,46	R\$ 130.725.647,54	-R\$ 2.504.303,92
2027	R\$ 135.677.391,75	R\$ 132.489.506,63	-R\$ 3.187.885,12
2028	R\$ 137.553.196,61	R\$ 133.674.845,62	-R\$ 3.878.350,98
Total	R\$ 665.578.121,86	R\$ 652.957.709,26	-R\$ 12.620.412,60

Figura 38. Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos no cenário de difusão lenta



5.9. Análise de sensibilidade determinística (ASD)

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada com a variação dos preços dos medicamentos riociguat, selexipague e sildenafil com os mesmos dados aplicados na análise de custo-minimização. Como bosentana e ambrisentana têm valores de repasse tabelados, não foram considerados para a ASD. A partir das variações de preços dos medicamentos, foram calculados os custos anuais de tratamento para a variação mínima e variação máxima (Tabela 38).

Além dos parâmetros já variados na análise de sensibilidade da análise de custo-minimização (custo anual das terapias dupla e tripla) foram variados os parâmetros de cálculo da população elegível para mensurar a ASD do impacto orçamentário. O número de pacientes elegíveis a terapia combinada dupla e o percentual de falha da terapia combinada de ERA + PDE5i foram variados em 20% (Tabela 38).

Tabela 38. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário

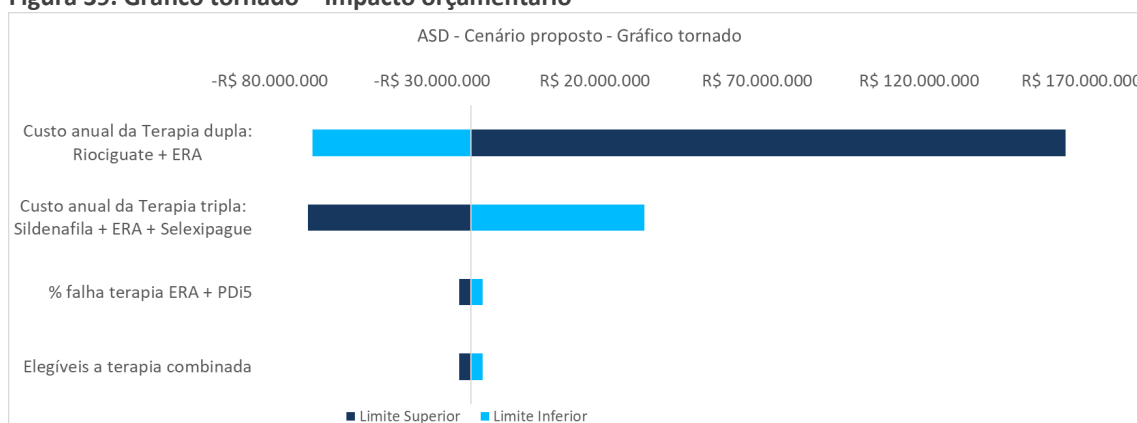
Parâmetro	Variação mínima	Variação máxima
Custo anual da Terapia dupla: Riociguat + ERA	R\$ 77.213	R\$ 218.873
Custo anual da Terapia tripla: Selexipague + ERA + sildenafil	R\$ 85.356	R\$ 148.632
Pacientes elegíveis a terapia combinada ERA + PDE5i	19,8%	29,8%
% falha de ERA + PDE5i	60%	90%

A Tabela 39 apresenta o resultado da ASD e a Figura 39 mostra os resultados na forma de gráfico de tornado.

Tabela 39. Resultado da ASD do Impacto orçamentário em 5 anos

Tipo de variável	Limite Superior	Limite Inferior
Custo anual da Terapia dupla: Riociguat + ERA	R\$ 165.151.192,53	-R\$ 66.831.541,21
Custo anual da Terapia tripla: Selexipague + ERA + sildenafil	-R\$ 68.289.988,22	R\$ 35.331.476,62
% falha terapia ERA + PDE5i	-R\$ 21.797.805,61	-R\$ 14.531.870,40
Elegíveis a terapia combinada	-R\$ 21.797.805,61	-R\$ 14.531.870,40

Figura 39. Gráfico tornado – Impacto orçamentário



Observa-se que o parâmetro de maior impacto para a sensibilidade do modelo de impacto orçamentário incremental apresentado é o custo anual da terapia dupla (riociguat + ERA), que variou de uma economia de -R\$ 66.831.541,21 no limite inferior, até o valor de R\$ 165.151.192,53 quando consideradas as variações do limite superior. Importante mencionar que, assim como ocorreu na análise de sensibilidade da análise de custo-minimização, a maior amplitude do custo da terapia dupla ocorre principalmente em decorrência da grande diferença entre o preço proposto para a incorporação do riociguat considerado no limite inferior e o PMVG 18% considerado como limite superior na análise de sensibilidade. Contudo, a proposta da Bayer para incorporação do riociguat para o tratamento da HAP considera um preço de comercialização que é mais da metade do PMVG 18% da Tabela CMED e visa minimizar oscilações significativas desse valor.

O segundo parâmetro com maior impacto na análise de sensibilidade refere-se ao custo anual da terapia tripla (selexipague + ERA + sildenafil), que variou de -R\$ 68.289.988,22 a R\$ 35.331.476,62.

As variações aplicadas aos parâmetros epidemiológicos para a estimativa da população elegível foram os que menos impactaram a ASD do impacto orçamentário. Elas impactaram

igualmente a análise, pois possuem o mesmo percentual de variação nos limites inferiores e superiores.

6. AVALIAÇÃO DAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

6.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁰

Em 2017 o NICE considerou que a terapia dupla de riociguat e ERA se mostrou segura e eficaz, fazendo com que essa combinação recebesse recomendação de uso nos pacientes com HAP em classe funcional III da OMS após a falha em responder, ou uma resposta abaixo do ideal, a PDE5i + ERA. Além desta indicação, riociguat foi recomendado também em (1) monoterapia em alternativa para pacientes de classe funcional III onde um inibidor de PDE5 é contraindicado (devido a intolerância ou reação adversa ao medicamento), como alternativa a um ERA, (2) em terapia de quarta linha para pacientes de classe funcional III em combinação com prostaglandina após falha de resposta, ou, resposta sub-ótima ao inibidor de PDE5 mais uma prostaglandina (4) como terapia de quarta linha para pacientes em CF III que foram formalmente avaliados aceitos como candidatos adequados por um centro de transplante, após falha na resposta, ou um sub-resposta ideal a um inibidor PDE5 mais um ERA mais uma prostaglandina.

6.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁴⁰

Em 2015, CADTH avaliou o medicamento riociguat para tratamento de pacientes que não conseguiram alcançar controle da doença com terapia inicial para HAP. Ao final da avaliação, a agência publicou recomendação positiva de utilização de riociguat como monoterapia ou em combinação com ERA em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS que não conseguiram controlar a doença com outra terapia específica para HAP em primeira linha.

6.3. Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁴¹

Em 2014, a HAS publicou um relatório de avaliação da utilização de riociguat para tratamento HAP que comprovou a eficácia do tratamento como decorrência da melhora do desfecho de TC6M em relação ao placebo. Assim, a agência recomendou positivamente riociguat como monoterapia ou em combinação com antagonistas dos receptores de endotelina (ERA) para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) com CF-OMS II e III.

6.4. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)¹⁴²

Em 2014, foi publicado um relatório de avaliação de riociguat pela PBAC que recomendou seu uso para tratamento de HAP idiopática, associada à doença do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita e com classe funcional III ou IV da OMS.

6.5. Scottish Medicines Consortium (SMC)¹⁴³

Em 2015, o SMC avaliou a utilização de riociguat e aprovou seu uso como monoterapia específica para HAP como uma opção de tratamento alternativa à monoterapia com antagonista do receptor de endotelina (ERA) em pacientes adultos com HAP de FC II a III da OMS.

Conclusão

Em suma, observa-se que as principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais avaliaram e recomendaram riociguat para tratamento de HAP. Com base nas evidências científicas disponíveis, **as cinco agências reconheceram os benefícios clínicos proporcionados pelo medicamento, incluindo também uso em terapia combinatória dupla com ERA, mesma indicação que está sendo pleiteada na presente proposta de incorporação.**

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As novas opções de tratamento desenvolvidas nas últimas duas décadas impactaram o curso da doença, reduzindo morbidade e mortalidade geral e melhorando o prognóstico dos pacientes^{69,89}. Entretanto, a carga de piora clínica continua alta com uma mortalidade de 1 ano estimada em torno de 15%^{40,90}, chegando até aproximadamente 30% com a evolução da doença e piora da classe funcional 3 anos após o diagnóstico^{14,91}.

No PCDT de HP recentemente publicado, a monoterapia inicial está indicada para alguns grupos específicos de HAP nos quais a relação eficácia e segurança da terapia combinada inicial não está estabelecida⁸. O início de tratamento com terapia dupla combinada é destinado aos pacientes virgens de tratamento e que não preenchem aos critérios para iniciar o tratamento em monoterapia, sendo que a dupla terapia preferencial é composta por um PDE5i (sildenafil) e um ERA (preferencialmente bosentana)⁸.

Para pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla, a única opção recomendada no PCDT é a tripla terapia, acrescentando selexipague (preferencialmente) à terapêutica do paciente⁸.

No entanto, uma outra opção reconhecida internacionalmente para esses pacientes é a de substituição de medicamentos dentro de uma mesma via de sinalização celular, como a troca do PDE5i por riociguat¹.

O riociguat é um estimulante da guanilato ciclase solúvel, uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico¹⁰⁰. O medicamento obteve resultados positivos quando utilizado em casos de falha terapêutica à terapia com PDE5i associado ou não a ERA⁶². A mudança de um PDE5i para riociguat é considerada uma estratégia potencial de escalonamento para pacientes que não alcançam resposta suficiente ao tratamento com PDE5i + ERA, particularmente dadas as diferenças na farmacologia entre os estimuladores sGC e os PDE5is, especialmente ao considerar que o riociguat aumenta os níveis intracelulares de cGMP independente dos níveis de NO⁷⁵.

A síntese das evidências disponíveis a respeito do uso de riociguat para tratamento de HAP foi um dos objetivos desse dossiê. Para tal, foi utilizada a estratégia de revisão sistemática da literatura nas principais bases de dados. Entre as 3 publicações incluídas, destaca-se ensaio clínico randomizado, REPLACE⁶². Seus resultados demonstraram que o tratamento com riociguat foi superior a PDE5i em todos os desfechos e subgrupos analisados, de forma que riociguat demonstrou ser uma opção satisfatória para alcançar os objetivos do tratamento

naqueles pacientes que não obtiveram boa resposta com PDE5i⁶². O risco de viés do estudo foi avaliado com baixo e a qualidade da evidência pela ferramenta GRADE foi considerada alta. Ademais, o estudo de comparação indireta conduzido por Ornstová e colaboradores e as análises adicionais da Bayer mostraram que não foi encontrada diferença significativa de eficácia entre a terapia combinada com riociguat e a terapia combinada com selexipague⁸⁵.

A análise de minimização de custos da comparação da terapia dupla com riociguat + ERA vs. a terapia tripla com selexipague + ERA + sildenafil considerou o preço dos medicamentos e suas posologias, em linha com a publicação de Ornstová *et al.* (2022)⁸⁵ e análises adicionais desenvolvidas pela Bayer, pelo fato de ambas as modalidades de tratamento não demonstrarem diferenças de eficácia. O resultado da análise de custo-minimização mostrou que a terapia dupla de riociguat + ERA promove uma economia de R\$ -11.092,35 em um ano de tratamento por paciente, sem comprometer a eficácia do tratamento, podendo ser uma alternativa à terapia tripla com selexipague.

Baseado na demanda aferida de pacientes tratados atualmente no SUS para HAP e em estimativas epidemiológicas da proporção de pacientes elegíveis a terapia combinada com ERA + PDE5i e proporção de falha à alternativa combinada, foi possível estimar que a população elegível ao tratamento com riociguat + ERA no SUS seria de 1.087 indivíduos em 2024, chegando a 1.165 indivíduos em 2028. Riociguat + ERA promoveu economia cumulativa de recursos da saúde gerando um impacto orçamentário negativo de R\$ 18.164.838,01 ao ser incorporado ao SUS no tratamento de pacientes com HAP.

Esta economia de recursos no tratamento de pacientes com HAP pode ser viabilizada no SUS em decorrência do preço proposto pela Bayer de R\$ 90,47 por comprimido de riociguat (considerando ICMS 18%), independentemente da concentração, tornando o custo de tratamento com a terapia dupla com riociguat (+ERA) inferior ao custo com terapia tripla com selexipague (+PDE5i+ERA) atualmente disponível no SUS.

Ainda, as principais agências de ATS do mundo (NICE, CADTH e HAS) recomendaram riociguat em terapia combinada com ERA, para o tratamento da HAP com base nas evidências científicas disponíveis^{20,140,141}.

Dessa forma, a terapia com riociguat + ERA é uma estratégia que permite manter o paciente em terapia combinada dupla, podendo ser uma opção mais conveniente, de fácil adesão e que reduz o número de medicamentos necessários e potenciais eventos adversos relacionados a polifarmácia, além de ter comprovada eficácia com perfil de segurança favorável

com titulação simples e fácil de ser realizada, onde mais de 90% dos pacientes alcançam as doses preconizadas⁶².

Dessa forma, acredita-se que essa proposta de incorporação possa beneficiar tanto os pacientes quanto o sistema de saúde, levando em consideração a eficácia de riociguat, seu perfil de eventos adversos favorável, facilidade de administração e economia de recurso. Além de proporcionar uma nova estratégia de tratamento, a troca do PDE5i para riociguat nos pacientes com falha do tratamento com PDE5i + ERA, proporcionaria também maiores chances de individualização do tratamento, maximizando a sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Humbert, M. *et al.* 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* **43**, 3618–3731 (2022).
2. Simonneau, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801913 (2019).
3. BRASIL.Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. *Portaria N 35 16 Jan. 2014* (2014).
4. Vizza, C. D., Jansa, P., Teal, S., Dombi, T. & Zhou, D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc. Disord.* **17**, 239 (2017).
5. Galiè, N. *et al.* Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2148–2157 (2005).
6. Badesch, David. *et al.* Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J. Rheumatol.* (2007).
7. Ling, Y. *et al.* Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **186**, 790–796 (2012).
8. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Pulmonar(2023). (2023).
9. Kim, D. & George, M. P. Pulmonary Hypertension. *Med. Clin. North Am.* **103**, 413–423 (2019).
10. BRASIL.Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Relatório de recomendação N°730: Ambrisentana, bosentana, iloprosta, selexipague e sildenafil para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. (2022).
11. RICH, S. Primary Pulmonary Hypertension. *Ann. Intern. Med.* **107**, 216 (1987).
12. Badesch, D. B. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **137**, 376–387 (2010).

13. Spilimbergo, F. B. *et al.* Risk assessment validation in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from a Southern Brazil Registry (RESPHIRAR Study). *Pulm. Circ.* **n/a**, (2023).
14. Alves, J. L. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in the Southern Hemisphere. *Chest* **147**, 495–501 (2015).
15. Jiang, X. & Jing, Z.-C. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* **15**, 638–649 (2013).
16. Frost, A. E. *et al.* The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest* **139**, 128–137 (2011).
17. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Dia Mundial e Dia Nacional das Doenças Raras – último dia do mês de fevereiro. <https://bvsmms.saude.gov.br/dia-mundial-e-dia-nacional-das-doencas-raras-ultimo-dia-do-mes-de-fevereiro/> (2023).
18. Lau, E. M. T., Giannoulatos, E., Celermajer, D. S. & Humbert, M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* **14**, 603–614 (2017).
19. Montani, D. *et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur. Respir. J.* **58**, 2004229 (2021).
20. NHS England. Specialised Commissioning Team. Clinical Commissioning Policy: Riociguat for pulmonary arterial hypertension. (2017).
21. Valverde, A. B. *et al.* Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm. Med.* **18**, 106 (2018).
22. Lapa, M. S. *et al.* Características clínicas dos pacientes com hipertensão pulmonar em dois centros de referência em São Paulo. *Rev. Assoc. Médica Bras.* **52**, 139–143 (2006).
23. Otaviano, Lucas. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar acompanhados em um ambulatório de referência no Estado de São Paulo. *Arq Bras Cardiol* **73**–73 (2019).
24. McLaughlin, V. V. *et al.* ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation* **119**, 2250–2294 (2009).

25. Strange, G. *et al.* Time from Symptoms to Definitive Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: The Delay Study. *Pulm. Circ.* **3**, 89–94 (2013).
26. Humbert, M. *et al.* Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 1023–1030 (2006).
27. Gersh, B. J. *et al.* 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **58**, e212–e260 (2011).
28. Dunlap, B. & Weyer, G. Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 463–469 (2016).
29. Mandras, S. A., Mehta, H. S. & Vaidya, A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin. Proc.* **95**, 1978–1988 (2020).
30. Benza, R. L. *et al.* Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **156**, 323–337 (2019).
31. Kylhammar, D. *et al.* A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* **39**, 4175–4181 (2018).
32. Hoeper, M. M. *et al.* Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* **50**, 1700740 (2017).
33. Boucly, A. *et al.* Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **50**, 1700889 (2017).
34. Rubin, L. J. Introduction. *Chest* **126**, 7S-10S (2004).
35. Hoeper, M. M. *et al.* COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **60**, (2022).
36. Barst, R. J., Chung, L., Zamanian, R. T., Turner, M. & McGoon, M. D. Functional Class Improvement and 3-Year Survival Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* **144**, 160–168 (2013).
37. Nickel, N. *et al.* The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **39**, 589–596 (2012).

38. Sitbon, O. *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40**, 780–788 (2002).
39. Humbert, M. *et al.* Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation* **122**, 156–163 (2010).
40. Benza, R. L. *et al.* Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **122**, 164–172 (2010).
41. Bourgeois, A., Omura, J., Habbout, K., Bonnet, S. & Boucherat, O. Pulmonary arterial hypertension: New pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **104**, 9–13 (2018).
42. Galiè, N. *et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **53**, (2019).
43. Ranchoux, B. *et al.* Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* **8**, 1–17 (2018).
44. Yuan, J. X.-J. & Rubin, L. J. Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* **111**, 534–538 (2005).
45. Runo, J. R. & Loyd, J. E. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet* **361**, 1533–1544 (2003).
46. Giaid, A. & Saleh, D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **333**, 214–221 (1995).
47. Giaid, A. *et al.* Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **328**, 1732–1739 (1993).
48. Christman, B. W. *et al.* An Imbalance between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **327**, 70–75 (1992).
49. Humbert, M. *et al.* Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* **53**, 1801887 (2019).
50. Delcroix, M. & Howard, L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur. Respir. Rev.* **24**, 621–629 (2015).

51. Beshay, S., Sahay, S. & Humbert, M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* **171**, 106099 (2020).
52. M.M. Vanhoof, J. *et al.* Emotional symptoms and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* **33**, 800–808 (2014).
53. Gu, S., Hu, H. & Dong, H. Systematic Review of Health-Related Quality of Life in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacoeconomics* **34**, 751–770 (2016).
54. Halimi, L. *et al.* Health-related quality of life and disease progression in pulmonary arterial hypertension patients: a 3-year study. *ERJ Open Res.* **7**, 00617–02020 (2021).
55. Burke, JP. *et al.* 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).
56. Burger, C. D. *et al.* Characterization of First-Time Hospitalizations in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* **146**, 1263–1273 (2014).
57. Copher, R., Cerulli, A., Watkins, A. & Laura Monsalvo, M. Treatment patterns and healthcare system burden of managed care patients with suspected pulmonary arterial hypertension in the United States. *J. Med. Econ.* **15**, 947–955 (2012).
58. European Pulmonary Hypertension Association. The impact of pulmonary arterial hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey. (2012).
59. Guillevin, L. *et al.* Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev.* **22**, 535–542 (2013).
60. ABRAF. Estudo Vivendo com Hipertensão Pulmonar: A perspectiva dos pacientes. (2019).
61. Hoeper, M. M. *et al.* End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, S48–S55 (2004).
62. Hoeper, M. M. *et al.* Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **9**, 573–584 (2021).

63. Gaine, S. *et al.* Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest* **160**, 277–286 (2021).
64. Vachiéry, J.-L. *et al.* Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension–related hospitalization in the AMBITION trial. *J. Heart Lung Transplant.* **38**, 194–202 (2019).
65. Said, K. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: The SERAPHIN trial. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2014**, 26–30 (2014).
66. Olschewski, H. *et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **347**, 322–329 (2002).
67. Hunt, S. A. *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 Guideli. *Circulation* **104**, 2996–3007 (2001).
68. Fernandes, C. J. *et al.* Atualização no Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. *Arq. Bras. Cardiol.* **117**, 750–764 (2021).
69. Galiè, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endo. *Eur. Heart J.* **37**, 67–119 (2016).
70. Sim, J.-Y. Nitric oxide and pulmonary hypertension. *Korean J. Anesthesiol.* **58**, 4–14 (2010).
71. Dos Santos Fernandes, C. J. C., Humbert, M. & Souza, R. Challenging the concept of adding more drugs in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* **50**, 1701527 (2017).
72. Lajoie, A. C. *et al.* Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **4**, 291–305 (2016).
73. Barnes, H., Brown, Z., Burns, A. & Williams, T. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* **1**, CD012621 (2019).

74. BAYER. Bula Adempas® (riociguat). (2022).
75. Khaybullina, D., Patel, A. & Zerilli, T. Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P T Peer-Rev. J. Formul. Manag.* **39**, 749–758 (2014).
76. Tuder, R. M. *et al.* Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**, 1925–1932 (1999).
77. Bayer. Bula Ventavis (iloprost) 2023.
78. Chester, A. H. & Yacoub, M. H. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* **2014**, 62–78 (2014).
79. Rubin, L. J. *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* **346**, 896–903 (2002).
80. Galiè, N. *et al.* Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* **117**, 3010–3019 (2008).
81. Lajoie, A. C. *et al.* Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* **4**, 291–305 (2016).
82. Pulido, T. *et al.* Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **369**, 809–818 (2013).
83. Galiè, N. *et al.* Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **373**, 834–844 (2015).
84. Sitbon, O. *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2522–2533 (2015).
85. Ornstová, Eva., Tužilab, Jan., Chadimováac, Kateřina., Mlčocha, Tomáš. & Doležalad, Tomáš. Indirect treatment comparison and cost-minimization analysis of riociguat versus selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* **22**, 1269–1275 (2022).

86. KM, Chin. *et al.* Efficacy and Safety of Initial Triple Oral Versus Initial Double Oral Combination Therapy in Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Results of The Randomized Controlled Triton Study. (2020).
87. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão Pulmonar. (2022).
88. BRASIL.Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Relatório Nº 642 - Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá. (2021).
89. Klinger, J. R. *et al.* Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. *Chest* **155**, 565–586 (2019).
90. Thenappan, T. *et al.* Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* **35**, 1079–1087 (2010).
91. Benza, R. L. *et al.* The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **141**, 354–362 (2012).
92. Safatle, L. P. HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR Secretário de Atenção Especializada à Saúde.
93. Liu, Y.-Y. *et al.* Efficacy and safety of riociguat replacing PDE-5is for patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* **14**, 1052546 (2023).
94. Gall, H. *et al.* Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH. *Lung* **196**, 305–312 (2018).
95. Garcia, A. R. *et al.* Predictors of the response to phosphodiesterase-5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension: an analysis of the Spanish registry. *Respir. Res.* **24**, 223 (2023).
96. Rahaghi, F. F., Trivieri, M. G. & Sahay, S. The role of riociguat in combination therapies for pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* **211**, 107196 (2023).

97. Brown, JD., Shewale, AR. & Talbert, JC. Fibrillation Patients : An Update Using 2013 – 2014 Data. (2017).
98. Summary of the evidence on patient safety: implications for research. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241596541>.
99. Bourgeois, F. T., Shannon, M. W., Valim, C. & Mandl, K. D. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **19**, 901–910 (2010).
100. BAYER. Bula Adempas® (riociguat). (2022).
101. Ghofrani, H.-A. *et al.* Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* **4**, 361–371 (2016).
102. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos*. (Ministério da Saúde, 2014).
103. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. (2014).
104. Janssen. Uptravi (selexipag): bula do profissional de saúde.
105. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/716425?nomeProduto=VENTAVIS>.
106. Chang, S.-A. *et al.* Real-world practice patterns and characteristics of adverse events with selexipag in Korean patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin. Drug Saf.* **21**, 1423–1432 (2022).
107. Higgins, J. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. *Cochrane Preprint* at (2022).
108. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, H. DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* **358**,.
109. Schünemann, H. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. *The GRADE Working Group, 2013* (2013).

110. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. Estratégicos. D. de C. e T. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada decisão.
111. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* n71 (2021) doi:10.1136/bmj.n71.
112. Frantz, R. P. REPLACE and the role of riociguat in pulmonary arterial hypertension therapy. *Lancet Respir. Med.* **9**, 546–547 (2021).
113. Yamamoto, K. *et al.* Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respir. Investig.* **55**, 270–275 (2017).
114. Taran, I. N., Belevskaya, A. A., Saidova, M. A., Martynyuk, T. V. & Chazova, I. E. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* **196**, 745–753 (2018).
115. Darocha, S. *et al.* Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int. J. Cardiol.* **269**, 283–288 (2018).
116. Davey, R., Benza, R. L., Murali, S. & Raina, A. Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* **7**, 539–542 (2017).
117. Weir, N. *et al.* Transition from PDE-5 Inhibitors to Riociguat in Pulmonary Hypertension. in A68. *WOW: PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION* A2282–A2282 (American Thoracic Society, 2017). doi:10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2282.
118. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, *et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* **50**, 683–691. (1997).

119. EUnethTA. No Title. *D4.3.2 Methodological Guideline on direct and indirect comparisons* vol. Version 0.
120. Wells GA, Sultan SA, C. L. et al. *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2009).
121. Song, F. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* **326**, 472–472 (2003).
122. Jansen, J. P. et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Health* **14**, 417–428 (2011).
123. Fu, W. et al. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a Bayesian network meta-analysis. *Drug Deliv.* **28**, 1007–1019 (2021).
124. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, E. M. & S. G. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med.* **17**, 1–19 (2020).
125. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, E. M. & S. G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst. Rev.* **16**, e1080 (2020).
126. Spilimberg, Fernanda. et al. Estimuladores de Guanilato Ciclast Solúvel (Riociguat) na Hipertensão Pulmonar: Dados da Prática Clínica Real em 3 Anos de Acompanhamento. *ABC Cardiol* **118**, 1059–1066 (2022).
127. Rubin, L. J. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* **45**, 1303–1313 (2015).
128. Jain, S. et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* **151**, 90–105 (2017).

129. Badiani, B. & Messori, A. Targeted Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension: Interpreting Outcomes by Network Meta-analysis. *Heart Lung Circ.* **25**, 46–52 (2016).
130. Ghofrani, H.-A. *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* **369**, 319–329 (2013).
131. Ghofrani, H.-A. *et al.* Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* **369**, 330–340 (2013).
132. Simonneau, G. *et al.* Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur. Respir. J.* **45**, 1293–1302 (2015).
133. Souza, R. & Kawut, S. M. What is new about Rio? *Eur. Respir. J.* **45**, 1211–1213 (2015).
134. Hoeper, M. M. *et al.* RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur. Respir. J.* **50**, (2017).
135. McLaughlin, V. V. *et al.* Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm. Med.* **17**, 216 (2017).
136. Brasil. Banco de Preços em Saúde (BPS) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG).
137. Brasil. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. *Ministério da Saúde. DATASUS.*
138. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil. *Minist. Saúde Secr. Ciênc. Tecnol. E Insumos Estratég. Dep. Ciênc. E Tecnol.* (2014).
139. Badlam, J. B. *et al.* United States Pulmonary Hypertension Scientific Registry: Baseline Characteristics. *Chest* **159**, 311–327 (2021).
140. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Riociguat (Adempas®)*. (2014).
141. Haute Autorité de Santé (HAS). *Riociguat (Adempas®)*. (2014).

142. Care, A. G. D. of H. and A. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Recommendations made by the PBAC - March 2014.
143. Scottish Medicines Consortium (SMC). NHS Scotland. *Riociguat (Adempas®)*. (2015).
144. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. DOU - RESOLUÇÃO-RE Nº 3.464, DE 20 DE OUTUBRO DE 2022 - Indicação riociguat HAP
145. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) Lista de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) novembro 2023.2023

APÊNDICES

Apêndice I: Estudos excluídos na íntegra

Tabela 40. Estudos excluídos

Título	Autores	Ano	Link	Motivo de exclusão
Effectiveness and Safety of Riociguat as First-line or Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): A Riociguat Users (ROAR) Registry Analysis	White R., Aranda A.U., Chakinala M.M., Mandras S., Mcconnell J.W., Miller C.E., Sulica R., Johnson D., Carvajal V., Bansilal S., Kirkwold J., Kim N.H.	2023	https://www.atsjournals.org/doi/book/10.1164/ajrccm-conference.2023.B59	Tipo de publicação
Comparative Effective Analysis of Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension: An Individual Participant Data Network Meta-analysis	J. Moutchia, R. L. McClelland, N. Al-Naamani, D. H. Appleby, J. H. Holmes, J. Minhas, J. Mazurek, H. I. Palevsky, C. E. Ventetulo, S. M. Kawut	2023	https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A1189?role=tab	Tipo de publicação
EXPRESS: Switching to riociguat: A potential treatment strategy for the management of CTEPH and PAH	Benza, R.; Corris, P.; Ghofrani, A.; Kanwar, M. K.; McLaughlin, V. V.; Raina, A.; Simonneau, G.	2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803329/	Tipo de Estudo
Identifying potential parameters associated with response to switching from a PDE5i to riociguat in RESPITE	Benza, R. L.; Corris, P. A.; Klinger, J. R.; Langleben, D.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Ghofrani, H. A.; Jansa, P.; Rosenkranz, S.; Scelsi, L.; Thenappan, T.; Raina, A.; Meier, C.; Busse, D.; Hoeper, M. M.	2020	https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(19)34645-5/fulltext	Desfecho
Switching to riociguat from phosphodiesterase-5 inhibitors, with or without endothelin receptor antagonists, in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the replace study	Bohns Meyer, G.; Al Hiti, H.; Grünig, E.; Hoeper, M.; Langleben, D.; Pulido, T.; Rosenkranz, S.; Simonneau, G.; White, R.; Rahner, C.; Meier, C.; Bansilal, S.; Ghofrani, H.	2021	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635308054&from=export http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1184	Tipo de Publicação
Phosphodiesterase type 5 inhibitor to riociguat transition is associated with hemodynamic and symptomatic improvement in pulmonary hypertension	Davey, R.; Benza, R. L.; Murali, S.; Raina, A.	2017	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28597779/	Tipo de Estudo

Riociguat in the pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension: A systematic review	Faria, G. G.; Mosegui, G. B.; Vianna, C. M.; Tavares, C. V.; Cordeiro, B. C.	2017	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617598467&from=export	Tipo de Publicação
Switching strategy in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. The REPLACE study results	Filippov, E. V.	2021	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010612104&from=export http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-11	Tipo de Publicação
REPLACE and the role of riociguat in pulmonary arterial hypertension therapy	Frantz, R. P.	2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773119/	Tipo de Publicação
Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH	Gall, H.; Vachiéry, J. L.; Tanabe, N.; Halank, M.; Orozco-Levi, M.; Mielniczuk, L.; Chang, M.; Vogtländer, K.; Grünig, E.	2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470642/	Tipo de Estudo
Switching To Riociguat In Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Not At Treatment Goal With Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors: Subgroup Analysis Results Of The Replace Study	Hoeper, M.; Ghofrani, H.; Al-Hiti, H.; Benza, R.; Chang, S. A.; Corris, P.; Gibbs, J. S.; Grünig, E.; Jansa, P.; Klinger, J.; Langleben, D.; McLaughlin, V.; Meyer, G.; Ota-Arakaki, J.; Peacock, A.; Pulido, T.; Rosenkranz, S.; Vizza, C. D.; Noordegraaf, A. V.; White, R.; Chang, M.; Kleinfeld, F.; Meier, C.; Parascisin, K.; Simonneau, G.	2020	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008025162&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1857	Tipo de Publicação
Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the RESPITE study	Hoeper, M. M.; Corris, P. A.; Ghofrani, H. A.; Klinger, J. R.; Langleben, D.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Jansa, P.; Rosenkranz, S.; Grünig, E.; Scelsi, L.; Meier, C.; Busse, D.; Benza, R. L.	2017	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625788952&from=export http://dx.doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.OA1980	População
Riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with an inadequate response to phosphodiesterase type 5 inhibitors	Hoeper, M. M.; Corris, P. A.; Klinger, J. R.; Langleben, D.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Benza, R. L.	2016	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614779034&from=export http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA263	Tipo de Publicação
Biomarkers in the respite trial investigating riociguat in PAH patients with insufficient response to PDE-5i	Klinger, J.; Hoeper, M. M.; Benza, R.; Simonneau, G.; Langleben, D.; Naeije, R.; Corris, P. A.	2015	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71972143&from=export	Tipo de Publicação
The relationship between nitric oxide pathway biomarkers and response to riociguat in the RESPITE study of patients with pulmonary arterial hypertension not reaching treatment goals with phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5i)	Klinger, J. R.; Benza, R. L.; Corris, P. A.; Langleben, D.; Naeije, R.; Simonneau, G.; Meier, C.; Colorado, P.; Chang, M.; Busse, D.; Hoeper, M. M.	2017	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620608828&from=export http://dx.doi.org/10.1177/2045893217730218	Tipo de Publicação

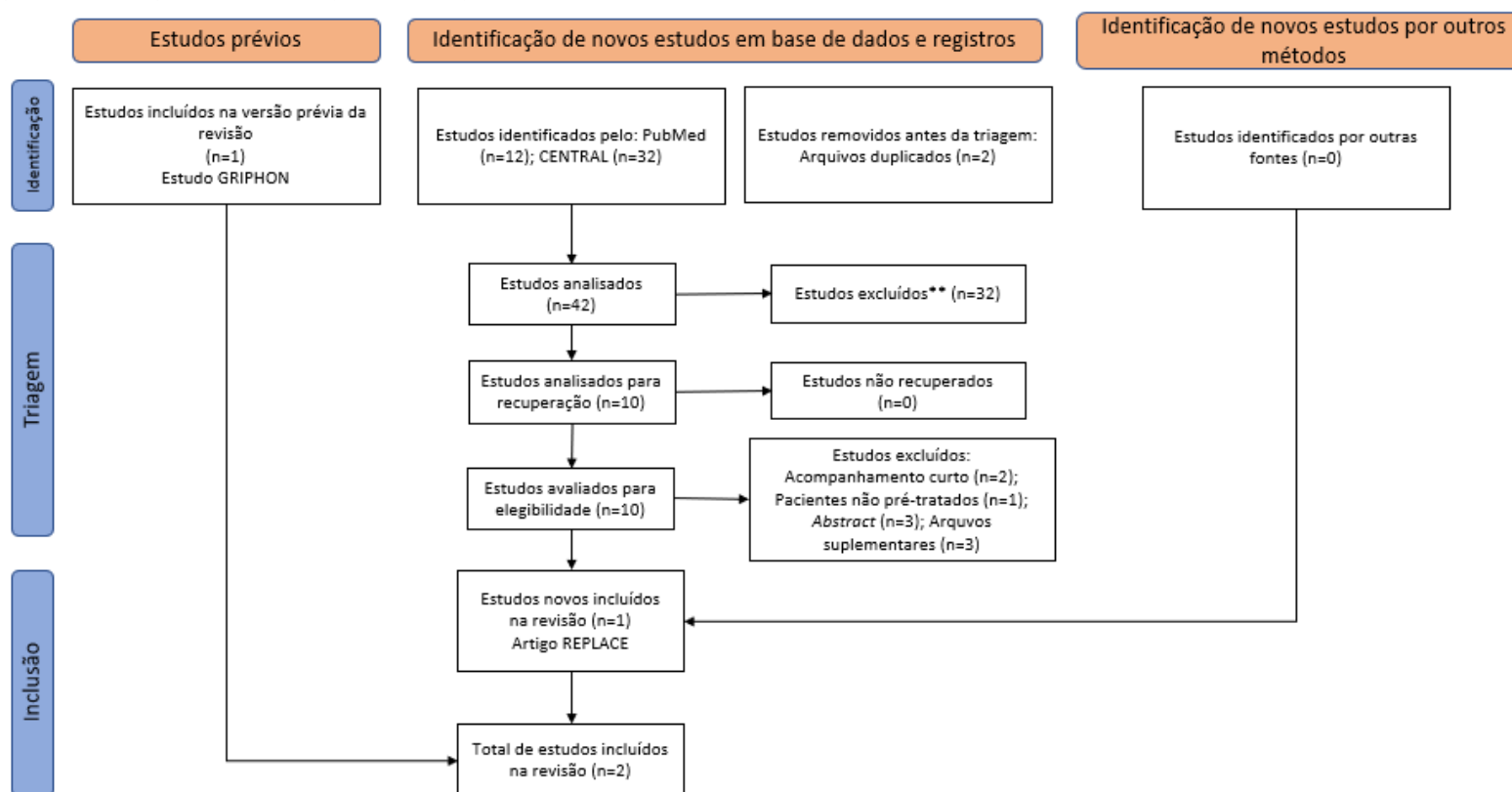
Successful Transition From Phosphodiesterase-5 Inhibitors to Riociguat Without a Washout Period in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Cohort Study	Kuroda, K.; Akagi, S.; Nakamura, K.; Sarashina, T.; Ejiri, K.; Ito, H.	2020	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773322/	Tipo de Estudo
Comparison Of Healthcare Costs Of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension With Phosphodiesterase-5 Inhibitor Failure OMS Switched To Riociguat Vs Those OMS Augmented Therapy	Liao, L.; Lott, J.; Kong, S.; Fu, C.; Lin, J.; Bansilal, S.	2020	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008025478&from=export http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1929	Tipo de Publicação
Switch the risk: From PDE5i to Riociguat in real world pulmonary hypertension	Martinho, M.; Alegria, S.; Ferreira, F.; Calé, R.; Repolho, D.; Pereira, A. R.; Briosa, A.; Santos, J. G.; Ferreira, B.; Cunha, D. S.; Baltazar, O.; Ilchysyn, N.; Luz, J. M.; Loureiro, M. J.; Pereira, H.	2022	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L639513592&from=export	Tipo de Publicação
[Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat]	Martynyuk, T. V.; Shmalts, A. A.; Gorbachevsky, S. V.; Chazova, I. E.	2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36286873/	Tipo de Publicação
Transition from parenteral prostacyclin to selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension	Miller, C.	2017	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617705680&from=export http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2017.A68	Tipo de Publicação
Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension	Momoi, M.; Hiraide, T.; Shinya, Y.; Momota, H.; Fukui, S.; Kawakami, M.; Itabashi, Y.; Fukuda, K.; Kataoka, M.	2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33627044/	Tipo de Estudo
Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis	Pitre, T.; Su, J.; Cui, S.; Scanlan, R.; Chiang, C.; Husnudinov, R.; Khalid, M. F.; Khan, N.; Leung, G.; Mikhail, D.; Saadat, P.; Shahid, S.; Mah, J.; Mielniczuk, L.; Zeraatkar, D.; Mehta, S.	2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35948391/	Tipo de Estudo
[Triple combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag in a patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension (functional class III)]	Proshkina, A. A.; Tsareva, N. A.; Nekludova, G. V.; Avdeev, S. N.	2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763645/	Tipo de Publicação
Delphi consensus recommendation for optimization of pulmonary hypertension therapy focusing on switching from a phosphodiesterase 5 inhibitor to riociguat	Rahaghi, F. F.; Balasubramanian, V. P.; Bourge, R. C.; Burger, C. D.; Chakinala, M. M.; Eggert, M. S.; Elwing, J. M.; Feldman, J.; King, C.; Klinger, J. R.; Mathai, S. C.; McConnell, J. W.; Palevsky, H. I.; Restrepo-Jaramillo,	2022	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514769/	Tipo de estudo

	R.; Safdar, Z.; Sager, J. S.; Sood, N.; Sulica, R.; White, R. J.; Hill, N. S.			
Assessment of the REPLACE study composite endpoint in riociguat-treated patients in the PATENT study	Simonneau, G.; Ghofrani, H. A.; Corris, P. A.; Rosenkranz, S.; Grünig, E.; White, J.; McLaughlin, V. V.; Langleben, D.; Meier, C.; Busse, D.; Kleijnung, F.; Benza, R. L.	2020	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354316/	Tipo de estudo
Assessment of the replace study composite endpoint in the patent study and association with long-term outcomes in riociguat-treated patients	Simonneau, G.; Hoeper, M. M.; Ghofrani, H. A.; Corris, P.; Rosenkranz, S.; Grünig, E.; White, R. J.; McLaughlin, V. V.; Langleben, D.; Benza, R. L.	2019	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354316/	Tipo de estudo
Effect of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitors to riociguat	Sun, K.; Kendzerska, T.; Mielniczuk, L.; Stewart, D. J.; Contreras-Dominguez, V.; Pugliese, C.; Dunne, R.; Davies, R.; Foxall, J.; Ch; y, G.	2019	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630350894&from=export	Tipo de Publicação
Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling	Taran, I. N.; Belevskaya, A. A.; Saidova, M. A.; Martynyuk, T. V.; Chazova, I. E.	2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182153/	Medicamento
Treatment Selection in Pulmonary Arterial Hypertension: Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors versus Soluble Guanylate Cyclase Stimulator	Watanabe, H.	2018	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310468/	Tipo de Estudo
Riociguat therapy for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis	Wang, L.; Zhu, L.; Wu, Y.; Li, Q.; Liu, H.	2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763472/	População
Transition from PDE-5 inhibitors to riociguat in pulmonary hypertension	Weir, N.; Brown, A. W.; DelaSantina, J.; King, C.; Lewis, D.; Franco-Palacios, D.; Nathan, S. D.; Shlobin, O. A.	2017	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617705743&from=export http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2017.A68	Tipo de Publicação
Could oral treatment reduce mortality in pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of outcomes in twenty-eight randomized controlled clinical trials	Zhang, H. D.; Zhang, R.; Cheng, C. Y.; Wu, D. C.; Jing, Z. C.	2014	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72041991&from=export	Tipo de Publicação
Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials	Zhao, R.; Jiang, Y	2018	https://link.springer.com/article/10.1007/s00059-018-4697-z	População

Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis of clinical trials	Zheng, Y.; Xiong, C. M	2014	https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71646772&from=export http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu322	População
---	------------------------	------	--	-----------

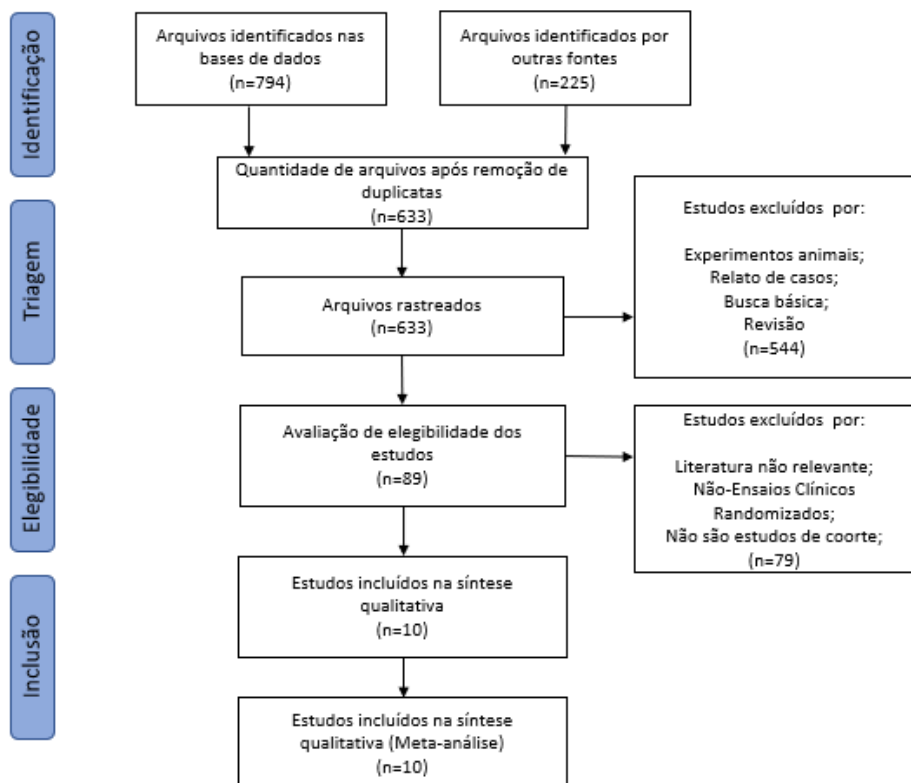
Apêndice II: Fluxograma PRISMA das meta-análises incluídas

Figura 40. Fluxograma PRISMA apresentado por Ornstová *et al.* (2022)⁸⁵



Fonte: Ornstová et al. 2022⁸⁵

Figura 41. Fluxograma PRISMA apresentado por Liu *et al.* (2023)



Apêndice III: Avaliação da qualidade metodológica do estudo GRIPHON pela ferramenta ROB2

Figura 42. Avaliação da qualidade metodológica pela ferramenta RoB2 do ensaio clínico GRIPHON

	Processo de randomização	Desvio da intervenções pretendidas	Dados faltantes	Mensuração de desfecho	Reporte seletivo de resultados	Global
Tempo até o primeiro evento de morbidade ou morte	+	+	+	+	+	+
Alteração TC6M	+	+	-	+	+	-
Classe funcional OMS	+	+	-	+	+	-

*TC6M: Teste de distância de caminhada de 6 minutos; CF OMS: Classe funcional da Organização Mundial de Saúde

Ao final da avaliação, o domínio dados faltantes para o desfecho alteração de TC6M e CF-OMS foram classificados com alto risco de viés. De acordo com a publicação do estudo, dados de 21,6% e 18,3% dos pacientes nos desfechos TC6M e CF-OMS, respectivamente, tiveram que ser imputados em função da ausência desses resultados. Embora a imputação de dados estivesse definida no protocolo de estudo, notou-se que os autores não descreveram os motivos da expressiva ausência de dados para ambos os desfechos. Durante a discussão dos resultados, os autores assumiram que a imputação de dados para o desfecho de teste TC6M pode ter influenciado o resultado final, visto que os achados do estudo foram inferiores ao observados em outros ensaios clínicos. Desse modo, os desfechos TC6M e CF-OMS foram classificados com alto risco de viés.

Apêndice IV: Bula de riociguate para profissional de saúde aprovada pela ANVISA

VE0222-CCDS7



Adempas[®]
riociguate

APRESENTAÇÕES

Adempas[®] é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

- 0,5 mg - cada comprimido revestido contém 0,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

- 1,0 mg - cada comprimido revestido contém 1,0 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

- 1,5 mg - cada comprimido revestido contém 1,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

- 2,0 mg - cada comprimido revestido contém 2,0 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

- 2,5 mg - cada comprimido revestido contém 2,5 mg de riociguate.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, hipromelose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, hiprolose, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.



INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS):

Adempas® (riociguate) é indicado para tratamento de pacientes adultos com:

- HPTEC inoperável,
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico

para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II - III.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS):

Adempas® (riociguate) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica. A eficácia foi demonstrada em pacientes em monoterapia com riociguate ou em combinação com antagonistas de receptor da endotelina ou prostanoides.

Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes com classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II – III e etiologias de HAP idiopática ou hereditária ou HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) CHEST

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico, placebo-controlado (CHEST-1) em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Foram incluídos pacientes inoperáveis (avaliados por um comitê adjunto independente) ou com HPTEC persistente ou recorrente após serem submetidos a endarterectomia pulmonar (PEA).

A população de pacientes incluiu homens e mulheres entre 18 e 80 anos de idade. Setenta e dois por cento (72%) dos pacientes tinham HPTEC inoperável, 28% tinham HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar.



A maioria dos pacientes estava em Classe Funcional OMS II (31%) ou III (64%) no início do estudo. A média da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) no período basal foi 347 m. Nenhum paciente foi submetido a tratamento prévio (os medicamentos específicos para hipertensão arterial pulmonar – HAP foram excluídos).

O estudo CHEST-1 incluiu 261 pacientes tratados e válidos em termos de segurança, randomizados para um dos dois grupos de tratamento: titulação da dose individual de Adempas[®] (riociguate) (TDI) até 2,5 mg, três vezes ao dia (n = 173, referido-se como o grupo riociguate) ou placebo (n = 88). Durante uma fase de titulação de 8 semanas, a dose de Adempas[®] (riociguate) foi titulada a cada duas semanas com base na pressão arterial sistólica do paciente e sinais ou sintomas de hipotensão. Uma dose individualizada foi atingida ao final da titulação.

Desfechos de eficácia

Todos os valores de p estão baseados no teste estratificado Wilcoxon (a não ser que um teste diferente seja mencionado). Todos os Intervalos de Confiança (IC) de 95% e efeitos do tratamento estão baseados na análise da covariância (ANCOVA).

Desfecho primário

O desfecho primário foi a alteração da distância percorrida no TC6, na semana 16 (última visita) em relação ao período basal comparada ao placebo.

Melhoras na distância percorrida foram aparentes da semana 2 em diante, e na semana 16 (n = 261) o aumento da distância percorrida no TC6 no grupo riociguate foi de 46 m (IC 95%: 25m a 67m; p<0,0001) comparado ao placebo (análise por intenção de tratar - ITT, veja Tabela 1).

Melhoras de Adempas[®] (riociguate) sobre o placebo foram observadas em todos os subgrupos avaliados. Pacientes inoperáveis (n = 189) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 54 m (IC 95%: 29 m a 79 m), e paciente com HPTEC persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar (n = 72) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 27 m (IC 95%: -10 m a 63 m).

Tabela 1: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) na distância percorrida no TC6 no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)

População total de pacientes	Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=173)	placebo (n=88)
Período basal (m) [DP]	342 [82]	356 [75]



Alteração a partir do período basal (m) [DP]	39 [79]	-6 [84]
Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%; [valor de p]	46 25 m a 67 m; [$<0,0001$]	
População de paciente inoperável	Adempas[®] (riociguat) (TDI) (n=121)	placebo (n=68)
Período basal (m) [DP]	335 [83]	351 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	44 [84]	-8 [88]
Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%	54 29 m a 79 m	
População de paciente com HPTEC pós-endarterectomia pulmonar (PEA)	Adempas[®] (riociguat) (TDI) (n=52)	placebo (n=20)
Período basal (m) [DP]	360 [78]	374 [72]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [68]	2 [73]
Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%	27 -10 m a 63 m	

Desfechos secundários

Melhoras na distância percorrida foram complementadas com melhoras consistentes nos desfechos secundários clinicamente relevantes.

Foi mostrada para as seguintes variáveis secundárias de eficácia uma melhora estatisticamente significava para o grupo riociguat sobre o placebo:

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ($p<0,0001$, alteração média placebo-coriigida a partir do período basal de $-246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC 95% -303 a -190; $p<0,0001$; veja Tabela 2).
- NT-proBNP: redução significativa da NT-proBNP (alteração média placebo-coriigida a partir do período basal -444 ng/L , IC -843 a -45; veja Tabela 2).
- Classe funcional OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguat na semana 16 (última visita) de 33% vs. 15% no grupo placebo e um



declínio de pelo menos uma classe funcional foi observado em 5% dos pacientes no grupo riociguatate vs. 7% no grupo placebo ($p = 0,0026$; veja Tabela 3). A classe funcional foi inalterada em 62% dos pacientes no grupo riociguatate vs. 78% no grupo placebo.

Foi mostrado efeito a favor do grupo riociguatate (abaixo do valor limite do teste hierárquico – todos os desfechos subsequentes não podem ser considerados estatisticamente significativos em um senso formal porque a significância estatística não pode ser atingida para tempo de piora clínica no teste hierárquico das variáveis secundárias de eficácia) para:

- Tempo de piora clínica: pacientes tratados com Adempas[®] (riociguatate) experimentaram um atraso no tempo de piora clínica em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,1724$; teste log-rank estratificado). Foi observada uma tendência para menor incidência dos eventos de piora clínica na semana 16 (última visita) em pacientes tratados com Adempas[®] (riociguatate) (2,3%) em comparação ao placebo (5,7%) ($p = 0,2180$, estimativa Mantel-Haenszel, veja Tabela 4, Figura 1).
- Escala Borg CR 10: melhora na escala Borg CR 10 (-0,8 para Adempas[®] (riociguatate) vs. +0,2 para placebo, $p = 0,0035$).
- Escala Europeia de Qualidade de Vida de 5 Dimensões (EQ-5D): melhora na EQ-5D (alteração a partir do período basal 0,13; IC 95% 0,06 a 0,21; $p < 0,0001$).
- Vivendo com Hipertensão Pulmonar: melhora do teste “Vivendo com Hipertensão Pulmonar” (alteração a partir do período basal -5,8; $p = 0,1220$; IC 95% -10,45 a -1,06).

Tabela 2: Efeitos de Adempas[®] (riociguatate) no estudo CHEST-1 no RVP e NT-proBNP na semana 16 (última visita)

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do período basal [DP]	Diferença placebo corrigida	IC 95%	Valor de p
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) Adempas [®] (riociguatate) (TDI) (n=151)	791 [432]	-226 [248]	-246	-303 a -190	<0,0001
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) placebo (n=82)	779 [401]	23 [274]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) Adempas [®] (riociguatate) (TDI) (n=150)	1508 [2338]	-291 [1717]	-444	-843 a -45	<0,0001



NT-proBNP (ng/L) placebo (n=73)	1706 [2567]	76 [1447]	-	-	-
------------------------------------	----------------	--------------	---	---	---

Tabela 3: Efeitos do Adempas® (riociguat) na alteração da classe funcional no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)

Alteração na classe funcional	Adempas® (riociguat) (n=173)	placebo (n=87)
Melhorou	57 (33%)	13 (15%)
Estável	107 (62%)	68 (78%)
Piorou	9 (5%)	6 (7%)
Valor de p = 0,0026		

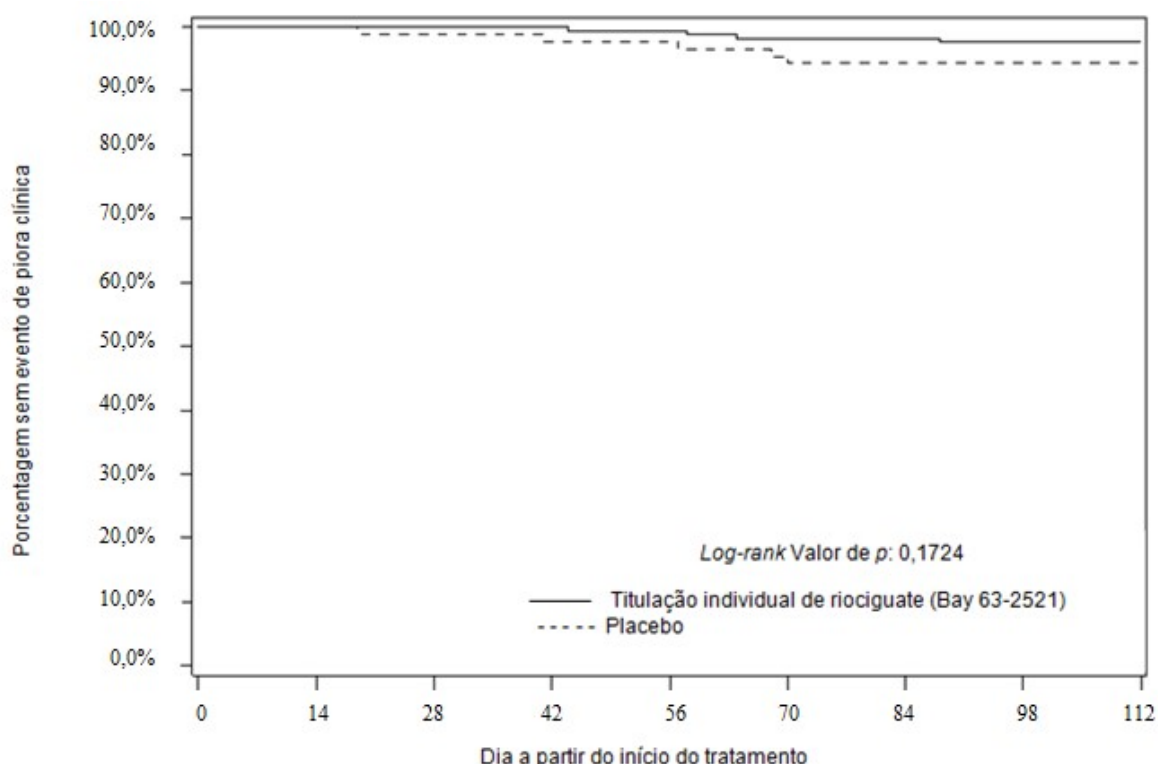
Tabela 4: Efeitos do Adempas® (riociguat) no estudo CHEST-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)

Eventos de piora clínica	Adempas® (riociguat) (TDI) (n=173)	placebo (n=88)
Pacientes com qualquer piora clínica*	4 (2,3%)	5 (5,7%)
Morte	2 (1,2%)	3 (3,4%)
Hospitalização devido à hipertensão pulmonar	0	1 (1,1%)
Redução da distância percorrida no TC6 devido à hipertensão pulmonar	1 (0,6%)	2 (2,3%)
Piora persistente de classe funcional devido à hipertensão pulmonar	0	1 (1,1%)
Início de um novo tratamento para hipertensão pulmonar	2 (1,2%)	1 (1,1%)

* Valor de p = 0,2180 (estimativa Mantel-Haenszel)

Nota: Pacientes podem ter apresentado mais de um evento de piora clínica.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier do estudo CHEST-1 para o tempo de piora clínica (Bay 63-2521 = riociguate; conjunto da análise ITT)



Parâmetros hemodinâmicos

Foi realizada cateterização de câmaras cardíacas direitas no início e no final do período do estudo placebo-controlado em 233 pacientes para gerar um compreensivo conjunto de dados hemodinâmicos cardiopulmonares (veja Tabela 5).

Mostrou-se uma redução estatisticamente significativa da RVP (veja informações descritas anteriormente), pressão arterial pulmonar média ($PAP_{média}$) ($-5,0$ mmHg, $p < 0,0001$) e um aumento no índice cardíaco ($0,47$ L/min/m²; $p < 0,0001$) no grupo riociguate comparado com o placebo.

A melhora nas variáveis hemodinâmicas descritas acima também foram observadas em outros parâmetros hemodinâmicos relevantes.



Tabela 5: CHEST-1, alteração nos parâmetros hemodinâmicos a partir do período basal até a última visita: Comparação entre riociguatate 1,0 – 2,5 mg (RIO) e placebo (PBO) (conjunto da análise ITT)

Parâmetro (unidade)	Alteração média		Diferença média de Mínimos Quadrados	IC 95%	ANCOVA Valor de p	Teste Wilcoxon estratificado Valor de p
	RIO	PBO				
PCWP (pressão de oclusão da artéria pulmonar) (mmHg)	0,59	0,18	0,58	–0,36 a 1,53	0,2268	0,2285
RAP (pressão atrial direita) (mmHg)	–1,04	–0,55	–0,55	–1,72 a 0,62	0,3566	0,3593
PAP _{sist} (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	–6,84	0,95	–7,52	–10,88 a –4,16	<0,0001	<0,0001
PAP _{diast} (pressão arterial pulmonar diastólica) (mmHg)	–3,05	0,67	–3,62	–5,30 a –1,95	<0,0001	0,0002
PAP _m (pressão arterial pulmonar média) (mmHg)	–4,31	0,76	–4,96	–6,75 a –3,16	<0,0001	<0,0001
PA _m (pressão arterial média) (mmHg)	–9,27	–0,29	–9,15	–11,83 a –6,46	<0,0001	<0,0001
SvO ₂ (saturação venosa de oxigênio) (%)	2,95	–0,44	3,85	1,46 a 6,25	0,0017	0,0010
DC (débito cardíaco) (L/min)	0,81	–0,03	0,86	0,59 a 1,12	<0,0001	<0,0001
IC (índice cardíaco) (L/min/m ²)	0,45	–0,01	0,47	0,33 a 0,62	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵)	–226	23,1	–246,43	–303,33 a –189,53	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	–397	48,3	–448,95	–553,62 a –344,27	<0,0001	<0,0001
RVS (resistência vascular sistêmica)	–445	16,6	–478,24	–602,30 a	<0,0001	<0,0001



(dyn*s*cm ⁻⁵)				-354,19		
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) (dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²)	-799	53,7	-914,16	-1140,97 a	<0,0001	<0,0001
				-687,35		

*RVP foi um desfecho secundário no estudo

Todos os outros parâmetros não foram pré-especificados como desfechos.

Tratamento de HPTEC em longo prazo

Um estudo aberto de extensão (CHEST-2) incluiu 237 pacientes que completaram o CHEST-1. No final do estudo, a média (DP – Desvio Padrão) da duração de tratamento no grupo total foi 1285 (709) dias e a duração mediana foi de 1174 dias (variando de 15 a 3512 dias). No total, 221 (93,2%) pacientes tiveram uma duração de tratamento de aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas), 205 (86,5%) pacientes de aproximadamente 2 anos (pelo menos 96 semanas) e 142 (59,9%) pacientes de aproximadamente 3 anos (pelo menos 144 semanas). A exposição ao tratamento foi de 834 pessoas ao ano no total.

O perfil de segurança no CHEST-2 foi semelhante ao observado nos estudos pivotais. Após tratamento com Adempas® (riociguate), o TC6 médio melhorou na população geral em 53 m aos 12 meses (n = 208), 48 m aos 24 meses (n=182), e 49 m aos 36 meses (n=117) em comparação com o basal.

As melhoras no TC6 persistiram até o final do estudo.

A Tabela 6 mostra a proporção de pacientes* com mudanças na classe funcional da OMS durante o tratamento com Adempas® (riociguate) em comparação a linha de base.

Tabela 6: CHEST-2: Mudanças na Classe Funcional da OMS

	Mudanças na Classe Funcional da OMS (n [%] de pacientes)		
Duração do tratamento no CHEST-2	Melhorou	Estável	Piorou
1 ano (n=217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 anos (n=193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 anos (n=128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Os pacientes participaram do estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercializado em seus países.			



A probabilidade de sobrevida foi de 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 89% após 3 anos de tratamento com Adempas® (riociguate).

Eficácia em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) PATENT

Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo Fase III, randomizado, duplo-cego, multinacional, multicêntrico, placebo-controlado (PATENT-1) em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) que não foram tratados previamente ou foram tratados previamente com um antagonista do receptor da endotelina (ERA) ou com um análogo da prostaciclina (inalatório, oral ou subcutâneo).

A população geral de pacientes incluiu pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 18 e 80 anos e que foram diagnosticados com HAP idiopática (61%), HAP familiar (2%), HAP associada à doença do tecido conjuntivo (25%), cardiopatia congênita (8%), hipertensão portal (3%) e HAP associada ao uso de anorexígeno ou anfetamina (1%).

Pacientes com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg no início do tratamento foram excluídos da participação no estudo.

A maioria dos pacientes estava em Classe Funcional da Organização Mundial da Saúde (OMS) III (54%) ou II (42%) no período basal. A média geral da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) no período basal foi 363 m. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes não foram tratados previamente, 44% foram previamente tratados com ERAs, 6% com análogos da prostaciclina isolados.

O PATENT-1 incluiu 443 pacientes tratados e válidos em termos de segurança, randomizados para um dos três grupos de tratamento: titulação da dose individual de Adempas® (riociguate) até 2,5 mg três vezes ao dia (n = 254); placebo (n = 126); e uma titulação de dose "limitada" até 1,5 mg três vezes ao dia (n = 63; braço de dose exploratória, nenhum teste estatístico realizado).

Durante uma fase de titulação de 8 semanas, a dose de Adempas® (riociguate) foi titulada a cada duas semanas com base na pressão arterial sistólica do paciente e nos sinais ou sintomas de hipotensão. Uma dose individualizada foi atingida no final da titulação.



Desfechos de eficácia:

A análise primária pré-especificada é com o braço de tratamento com Adempas[®] (riociguate) 2,5 mg (referido como grupo riociguate) em comparação com o placebo. Todos os valores de p estão baseados no teste Wilcoxon estratificado (a não ser que um teste diferente seja mencionado). Todos os Intervalos de Confiança (IC) de 95% e efeitos do tratamento estão baseados na análise da covariância (ANCOVA).

Desfecho primário

O desfecho primário foi a alteração da distância percorrida no TC6, na semana 12 (última visita) em relação ao período basal comparada ao placebo.

Melhoras na distância percorrida foram aparentes a partir da semana 2 em diante, e na semana 12 para o grupo riociguate foi de 36 m (IC 95%: 20 m a 52 m; $p < 0,0001$) comparado ao placebo (análise por intenção de tratar - ITT, veja Tabela 7). Melhoras de Adempas[®] (riociguate) sobre o placebo foram observadas em todos os subgrupos avaliados. Pacientes não tratados previamente ($n = 189$) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 38 m (IC 95%: 14 m a 62 m).

Pacientes tratados previamente ($n = 191$) demonstraram um aumento da distância percorrida no TC6 de 36 m (IC 95%: 15 m a 56 m). A análise de um subgrupo adicional de pacientes tratados previamente com ERAs ($n = 167$) revelou uma estimativa do efeito do tratamento de 26 m (IC 95%: 5 m a 46 m). Em pacientes tratados previamente com análogos da prostaciclina ($n = 27^2$), o efeito estimado do tratamento foi de 101 m (IC 95%: 27 m a 176 m).

Tabela 7: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) na distância percorrida no TC6 no estudo PATENT-1 na semana 12 (última visita; conjunto da análise ITT)

População total de pacientes	Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=254)	placebo (n=126)
Período basal (m) [DP]	361 [68]	368 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	30 [66]	-6 [86]
Diferença placebo-coriigida (m) IC 95%; [valor de p]	36 20 m a 52 m; [$<0,0001$]	
População de pacientes não tratados previamente	Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=123)	placebo (n=66)



Período basal (m) [DP]	370 [66]	360 [80]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	32 [74]	-6 [88]
Diferença placebo-coriada (m) IC 95%	38 14 m a 62 m	
População de pacientes previamente tratados	Adempas[®] (riociguat) (TDI) (n=131)	placebo (n=60)
Período basal (m) [DP]	353 [69]	376 [68]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [58]	-5 [83]
Diferença placebo-coriada (m) IC 95%	36 15 m a 56 m	

Desfechos secundários

Melhoras na distância percorrida foram complementadas com melhoras consistentes nos desfechos secundários clinicamente relevantes.

Foi demonstrada uma melhora estatisticamente significativa no grupo riociguat sobre o placebo para as seguintes variáveis secundárias de eficácia:

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ($p < 0,0001$, alteração média placebo-coriada a partir do período basal de $-226 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC 95% -281 a -170 ; $p < 0,0001$; veja Tabela 8).
- NT-proBNP: redução significativa da NT-proBNP (alteração média placebo-coriada a partir do período basal -432 ng/L , IC de 95% -782 a -82 ; veja Tabela 8).
- Classe funcional da OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguat na semana 12 (última visita) de 21% vs. 14% no grupo placebo e um declínio de pelo menos uma classe funcional foi observado em 4% dos pacientes no grupo riociguat vs. 14% no grupo placebo ($p = 0,0033$; veja Tabela 9). A classe funcional ficou inalterada em 76% dos pacientes no grupo riociguat vs. 71% no grupo placebo.
- Tempo de piora clínica: pacientes tratados com Adempas[®] (riociguat) apresentaram um atraso no tempo de piora clínica em comparação com os pacientes tratados com placebo ($p = 0,0046$; teste log-rank estratificado). Foram observados menos eventos significativos de piora clínica até a semana 12 (última visita) em pacientes tratados com



Adempas[®] (riociguate) (1,2%) em comparação ao placebo (6,3%) ($p = 0,0285$, estimativa Mantel-Haenszel, veja Tabela 10, Figura 3).

- Escala Borg CR 10: melhora significativa na escala Borg CR 10 (-0,4 para Adempas[®] (riociguate) vs. +0,1 para placebo, $p = 0,0022$, veja Tabela 8).

Foi demonstrado um efeito em favor do grupo riociguate (abaixo do valor limite do teste hierárquico - Todos os desfechos subsequentes não podem ser considerados estatisticamente significativos em um sentido formal, porque a significância estatística não foi alcançada para o EQ-5D no teste hierárquico das variáveis secundárias de eficácia) para o bem-estar dos pacientes em termos de:

- Escala Europeia de Qualidade de Vida de 5 Dimensões (EQ-5D): alteração a partir do período basal 0,06 (IC 95% 0,01 a 0,11; $p = 0,0663$).
- Vivendo com Hipertensão Pulmonar (VHP): melhora do questionário “Vivendo com Hipertensão Pulmonar” (alteração a partir do período basal -6,2; $p = 0,0019$; IC 95% -9,8 a -2,5).

Tabela 8: Efeitos de Adempas[®] (riociguate) no estudo PATENT-1 no RVP, NT-proBNP e escalada Borg CR 10 na semana 12 (última visita)

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do período basal [DP]	Diferença placebo corrigida	IC 95%	Valor de p
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=232)	791 [453]	-223 [260]	-226	-281 a 170	<0,0001
RVP ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) placebo (n=107)	834 [477]	-9 [317]	-	-	-
NT-proBNP (ng/L) Adempas [®] (riociguate) (TDI) (n=228)	1027 [1799]	-198 [1721]	-432	-782 a -82	<0,0001
NT-proBNP (ng/L) placebo (n=106)	1228 [1775]	232 [1011]	-	-	-
Escala Borg CR 10 Adempas [®] (riociguate)	3,9 [2,2]	-0,4 [1,7]	-	-	0,0022



(TDI) (n=254)					
Escala Borg CR 10	3,9	0,09	-	-	-
Placebo (n=126)	[2,5]	[2,1]			

Tabela 9: Efeitos do Adempas® (riociguat) na alteração da classe funcional no estudo PATENT-1 na semana 12 (última visita; conjunto da análise ITT)

Alteração na classe funcional	Adempas® (riociguat) (TID) (n=254)	placebo (n=125)
Melhorou	53 (21%)	18 (14%)
Estável	192 (76%)	89 (71%)
Piorou	9 (4%)	18 (14%)
Valor de p = 0,0033		

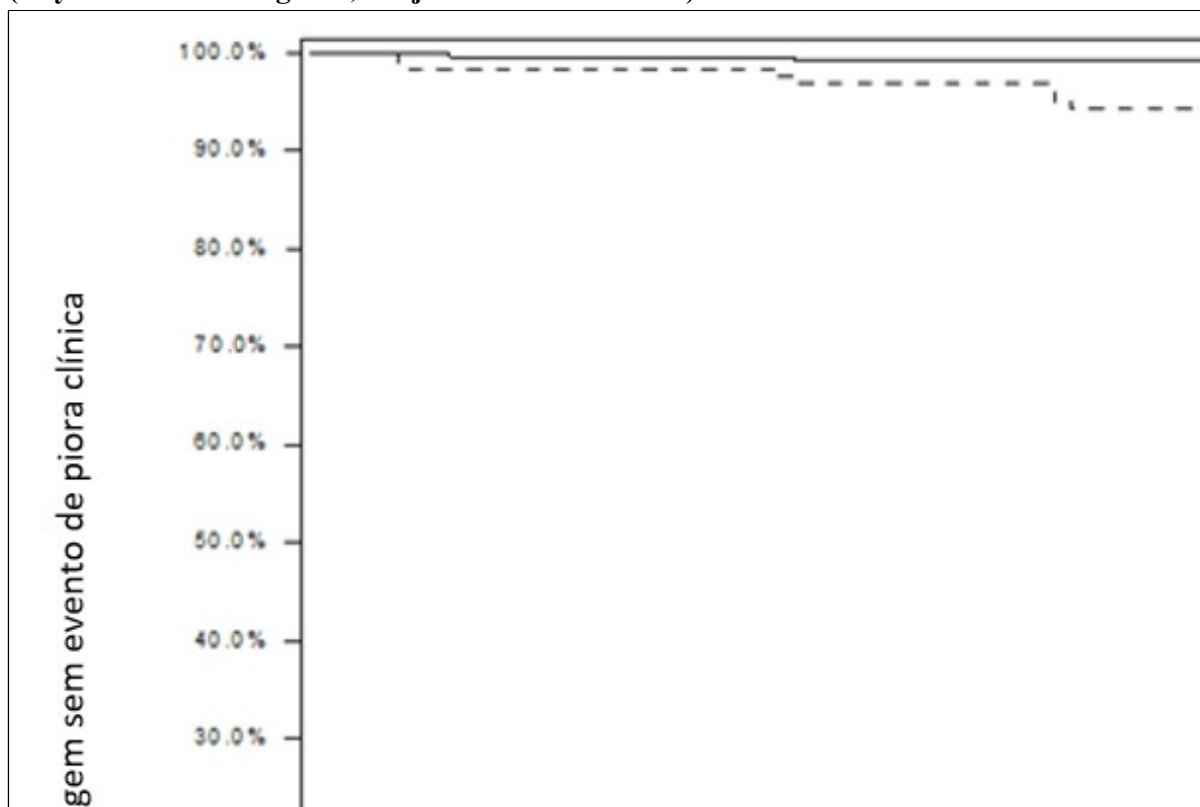
Tabela 10: Efeitos do Adempas® (riociguat) no estudo PATENT-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)

Eventos de piora clínica	Adempas® (riociguat) (TID) (n=254)	placebo (n=126)
Pacientes com qualquer piora clínica*	3 (1,2%)	8 (6,3%)
Morte	2 (0,8%)	3 (2,4%)
Hospitalização devido à hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	4 (3,2%)
Redução da distância percorrida no TC6 devido à hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	2 (1,6%)
Piora persistente de classe funcional devido à hipertensão pulmonar	0	1 (0,8%)
Início de um novo tratamento para hipertensão pulmonar	1 (0,4%)	5 (4,0%)

* Valor de p = 0,0285 (estimativa Mantel-Haenszel)

Nota: Pacientes podem ter apresentado mais de um evento de piora clínica.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier do estudo PATENT-1 para o tempo de piora clínica (Bay 63-2521 = riociguate; conjunto da análise ITT)



Parâmetros hemodinâmicos

Foi realizado cateterismo da câmara cardíaca direita no início e no final do período do estudo placebo-controlado em 339 pacientes para gerar um conjunto compreensivo de dados hemodinâmicos cardiopulmonares (veja Tabela 11).

Foi demonstrada uma redução estatisticamente significativa da RVP (veja informações descritas acima), pressão arterial pulmonar média ($PAP_{média}$) (-3,8 mmHg, $p < 0,0001$) e um aumento no índice cardíaco ($0,56 \text{ L/min/m}^2$; $p < 0,0001$) no grupo riociguate comparado com o placebo. A melhora vista nas variáveis hemodinâmicas descritas acima também foi observada em outros parâmetros hemodinâmicos relevantes.



Tabela 11: PATENT-1, alteração nos parâmetros hemodinâmicos a partir do período basal até a última visita: Comparação entre riociguate 1,0 – 2,5 mg (RIO) e placebo (PBO) (conjunto da análise ITT)

Parâmetro (unidade)	Alteração média		Diferença média de Mínimos Quadrados	IC 95%	ANCOVA Valor de p	Teste Wilcoxon estratificado Valor de p
	RIO	PBO				
PCWP (pressão de oclusão da artéria pulmonar) (mmHg)	1,08	0,46	0,41	–0,36 a 1,18	0,2972	0,0830
RAP (pressão atrial direita) (mmHg)	–0,20	0,97	–1,01	–2,15 a 0,13	0,0832	0,0734
PAP _{sist} (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	–5,39	0,78	–6,73	–9,43 a –4,04	<0,0001	<0,0001
PAP _{diast} (pressão arterial pulmonar diastólica) (mmHg)	–3,19	–1,12	–2,41	–4,15 a –0,68	0,0066	0,0110
PAP _m (pressão arterial pulmonar média) (mmHg)	–3,93	–0,50	–3,83	–5,61 a –2,06	<0,0001	0,0002
PA _m (pressão arterial média) (mmHg)	–8,54	–1,40	–7,25	–9,60 a –4,90	<0,0001	<0,0001
SvO ₂ (saturação venosa de oxigênio) (%)	3,15	–2,33	5,02	3,20 a 6,84	<0,0001	<0,0001
DC (débito cardíaco) (L/min)	0,93	–0,01	0,93	0,70 a 1,15	<0,0001	<0,0001
IC (índice cardíaco) (L/min/m ²)	0,54	–0,02	0,56	0,44 a 0,69	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm ⁻⁵)	–223	–8,9	–225,72	–281,37 a –170,08	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular)	–374	–22,4	–376,81	–468,90 a	<0,0001	<0,0001



pulmonar) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$)				-284,72		
RVS (resistência vascular sistêmica) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$)	-448	-67,5	-394,57	-472,95 a - 316,19	<0,0001	<0,0001
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) ($\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$)	-753	-130	-675,31	-800,84 a - 549,79	<0,0001	<0,0001

*RVP foi um desfecho secundário no estudo

Todos os outros parâmetros não foram pré-especificados como desfechos.

Tratamento de HAP em longo prazo

Um estudo aberto de extensão (PATENT-2) incluiu 396 pacientes que completaram o PATENT-1. No PATENT-2, a duração média (DP – Desvio Padrão) de tratamento no grupo total (não incluindo a exposição no PATENT-1) foi 1375 (772) dias e duração mediana foi 1331 dias variando de 1 a 3565 dias. No total, a exposição ao tratamento foi aproximadamente 1 ano (pelo menos 48 semanas) para 90%, 2 anos (pelo menos 96 semanas) para 85% e 3 anos (pelo menos 144 semanas) para 70% dos pacientes. A exposição ao tratamento foi de 1491 pessoas-ano no total.

O perfil de segurança no PATENT-2 foi semelhante ao observado nos estudos pivotais. Após tratamento com Adempas® (riociguat) a distância média percorrida no TC6 melhorou na população geral em 50 m em 12 meses (n=347), 46 m em 24 meses (n=311) e 46 m em 36 meses (n=238) em comparação com o período basal. As melhoras na distância percorrida no TC6 persistiram até o final do estudo.

A Tabela 12 mostra a proporção de pacientes* com alterações da Classe Funcional da OMS durante o tratamento com Adempas® (riociguat) em comparação com o período basal.

Tabela 12: PATENT-2: Mudanças da Classe Funcional da OMS

	Mudanças na Classe Funcional da OMS (n [%] de pacientes)		
Duração do tratamento no PATENT-2	Melhorou	Estável	Piorou
1 ano (n=358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)



2 anos (n=321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 anos (n=257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Os pacientes participaram do estudo até que o medicamento fosse aprovado e comercialmente disponível em seus países.			

A probabilidade de sobrevida foi 97% após 1 ano, 93% após 2 anos e 88% após 3 anos de tratamento com Adempas® (riociguate). Sem um grupo controle, estes dados devem ser interpretados de maneira cautelosa.

RESPITE

Estudo com pacientes com HAP que fizeram transição de tratamento de inibidores de PDE5 para Adempas® (riociguate)

Foi conduzido um estudo de 24 semanas, multicêntrico, aberto em 61 pacientes adultos com HAP, estáveis com sildenafil (n = 40) ou tadalafila (n = 21) por pelo menos 90 dias; 82% desses pacientes receberam terapia de base com um antagonista do receptor de endotelina. Pacientes incluídos no estudo estavam na Classe Funcional da OMS III e hemodinamicamente estáveis no período basal. Todos os pacientes do estudo fizeram a transição de sildenafil ou tadalafila para Adempas® (riociguate) (tempo mediano livre de tratamento de 1 dia para sildenafil e 3 dias para tadalafila) (veja item “Contraindicações”).

Cinquenta e um pacientes (84%) completaram o estudo e 92% dos que completaram estavam recebendo tratamento com 2,5 mg 3 vezes ao dia na semana 24. Seis pacientes (10%) tiveram pelo menos um evento de piora clínica durante o estudo, incluindo 2 óbitos não relacionados ao medicamento do estudo. Não foram relatados eventos adversos graves durante o período de transição. No geral, o perfil de segurança observado no estudo foi comparável ao observado nos estudos pivotais. As alterações observadas nos pacientes que completaram o estudo após 24 semanas são relatadas na Tabela 13. Sem um grupo controle os dados devem ser interpretados com cautela.

Efeitos do Adempas® (riociguate) em pacientes que fizeram transição de tratamento de Inibidores de PDE5



Tabela 13: Efeitos do Adempas® (riociguat) em pacientes que fizeram transição de tratamento de Inibidores de PDE5

Parâmetro, média (DP)	Período basal (DP)**		Semana 24		Alteração do período basal até a semana 24***
	n*	Valor	n*	Valor	
Distância percorrida no TC6, m	61	357 (81)	51	395 (100)	+31 (63)
Classe funcional da OMS I/II/III/IV, %	61	0/0/100/0	52	2/52/46/0	—
NT-proBNP, pg/mL	60	1190 (1828)	52	737 (1104)	−347 (1235)
RVP, dyn*s*cm ^{−5}	61	835 (272)	49	753 (379)	−103 (296)
Índice cardíaco, L/min/m ²	61	2,3 (0,4)	48	2,6 (0,6)	+0,3 (0,5)
PAP _m mmHg	61	51,8 (11,9)	49	49,7 (13,2)	−2,8 (8,8)
* Números de pacientes para os quais estão disponíveis medições ** Período basal: último valor documentado enquanto ainda está recebendo o inibidor de PDE5; dados são médios (DP) *** Alteração a partir do período basal para pacientes com dados disponíveis no período basal e na Semana 24					

Segurança em longo prazo em HAP e HPTEC em condições de mundo real

O estudo de segurança pós-aprovação EXPERT foi um estudo de coorte global, multicêntrico, prospectivo, não controlado, não intervencional que incluiu 1.282 pacientes tratados com riociguat com HPTEC (n = 956) e HAP (n = 326) para adicionalmente investigar a segurança do medicamento em longo prazo na prática clínica de vida real. A exposição total ao medicamento foi de 1.898 pessoas-ano. Um período de observação de pelo menos 21 meses foi relatado para 794/1.282 pacientes (61,9%).



Os resultados do EXPERT são consistentes com o perfil de segurança existente do riociguat a partir dos estudos clínicos para HAP e HPTEC.

Eventos Adversos em Hipertensão Pulmonar Associada com Pneumonias Intersticiais Idiopáticas (Grupo 3 da OMS)

Um estudo, randomizado, duplo cego, controlado com placebo em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII, Grupo 3 da OMS) comparou o riociguat (73) ao placebo (74). O estudo foi interrompido prematuramente devido ao aumento do risco de mortalidade e eventos adversos graves em pacientes tratados com riociguat e falta de eficácia. Um número maior de pacientes em uso de riociguat foi a óbito (11% vs. 4%) e teve eventos adversos graves (37% vs. 23%) durante a fase principal. Na extensão em longo prazo, mais pacientes que mudaram do grupo placebo para o riociguat (21%) morreram do que aqueles que continuaram no grupo do riociguat (3%) (veja item "Contraindicações").

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O riociguat é um estimulante da guanilato ciclase solúvel (GCs), uma enzima do sistema cardiopulmonar e receptor do óxido nítrico (NO).

Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora guanosina monofosfato cíclico (GMPc). A GMPc intracelular desempenha uma importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus vascular, proliferação, fibrose e inflamação. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, deficiência na síntese de óxido nítrico e estimulação insuficiente da via NO-GMPc-GCs.

O riociguat tem dois mecanismos de ação. Este sensibiliza a GCs ao NO endógeno estabilizando a ligação NO-GCs. E também estimula diretamente a GCs através de um sítio de ligação diferente, independentemente do NO. O riociguat restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

A biodisponibilidade absoluta de riociguat é alta (94%). O riociguat é rapidamente absorvido com concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) aparecendo 1 – 1,5 horas após a ingestão do comprimido.



A ingestão com alimentos não interfere na área sob a curva (ASC) do riociguat. A $C_{\text{máx}}$ foi reduzida a uma menor extensão (35% menor). Isto não é considerado clinicamente relevante. Portanto, o riociguat pode ser ingerido com ou sem alimentos.

A biodisponibilidade (ASC e $C_{\text{máx}}$) é comparável entre Adempas[®] (riociguat) administrado oralmente como comprimido inteiro e como comprimido triturado misturado em purê de maçã ou água (veja item “Posologia e modo de usar”).

- Distribuição

A ligação à proteína plasmática em humanos é alta, de aproximadamente 95%, sendo com a albumina sérica, e a α 1-glicoproteína ácida os principais componentes ligantes.

O volume de distribuição é moderado com volume de distribuição no estado de equilíbrio de aproximadamente 30 L.

- Metabolismo/ Biotransformação

A N-desmetilação, catalisada pelos CYP 1A1, CYP 3A4, CYP 3A5 e CYP 2J2, é a principal via de biotransformação do riociguat levando ao seu principal metabólito ativo circulante (atividade farmacológica: 1/10 a 1/3 do riociguat) o qual é adicionalmente metabolizado ao N-glicuronídeo farmacologicamente inativo.

O CYP1A1 catalisa a formação do principal metabólito do riociguat no fígado e pulmões e é conhecido por ser induzido por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, por exemplo, presentes na fumaça do cigarro.

- Eliminação/ Excreção

O riociguat total (componente de origem e metabolitos) é excretado por via renal (33-45%) e biliar/fecal (48-59%). Aproximadamente 4 a 19% da dose administrada foi excretada como riociguat inalterado pelos rins. Aproximadamente 9-44% da dose administrada foi encontrada como riociguat inalterado nas fezes.

Com base em dados in vitro, o riociguat e seus principais metabólitos são substratos de proteínas transportadoras P-gp (glicoproteína P) e BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama).

Com uma depuração sistêmica de cerca de 3-6 L/h, o riociguat pode ser classificado como uma substância de baixa depuração. A meia-vida de eliminação é de cerca de 7 horas em indivíduos saudáveis e de cerca de 12 horas nos pacientes.

- Linearidade/ Não-linearidade

A farmacocinética de riociguat é linear de 0,5 a 2,5 mg.



A variabilidade interindividual (CV%) da exposição ao riociguat (ASC) para todas as doses é de aproximadamente 60%.

- Informações adicionais para populações especiais

Pacientes geriátricos

Pacientes idosos (≥ 65 anos) apresentaram concentrações plasmáticas mais altas que pacientes jovens, sendo os valores médios de ASC aproximadamente 40% mais elevados em idosos, principalmente devido à reduzida depuração total (aparente) e renal (veja item “Posologia e modo de usar”).

Pacientes com disfunção hepática

Não há alteração clinicamente relevante na exposição em indivíduos cirróticos com disfunção hepática leve (classificada como Child Pugh A).

Em indivíduos cirróticos com disfunção hepática moderada (classificada como Child Pugh B), a ASC média para riociguat foi aumentada em 50-70% quando comparada ao controle sadio (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com disfunção hepática grave (classificada como Child Pugh C), portanto o uso de Adempas® (riociguat) não é recomendado nesses pacientes (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Pacientes com disfunção renal

No geral, os valores médios de exposição normalizada de peso e dose para riociguat foram mais elevados em indivíduos com distúrbio renal comparados com indivíduos com função renal normal. Valores correspondentes para o metabólito principal foram mais elevados em indivíduos com disfunção renal quando comparados a indivíduos sadios. Em indivíduos com disfunção renal leve (depuração de creatinina 80-50 mL/min), moderada (depuração de creatinina < 50 -30 mL/min) ou grave (depuração de creatinina < 30 mL/min), as concentrações plasmáticas do riociguat (ASC) foram aumentadas em 43%, 104% ou 44%, respectivamente (veja item “Posologia e modo de usar”).

Não há dados em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise. Portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise (veja itens “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

Devido à alta ligação do riociguat às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.



Categorias de sexo/ gênero, diferenças interétnicas, peso

Dados de farmacocinética não mostram diferenças relevantes devido ao sexo/ gênero, etnia ou peso na exposição ao riociguat.

Relação farmacocinética/ farmacodinâmica

Há uma relação direta entre a concentração plasmática de riociguat e os parâmetros hemodinâmicos como a resistência vascular pulmonar e sistêmica, pressão arterial sistólica e débito cardíaco.

O riociguat é rapidamente absorvido com concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) em 1 – 1,5 horas após a ingestão do comprimido. O tempo para início de ação, medido como efeito sobre os parâmetros hemodinâmicos, é 1 a 1,5 horas.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não-clínicos não revelaram risco específico para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, fototoxicidade, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de dose repetida foram principalmente devido à atividade farmacodinâmica aumentada do riociguat (hemodinâmica e efeitos relaxantes do músculo liso).

Em ratos adolescentes, de crescimento rápido, foram observados efeitos na formação dos ossos (ou seja, um aumento na massa óssea total). Nenhum desses efeitos foi observado após a administração de riociguat em ratos adultos.

Em ratos, não foram observados efeitos na fertilidade de machos e fêmeas.

Estudos de desenvolvimento de toxicidade em ratos e coelhos mostraram toxicidade reprodutiva do riociguat. Em ratos, foi observada uma taxa aumentada de malformação cardíaca bem como uma reduzida taxa de gestação devido à reabsorção precoce na exposição sistêmica materna de 8,1 vezes a exposição humana (ASC não ligado de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia).

Em coelhos, a partir de uma exposição sistêmica de 3,8 vezes a exposição humana (ASC não ligado de 207 mcg.h/L em 2,5 mg, três vezes ao dia) foram observados aborto e toxicidade fetal.

Em ratos, com uma exposição sistêmica correspondente a até 7 vezes a exposição humana, Adempas® (riociguat) mostrou-se não-carcinogênico.

Em estudos de carcinogenicidade em camundongos, com níveis de exposição muito próximos à exposição terapêutica em humanos, foram observadas motilidade gastrointestinal comprometida, disbiose e inflamação crônica seguida por degeneração da mucosa e hiperplasia reativa bem como por um aumento estatisticamente não significativo em tumores intestinais. Esta sequência



de eventos é uma reação típica em camundongos a estímulos tipo inflamação ou degeneração, portanto esses tumores não são considerados relevantes para humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Adempas[®] (riociguat) é contraindicado durante a gravidez (veja itens “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança” e “Advertências e precauções - Gravidez”).

A coadministração de Adempas[®] (riociguat) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada (veja item “Interações medicamentosas”).

A coadministração de riociguat com inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada. (veja item “Posologia e modo de usar” e “Interações medicamentosas”).

A coadministração de Adempas[®] (riociguat) com outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada (veja item “Interações medicamentosas”).

Adempas[®] (riociguat) é contraindicado em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII) (veja item “Resultados de eficácia”).

“Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.”

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na hipertensão arterial pulmonar, foram realizados estudos com riociguat principalmente nas formas relacionadas com HAP idiopática ou hereditária e com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A experiência com a utilização de riociguat em outras formas de HAP é limitada.

- Doença veno-oclusiva pulmonar

A vasodilatação pulmonar pode piorar significativamente a condição cardiovascular dos pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD). Portanto, não é recomendada a administração de Adempas[®] (riociguat) nesses pacientes. Caso ocorram sinais de edema pulmonar, deve-se considerar a possibilidade de PVOD associada e o tratamento com Adempas[®] (riociguat) deve ser descontinuado.



- Sangramento do trato respiratório

Em pacientes com hipertensão pulmonar existe um aumento da probabilidade de sangramento do trato respiratório, particularmente entre pacientes recebendo terapia de anticoagulação.

O risco de sangramento grave e fatal do trato respiratório pode ser ainda maior sob tratamento com Adempas® (riociguate), especialmente na presença de fatores de risco, como episódios recentes de hemoptise grave incluindo aquelas tratadas por embolização arterial brônquica. O médico deve avaliar regularmente o risco-benefício em cada paciente individualmente.

- Ação vasodilatadora

Adempas® (riociguate) tem propriedades vasodilatadoras o que pode resultar em queda da pressão arterial. Antes de prescrever Adempas® (riociguate), os médicos devem considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados por esses efeitos vasodilatadores (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica).

Adempas® (riociguate) não deve ser iniciado em pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg. Pacientes com mais de 65 anos apresentam risco aumentado de hipotensão. Portanto, deve-se ter cuidado ao titular Adempas® (riociguate) nesses pacientes.

- Uso concomitante com outros produtos medicinais

O uso concomitante de riociguate com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores de protease do HIV (por exemplo, ritonavir) resulta em um aumento pronunciado à exposição de riociguate (veja item “Interações medicamentosas”).

Avaliar o risco-benefício para cada paciente individualmente antes de prescrever Adempas® (riociguate) para pacientes em doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP. Considerar uma dose inicial de 0,5 mg de Adempas® (riociguate) três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento e considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas® (riociguate) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo



de usar” e “Interações medicamentosas”).

Em pacientes com doses estáveis de Adempas[®] (riociguat) não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados.

Tratamentos alternativos devem ser considerados.

O uso concomitante de riociguat com potentes inibidores do CYP1A1, como o inibidor da tirosina quinase erlotinibe, e potentes inibidores da P-gp/BCRP, como o agente imunossupressor ciclosporina A, podem aumentar a exposição ao riociguat (veja item “Interações medicamentosas”). Esses medicamentos devem ser usados com cautela. A pressão arterial deve ser monitorada e deve ser considerada a redução na dose do riociguat.

- Populações de pacientes não estudadas

Adempas[®] (riociguat) não foi estudado nas seguintes populações de pacientes e, portanto, seu uso não é recomendado em:

- pacientes com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg no início do tratamento;
- pacientes com disfunção hepática grave (Child Pugh C);
- pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise.

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Adempas[®] (riociguat) não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguat) em pacientes pediátricos.

➤ Gravidez, lactação e fertilidade

- Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de riociguat em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (veja item “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança”).

Portanto, Adempas[®] (riociguat) é contraindicado durante a gravidez (veja item “Contraindicações”).

Categoria X – “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento”



- Lactação

Não estão disponíveis dados sobre o uso de riociguat em lactantes. Dados em animais indicam que riociguat é excretado no leite.

Adempas® (riociguat) não deve ser usado durante a amamentação, devido ao potencial de reações adversas graves ao lactente. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- Fertilidade

Não foram conduzidos estudos específicos com riociguat em humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Não foram observados efeitos em estudo conduzido em ratos machos e fêmeas (veja item “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança”).

- Mulheres em idade fértil/ Contracepção

Mulheres em idade fértil devem utilizar efetivo método contraceptivo durante o tratamento com Adempas® (riociguat).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Tem sido relatada tontura e pode afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas (veja item “Reações adversas”). Pacientes devem estar cientes de como eles reagem ao Adempas® (riociguat), antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Interações farmacocinéticas

- Efeito de outras substâncias sobre riociguat

O riociguat é eliminado principalmente através do metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), com direta excreção biliar/fecal do fármaco inalterado, e excreção renal do fármaco inalterado via filtração glomerular. Com base em estudos in vitro, o riociguat foi considerado um substrato das proteínas de transporte de membrana P-gp/BCRP. Inibidores ou indutores dessas enzimas ou transportadores podem afetar a exposição do riociguat.

Uso concomitante com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP Antifúngicos



In vitro, cetoconazol, classificado como um potente inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína-P (P-gp), mostrou ser um ‘inibidor de múltiplas vias do CYP e da P-gp/‘proteína resistente ao câncer de mama’ (BCRP)’ no metabolismo e excreção do riociguat (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). A administração concomitante de 400 mg de cetoconazol uma vez ao dia leva a um aumento de 150% (chegando a 370%) na ASC média do riociguat e um aumento de 46% na $C_{\text{máx}}$ média. A meia-vida terminal aumentou de 7,3 para 9,2 horas e a depuração corpórea total reduziu de 6,1 para 2,4 L/h.

Quando se inicia a terapia com Adempas® (riociguat) em pacientes com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, por exemplo, cetoconazol ou itraconazol, considerar uma dose inicial de 0,5 mg de riociguat três vezes ao dia, para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas® (riociguat) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”). Em pacientes com doses estáveis de Adempas® (riociguat) não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados. Tratamentos alternativos devem ser considerados.

Terapia antirretroviral altamente ativa (HAART)

In vitro, abacavir, rilpivirina, efavirenz, ritonavir, cobicistate e elvitegravir inibiram a CYP1A1 e o metabolismo do riociguat na ordem indicada com o abacavir como o inibidor mais forte. Cobicistate, ritonavir, atazanavir e darunavir são adicionalmente classificados como inibidores da CYP3A. Além disso, ritonavir mostrou inibição da P-gp. O impacto da HAART (incluindo diferentes combinações de abacavir, atazanavir, cobicistate, darunavir, dolutegravir, efavirenz, elvitegravir, emtricitabina, lamivudina, rilpivirina, ritonavir e tenofovir) na exposição ao riociguat foi investigado em um estudo dedicado em pacientes com HIV. A administração concomitante de combinações de HAART levou a um aumento na área sob a curva (ASC) média de riociguat até cerca de 160% e a um aumento de aproximadamente 30% na $C_{\text{máx}}$ média. O perfil de segurança observado em pacientes com HIV tomando uma dose única de 0,5 mg de riociguat juntamente com diferentes combinações de medicamentos para o HIV utilizados na HAART foi geralmente comparável a outras populações de pacientes.



Quando se inicia o tratamento com Adempas[®] (riociguat) em paciente com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, p. ex, presentes na terapia HAART, considerar uma dose inicial de 0,5 mg de Adempas[®] (riociguat) três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas[®] (riociguat) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja itens “Posologia e modo de usar”, “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”).

Em pacientes com doses estáveis de Adempas[®] (riociguat), não é recomendado o início do tratamento com potentes inibidores de múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP uma vez que nenhuma recomendação de dose pode ser dada devido a dados limitados. Tratamentos alternativos devem ser considerados.

Uso concomitante com outros inibidores do CYP e da P-gp/BCRP

Fármacos que potencialmente inibem a P-gp/BCRP como o agente imunossupressor ciclosporina A, devem ser usados com cautela (veja item “Advertências e precauções”). Na investigação in vitro das isoformas do CYP recombinante, o CYP1A1 catalisou mais efetivamente a formação do principal metabólito de riociguat. A classe dos inibidores da tirosina quinase foi identificada como potente inibidora do CYP1A1, com erlotinibe e gefitinibe exibindo mais alto potencial inibitório in vitro. Portanto, as interações medicamento-medimento pela inibição do CYP1A1 (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”) podem resultar em uma exposição aumentada ao riociguat, especialmente em fumantes. Portanto, potentes inibidores do CYP1A1 devem ser usados com cautela (veja item “Advertências e precauções”).

A coadministração da claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia), classificada como potente e seletivo inibidor do CYP3A4 e também relatada como inibidor leve a moderado da P-gp, aumentou moderadamente a ASC média do riociguat em 41%, sem alteração significativa na C_{máx}. Este fato não é considerado clinicamente relevante.

Uso concomitante com medicamentos que aumentam o pH gástrico



O riociguatete exibe uma solubilidade reduzida em pH neutro comparado ao meio ácido. A coadministração com medicamentos que aumentam o pH do trato gastrointestinal superior pode levar a uma menor biodisponibilidade oral.

O pré-tratamento e o cotratamento com o inibidor da bomba de próton omeprazol (40 mg uma vez ao dia) reduziu a ASC média do riociguatete em 26% e $C_{\text{máx}}$ média em 35%. Este fato não é considerado clinicamente relevante.

A coadministração de antiácido hidróxido de alumínio/ magnésio reduziu a ASC média do riociguatete em 34% e a $C_{\text{máx}}$ média em 56% (veja item “Posologia e modo de usar”).

Antiácidos devem ser administrados pelo menos 1 hora após Adempas® (riociguatete).

Uso concomitante com indutores da CYP3A4

A bosentana, que mostrou ser um indutor moderado do CYP3A4, leva a uma redução na concentração plasmática de riociguatete no estado de equilíbrio em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) de 27% sem comprometimento da eficácia da combinação (veja item “Indicações” e “Resultados de eficácia”).

O uso concomitante de riociguatete com potentes indutores de CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou Erva de São João) podem também levar a uma redução da concentração plasmática do riociguatete.

- Efeitos de riociguatete sobre outras substâncias

O riociguatete e seus principais metabólitos não são inibidores e nem indutores das principais isoformas do CYP (incluindo CYP 3A4) ou transportadores (por exemplo, P-gp/BCRP) in vitro em concentrações plasmáticas terapêuticas.

Demonstrou-se in vivo ausência de interações farmacocinéticas mútuas entre o riociguatete e o substrato do CYP3A4 de midazolam.

As pacientes não devem engravidar durante o tratamento com Adempas® (riociguatete) (veja item “Contraindicações”). O riociguatete (2,5 mg três vezes ao dia) não teve efeito clinicamente significativo na exposição de contraceptivos orais combinados contendo levonorgestrel e etinilestradiol quando administrado concomitantemente a mulheres saudáveis.

O riociguatete e seus principais metabólitos mostraram ser potentes inibidores do CYP1A1 in vitro. Portanto, não se deve descartar interações medicamento-medicamento clinicamente relevantes em coadministrações que são significativamente eliminadas por biotransformação mediada pelo CYP1A1, como no caso do erlotinibe ou da granisetrona.

➤ Interações farmacodinâmicas



- Nitratos

Adempas® (riociguat) 2,5 mg potencializa o efeito na redução da pressão arterial da nitroglicerina sublingual (0,4 mg) administrada 4 e 8 horas após sua ingestão. Portanto, a coadministração de Adempas® (riociguat) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

- Inibidores de PDE-5

Estudos pré-clínicos em modelos animais mostraram efeito aditivo na redução da pressão arterial sistêmica quando riociguat foi combinado tanto com sildenafil quanto com vardenafil. Em alguns casos, em doses maiores, foram observados outros efeitos aditivos na pressão arterial sistêmica.

Em um estudo de interação exploratório com 7 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) e dose única de riociguat (0,5 mg e 1 mg sequencialmente) mostrou efeitos hemodinâmicos aditivos. Neste estudo não foram investigadas doses acima de 1 mg de riociguat.

Foi conduzido um estudo de combinação de 12 semanas em 18 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) e riociguat (1,0 mg – 2,5 mg, três vezes ao dia) comparado à sildenafil apenas. Em uma extensão de longo prazo (não-controlada), o uso concomitante de sildenafil e riociguat resultou em uma elevada taxa de descontinuação, predominantemente devido a hipotensão. Não houve evidência de efeito clínico favorável desta combinação na população estudada.

A coadministração de riociguat com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafil) é contraindicada (veja item “Contraindicações”, “Posologia e modo de usar” e “Resultados de eficácia”).

A experiência clínica relacionada à coadministração de riociguat e outros inibidores da fosfodiesterase (como por exemplo milrinona, cilostazol roflumilaste) é limitada. Não há dados disponíveis sobre o uso concomitante com inibidores PDE não específicos.

- Estimulantes de Guanilato Ciclase Solúvel

A co-administração de Adempas® (riociguat) com outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

- Varfarina/ Femprocumona



O tratamento concomitante de riociguat e varfarina não alterou o tempo de protrombina induzido pelo anticoagulante. Também não se espera que haja alteração no tempo de protrombina com o uso concomitante de riociguat com outros derivados cumarínicos (por exemplo, femprocumona).

Demonstrou-se ausência de interação farmacocinética in vivo entre riociguat e o substrato do CYP2C9 de varfarina.

- Ácido acetilsalicílico

O riociguat não potencializa o tempo de sangramento causado pelo ácido acetilsalicílico nem afeta a agregação plaquetária em humanos.

➤ **Alimentos e produtos lácteos**

Não foi observada interação clinicamente relevante com alimentos (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

Em fumantes a exposição ao riociguat é reduzida em 50-60% (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Portanto, os pacientes são aconselhados a pararem de fumar (veja item “Posologia e modo de usar”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Adempas[®] (riociguat) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Adempas[®] (riociguat) 0,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, branco, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “0.5”.

Adempas[®] (riociguat) 1,0 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, amarelo pálido, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “1”.

Adempas[®] (riociguat) 1,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, amarelo alaranjado, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “1.5”.



Adempas[®] (riociguat) 2,0 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, laranja pálido, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “2”.

Adempas[®] (riociguat) 2,5 mg é um comprimido revestido, redondo, biconvexo, laranja avermelhado, marcado de um lado com a cruz Bayer e do outro com “R” e “2.5”.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ Método de administração

Uso oral

➤ Regime de Dose

O tratamento deve apenas ser iniciado e monitorado por um médico/ profissional de saúde com experiência no tratamento de HPTEC ou HAP.

- Adultos

Tratamento inicial

A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, cerca de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos.

A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão arterial sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão.

Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão arterial sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia.

Dose de manutenção

A dose individual estabelecida deve ser mantida a menos que ocorram sinais e sintomas de hipotensão. A dose diária total máxima de Adempas[®] (riociguat) é 7,5 mg. Se a dose for esquecida, o tratamento deve ser continuado com a próxima dose, conforme planejado.

Se não for tolerada, a redução da dose pode ser considerada a qualquer momento.

Comprimidos triturados



Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Adempas[®] (riociguate) podem ser triturados e misturados com água ou alimentos pastosos, como purê de maçã, imediatamente antes da utilização e administração por via oral (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

Descontinuação do tratamento

Caso o tratamento seja interrompido por 3 dias ou mais, reiniciar o tratamento com 1 mg, três vezes ao dia por 2 semanas, e continuar o tratamento com o regime de titulação de dose descrito acima.

➤ Informações adicionais para populações especiais

A titulação individual da dose no início do tratamento permite ajustar a dose às necessidades do paciente.

É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento e especialmente durante a titulação.

Transição de e para Adempas[®] (riociguate)

Descontinuar a sildenafil pelo menos 24 horas antes de administrar Adempas[®] (riociguate) (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

Descontinuar a tadalafila pelo menos 48 horas antes de administrar Adempas[®] (riociguate). É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

Descontinuar Adempas[®] (riociguate) pelo menos 24 horas antes de administrar um inibidor da PDE5. É recomendado monitorar sinais e sintomas de hipotensão no início do tratamento (veja item “Contraindicações”, “Interações medicamentosas – Interações farmacodinâmicas” e “Resultados de eficácia”).

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Adempas[®] (riociguate) ainda não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguate) em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos



Em idosos (≥ 65 anos) deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

- Pacientes com disfunção hepática

Pacientes com disfunção hepática leve (Child Pugh A) têm concentrações plasmáticas similares de riociguat quando comparados a controles saudáveis.

Pacientes com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) mostraram uma maior exposição ao Adempas[®] (riociguat) (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual.

Pacientes com disfunção hepática grave (Child Pugh C) não foram estudados e, portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguat) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com disfunção renal

Pacientes com disfunção renal leve, moderada ou grave (depuração de creatinina 80-15 mL/min) mostraram uma maior exposição ao Adempas[®] (riociguat) (veja item “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”). Deve-se ter cuidado especial durante a titulação da dose individual.

Pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise não foram estudados e, portanto, não é recomendado o uso de Adempas[®] (riociguat) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

- Pacientes com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP/P-glicoproteína (P-gp) e inibidores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP)

A coadministração de Adempas[®] (riociguat) com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP tais como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) aumentam a exposição ao Adempas[®] (riociguat) (veja item “Interações medicamentosas”). Quando se inicia o tratamento com Adempas[®] (riociguat) em paciente com doses estáveis de potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, considerar uma dose inicial de 0,5 mg, três vezes ao dia para mitigar o risco de hipotensão. Monitorar os sinais e sintomas de hipotensão no início e durante o tratamento. Considerar uma redução de dose para pacientes com doses de Adempas[®] (riociguat) superiores ou iguais a 1,0 mg se o paciente desenvolver sinais ou sintomas de hipotensão (veja item “Posologia e modo de usar”, “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).



- Fumantes

Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. As concentrações plasmáticas de riociguat em fumantes são reduzidas quando comparadas aos não-fumantes. O ajuste de dose do riociguat pode ser necessário nos pacientes que pararam ou começaram a fumar durante o tratamento (veja itens “Interações medicamentosas” e “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

A segurança de Adempas® (riociguat) foi avaliada em estudos Fase III em mais de 650 pacientes com HPTEC ou HAP recebendo pelo menos uma dose de riociguat (veja item “Propriedades farmacodinâmicas”).

O perfil de segurança de Adempas® (riociguat) em ambas as populações parece ser similar, portanto, as reações adversas identificadas nos estudos clínicos placebo-controlados de 12 e 16 semanas estão presentes em frequências agrupadas na tabela listada abaixo (veja Tabela 1).

A maioria das reações adversas é causada pelo relaxamento das células do músculo liso na vasculatura ou trato gastrointestinal.

As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes em tratamento com Adempas® (riociguat) (até 2,5 mg, três vezes ao dia) foram cefaleia, tontura, dispepsia, edema periférico, náusea, diarreia e vômito.

A observação adicional nos estudos de extensão não controlados de longa duração foi similar àquela observada nos estudos Fase III placebo-controlados.

Em pacientes com HPTEC e HAP tratados com Adempas® (riociguat) foram observadas hemoptises graves e hemorragia pulmonar, incluindo casos fatais (veja item “Advertências e precauções”).

As taxas globais de descontinuação devido a eventos adversos (EA) nos estudos clínicos pivotais placebo-controlados foram baixas em todos os braços do tratamento (Dados agrupados: 2,9% para Adempas® (riociguat) e 5,1% para placebo).

➤ Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas observadas com Adempas® (riociguat) estão apresentadas na tabela abaixo.



Elas estão classificadas de acordo com a Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA, versão 15.0). É usado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma certa reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas dos estudos clínicos estão classificadas de acordo com suas frequências. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

- reação muito comum: $\geq 1/10$;
- reação comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$;
- reação incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$;
- reação rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$;
- reação muito rara: $< 1/10.000$.

Tabela 1: Todas as reações adversas emergentes do tratamento relatadas em pacientes nos estudos fase III (dados agrupados do CHEST 1 e PATENT 1)

Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações		Gastroenterites	
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)	
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura Cefaleia		
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios vasculares		Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Hemoptises Epistaxe Congestão nasal	Hemorragia pulmonar*
Distúrbios	Dispepsia	Gastrite	



gastrintestinais	Diarreia Náusea Vômito	Doença do refluxo gastroesofágico Disfagia Dores abdominais e gastrintestinais Constipação Distensão abdominal	
Condições e distúrbios gerais no local da administração	Edema periférico		

***hemorragia pulmonar fatal foi relatada nos estudos de extensão não-controlados de longa duração**

Atenção: este produto é um medicamento que possui Nova Indicação Terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foi relatada superdose inadvertida com uma dose total diária de 9-25 mg de riociguat entre os dias 2-32.

As reações adversas foram similares àquelas observadas com doses mais baixas (veja item “Reações adversas”).

Não há antídoto específico disponível.

Em caso de superdose, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme requerido.

Em caso de hipotensão pronunciada, é necessário um suporte cardiovascular ativo.

Com base na alta ligação do riociguat às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”



DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0107

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer AG

Leverkusen - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/10/2022.



VE0222-CCDS7



Bula Profissional - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/02/2016	1298584/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	1298584/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/02/2016	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
19/09/2016	2298203/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2016	2298203/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/09/2016	- Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de Eficácia - Propriedades Farmacocinéticas - Contraindicações - Interações Medicamentosas	VPS	
20/12/2017	2305479/17-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2017	2298050/17-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	18/12/2017	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/05/2019	0435421/19-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/08/2018	0812370/18-5	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	26/04/2019	“Como devo usar este medicamento?”	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de Eficácia - Propriedades Farmacocinéticas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	
23/02/2021	0727980/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2021	0727980/21-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/12/2021	Apresentações - Quais males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							Apresentações - Reações Adversas	VPS	
17/03/2021	1041591/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2021	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/03/2021	- Quando não devo usar este medicamento? - Quais males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Contraindicações - Interações medicamentosas	VPS	



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/07/2022	4392518/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/07/2021	2606520/21-7	11119 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	06/06/2022	“4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” “6. Como devo usar este medicamento?” “Dizeres legais”	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							“2. Resultados de eficácia” “3. Características farmacológicas” “5. Advertências e precauções” “6. Interações medicamentosas” “8. Posologia e modo de usar” “Dizeres legais”	VPS	
25/10/2022	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/04/2021	1590196/21-3	11121 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/10/2022	1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg
							2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar	VPS	