

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Riociguat en el tratamiento de
hipertensión pulmonar***

Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension

Informe de Respuesta Rápida N°475

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Elena Tapia-López

Dra. Lucila Rey-Ares

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 475

Riociguat en el tratamiento de hipertensión pulmonar.

Fecha de realización: Julio de 2016

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Tapia-López E, Rey-Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Riocigat en el tratamiento de hipertensión pulmonar.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 475, Buenos Aires, Argentina. Julio 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

RIOCIGUAT EN EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad metodológica muestra que el riociguat, al ser comparado contra placebo, mejora la capacidad funcional a corto plazo en pacientes con hipertensión pulmonar arterial o con hipertensión tromboembólica crónica, clase funcional II y III.

No se halló evidencia que evalúe mortalidad ni que compare al riociguat con otras alternativas terapéuticas ampliamente utilizadas con probada eficacia, seguridad y costo accesible.

Las guías de práctica clínica relevadas mencionan su uso con el mismo grado de recomendación que otros tratamientos existentes. Los sistemas públicos de Escocia, Gales, y Estados Unidos y los financiadores privados de Estados Unidos prestan cobertura.

Su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento.

RIOCIGUAT FOR THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

CONCLUSIONS

Evidence of moderate methodological quality shows that riociguat, when compared with placebo, improves short-term functional capacity in patients with Functional Class II and III pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

No evidence was found assessing mortality or comparing riociguat with other widely used therapeutic alternatives of proven efficacy, safety and affordable costs.

The clinical practice guidelines reviewed mention its use and recommend to the extent they do with other existing treatments. The public health systems of Scotland, Wales and the United States as well as private U.S. health sponsors cover it.

Its high cost may limit the availability of this treatment.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como la elevación de la presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg, pudiendo ser primaria al afectarse el sistema arterial, o secundaria al afectarse el sistema vascular venoso o capilar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha re-clasificado las etiologías de la HTP en cinco grupos (Ver Anexo 1: Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar).¹

La prevalencia de la HTP es desconocida debido a las múltiples etiologías; sin embargo, el grupo más estudiado es el grupo 1 (HPA) con una incidencia entre 5 a 15 casos por millón de adultos.^{2,3} La patogénesis es compleja y multifactorial, siendo el grupo 1 afectado principalmente por vasculopatía proliferativa de la musculatura arteriolar pulmonar, mientras que en los grupos 2 a 5 se desconoce el mecanismo patológico específico. El curso de la enfermedad es progresivo, siendo fatal sin tratamiento. La terapéutica actual consiste en medidas generales (oxígeno, anticoagulación, diuréticos y digoxina); medidas específicas como bosentán, sildenafil, riociguat, iloprost, teprostínil, selexipag, entre otros, pudiendo ser administrados por vía oral, endovenosa o inhalatoria; y en el grupo 4 pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico (endarterectomía), buscando mejorar la hemodinamia pulmonar, la clase funcional de la OMS (CF I a IV) y la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). (Ver Anexo 2: Clasificación funcional de la hipertensión pulmonar por la Organización Mundial de la Salud - OMS).³⁻⁵

Se propone al riociguat para el tratamiento de la HTP como una alternativa por vía oral a los tratamientos existentes.

2. TECNOLOGÍA

El riociguat produce la vasodilatación de la vasculatura pulmonar al estimular la guanilato ciclasa soluble (GCs) y el receptor del óxido nítrico (ON). La unión de ON y GCs produce la síntesis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) que influye en el tono, proliferación, fibrosis e inflamación vascular.⁶

La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día por vía oral durante dos semanas, aumentándose hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día según la tolerancia del paciente (tensión arterial sistólica mayor o igual a 95 mmHg sin signos, o síntomas de hipotensión).

El riociguat ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con HPA, y pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperables o con enfermedad persistente o recurrente luego de tratamiento quirúrgico en el año 2013 por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food*

and Drug Administration), en el 2014 fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) y en el 2015 fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT).⁷⁻⁹

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del riociguat para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Hypertension, Pulmonary [MeSH] OR Pulmonary Hypertens*[tiab] OR Lung Hypertens*[tiab]) AND (riociguat [supplementary concept] OR riociguat[tiab] OR Adempas[tiab] OR BAY-63-2521[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos ECAs con sus respectivos estudios de extensión, tres GPC, nueve evaluaciones de tecnologías sanitarias y 16 políticas de cobertura de las cuales nueve lo nombran dentro de su cobertura.

Los ECAs multicéntricos fase III, doble ciego (PATENT 1 y CHEST 1),^{10,11} buscaron comparar la eficacia del tratamiento contra placebo. La eficacia fue evaluada a través de la PM6M, la medición de la resistencia vascular pulmonar (RVP), niveles péptido natriurético N-terminal pro-cerebral (PNproC-NT), la CF según la escala de la OMS, empeoramiento clínico (caracterizado por la ocurrencia del primer evento como muerte, trasplante cardiopulmonar, entre otros), escala de disnea de Borg (0-10), score del cuestionario EQ-5D, y cuestionario de vivir con hipertensión pulmonar (LPH, su sigla del inglés *Living with Pulmonary Hypertension*, adaptado del cuestionario de vivir con insuficiencia cardíaca de Minnesota, con valores de 0 a 105). Se están llevando a cabo los estudios de extensión (PATENT 2 y CHEST 2)^{12,13} que incluyen

pacientes de la rama tratamiento de los ECAs y continúan activos, y se han publicado a la fecha solamente datos relacionados con la seguridad.

Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

Ghofrani y cols. publicaron en el 2013 los resultados del estudio PATENT 1 (n=443), 254 pacientes recibieron riociguat en dosis hasta 2,5 mg tres veces al día, 63 pacientes recibieron dosis hasta 1,5 mg y 126 pacientes recibieron placebo.¹⁰ Los pacientes tenían en su mayoría diagnóstico de HPA idiopática (61%) y clase funcional II o III (95%) y el 50% no había recibido tratamiento. A la semana 12 se halló una mejora en el PM6M (promedio de 30 metros) en el grupo de riociguat 2,5 mg, mientras que el grupo placebo empeoró (promedio 6 m), siendo la diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,001$. El grupo que recibió hasta 2,5 mg mostró disminución, de los niveles de PNproC-NT, la CF de la OMS, la escala de disnea de Borg y menor incidencia de eventos que indicarían empeoramiento clínico. También se observó una menor RVP, si bien la diferencia fue estadísticamente significativa este parámetro es de escasa relevancia clínica en comparación a PAPm. Los resultados del grupo que recibió hasta 1,5 mg no se incluyeron en el análisis. El evento adverso más frecuente fue el síncope (1% con riociguat y 4% con placebo).

Rubin y cols. publicaron en 2015 los resultados del PATENT 2 (n=396). Los efectos adversos serios fueron hipotensión (9%), síncope (7%) y hemoptisis/hemorragia pulmonar (6%).¹²

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Ghofrani y cols. publicaron en el 2013 los resultados del estudio CHEST 1 (N=261), 173 pacientes recibieron riociguat en dosis hasta 2,5 mg tres veces al día y 88 pacientes recibieron placebo.¹¹ Los pacientes tenían diagnóstico de HPTEC técnicamente inoperable o HTP persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar, además de los siguientes criterios: PM6M de 150 m a 450 m, resistencia vascular pulmonar mayor a 300 dina/seg/cm⁵ y presión arterial pulmonar media mayor a 25 mmHg, no debiendo haber recibido tratamiento en los últimos tres meses. La mayoría de pacientes tuvo clase funcional II o III (95%), y diagnóstico de HPTEC inoperable (72%). A la semana 16 se halló una mejora significativa en la PM6M (promedio 39 m) en el grupo de riociguat comparado al grupo placebo (promedio 6 m) ($p < 0,001$). Además se mostró disminución de la RVP (que no se correlacionó con beneficios clínicos), así como mejor respuesta de variables hemodinámicas, disminución significativa en los niveles de PNproC-NT, y disminución en la CF de la OMS en quienes usaron riociguat. Respecto a los eventos adversos serios, en el grupo de riociguat se reportó con mayor frecuencia falla de ventrículo derecho (3%), síncope (2%) y hemoptisis (2%); además se reportó dos muertes en este grupo siendo una de ellas asociado al medicamento (falla renal aguda).

Simonneau y cols. publicaron en 2015 resultados del CHEST 2 que incluyó 237 pacientes, los eventos adversos serios reportados fueron síncope (7%) e hipotensión (6%).¹³

5.1 Guías de Práctica Clínica

La GPC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, su sigla del inglés *European Society of Cardiology*) y la *European Respiratory Society* (ERS) publicada el 2016 y la GPC del Colegio de Médicos del Tórax en EE.UU de 2014 recomiendan el uso de bloqueantes cálcicos, antagonistas de endotelina, análogos de prostaciclina, agonistas del receptor IP y estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat) como monoterapia o terapia combinada en el manejo de pacientes con HPA con CF II y III, sin establecer preferencia por alguno de ellos, además la GPC de la ESC/ERS recomienda el riociguat en pacientes sintomáticos con HPTEC inoperable, o persistente/recurrente posterior a cirugía, así como anticoagulantes, diuréticos y oxígeno.^{14,15}

El Consenso elaborado por la Sociedad Argentina de Cardiología y cols. publicado el 2011 no incluye a riociguat entre sus recomendaciones para el manejo de pacientes con HPA, siendo la fecha de publicación previa a la aprobación de riociguat en el manejo de pacientes con HPA y HPTEC.¹⁶

5.2 Evaluación de tecnologías sanitarias

El Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC, su sigla del inglés *Scottish Medicines Consortium*), el Comité de Expertos en Medicamentos Canadiense (CDEC, su sigla del inglés *Canadian Drug Expert Committee*) y el Grupo de Estrategia Médica All Wales han publicado dos ETS cada uno, recomendando riociguat en el tratamiento de HPA con CF II-III como monoterapia o en combinación con antagonistas de receptores de endotelina, y en el tratamiento de pacientes con HPTEC inoperable o persistente o recurrente luego de tratamiento quirúrgico con CF II-III para mejorar la capacidad de ejercicio.¹⁷⁻²²

Una ETS publicada en junio de 2015 por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, autoriza el riociguat en el tratamiento de pacientes con CF II-III para mejorar la capacidad de ejercicio en HPTEC inoperable, o persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico, recomendando su uso con precaución y valorando de forma individualizada el posible beneficio que supone en cada paciente.²³

La Máxima Autoridad de Salud de Francia (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) publicado en julio de 2014 una ETS indicando beneficio moderado de riociguat en HPA con CF II-III como monoterapia o en combinación con antagonistas de receptores de endotelina, y en HPTEC en CF II-III que es inoperable, o persistente o recurrente luego de tratamiento quirúrgico con el fin de mejorar la capacidad de ejercicio.²⁴

Una ETS publicada en marzo de 2014 por el Plan de beneficios farmacéuticos de Australia (PBS, su sigla del inglés *The Pharmaceutical Benefits Scheme*) recomienda el uso de riociguat en el tratamiento de hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar arterial secundaria a enfermedad de tejido conectivo y enfermedad cardíaca congénita en pacientes con CF III/IV.²⁵

5.3 Políticas de cobertura

En Argentina, el Programa Médico Obligatorio (Resolución 201/2002) y el Sistema Único de Reintegro (Resolución 1048/2014) no incluyen a riociguat dentro de su cobertura al igual que los financiadores públicos en los países de México, Brasil, Chile y Uruguay según actualizaciones al 2016.²⁶⁻³¹

Los sistemas públicos de Australia, Escocia, Gales y Estados Unidos prestan cobertura para riociguat en pacientes con HPA e HPTEC con clase funcional II y III.^{17,18,21,22,25,32,33} No se halló una política de cobertura del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Los financiadores privados de Estados Unidos Aetna, Cigna y Blue Regence también prestan cobertura.³⁴⁻³⁶

5.4 Costo

En Argentina el costo de 42 comprimidos de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 2,5 mg es de ARS 64.565,60 (pesos argentinos junio/2016). El costo mensual para el tratamiento de un paciente ascendería a ARS 138.354,86 equivalentes a aproximadamente USD 9.162,57 (dólares estadounidenses junio/2016).³⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 24 2013;62(25 Suppl):D34-41.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American journal of respiratory and critical care medicine*. May 1 2006;173(9):1023-1030.
3. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Oct 15 2012;186(8):790-796.
4. Mandel J. UpToDate. Overview of pulmonary hypertension in adults www.uptodate.com. Accessed June 22, 2016.
5. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 6/16/ 2004;43(12, Supplement):S5-S12.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Adempas® safely and effectively. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204819s000lbl.pdf. Accessed June 22, 2016.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approved drug products: Adempas®. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Accessed Jun 20, 2016.
8. European Medicines Agency (EMA). Authorisations details: Adempas®. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002737/human_med_001733.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed June 20, 2016.
9. Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 9398. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9398-15.pdf. Accessed June 20, 2016.
10. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. Jul 25 2013;369(4):330-340.
11. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. Jul 25 2013;369(4):319-329.
12. Rubin LJ, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *The European respiratory journal*. May 2015;45(5):1303-1313.
13. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *The European respiratory journal*. May 2015;45(5):1293-1302.
14. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Revista española de cardiología (English ed.)*. Feb 2016;69(2):177.

15. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. Aug 2014; 146(2): 449-475.
16. Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) y Sociedad Argentina de Reumatología (SAR). Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología*. 2011; 79(2).
17. Scottish Medicines Consortium (SMC). Riociguat 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5mg (Adempas®). SMC N° 1001/14. 2014
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/riociguat__Adempas__FINAL_November_2014__Amended_281114_for_website.pdf. Accessed June 20, 2016.
18. Scottish Medicines Consortium (SMC). Riociguat 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2mg, 2,5mg (Adempas®). SMC N° 1056/15. 2015.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/riociguat_Adempas_FINAL_June_2015_Amended_08.06.15_16.06.15_08.07_for_website.pdf. Accessed June 20, 2016.
19. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Riociguat. Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. 2014.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0353_complete_Adempas_Jul-21-14.pdf. Accessed June 20, 2016.
20. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation. Riociguat. Indication: Pulmonary Arterial Hypertension. 2015
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438_complete_Adempas-Dec-21-15_e.pdf. Accessed June 20, 2016.
21. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice N° 2515. Riociguat (Adempas®). 2015. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/558>. Accessed June 20, 2016.
22. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice N° 2415. Riociguat (Adempas®). 2015. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1608>. Accessed June 20, 2016.
23. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de riociguat (Adempas®) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. 2015.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-riociguat-Adempas-GCPT.pdf>. Accessed June 20, 2016.
24. Haute Autorité de Santé (HAS). Francia. Medical, Economic and Public Health Assessment Division. Adempas - Opinion. July 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas_en_ct13594.pdf. Accessed June 20, 2016.
25. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Australia. Riociguat 500mg. March 2014. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/riociguat-psd-03-2014>. Accessed June 20, 2016.

ANEXO 1: CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD – NICE 2013.

1. Hipertensión pulmonar arterial (HPA)

1.1. HPA idiopática

1.2. Hereditario

1.3. inducido por drogas y toxinas

1.4. Asociado con enfermedades de tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, enfermedad cardíaca congénita y schistosomiasis.

2. Hipertensión pulmonar por falla cardíaca izquierda

3. Hipertensión pulmonar por falla pulmonar y/o hipoxia.

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

5. Hipertensión pulmonar por mecanismo multifactorial.

ANEXO 2: CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD – OMS.

- Clase I: pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitación de la actividad física.
- Clase II: pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física.
- Clase III: pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación de la actividad física. La cantidad de actividad física menor podía ocasionar fatiga o disnea, dolor de pecho o síncope cardíaco.
- Clase IV: pacientes con hipertensión pulmonar con discapacidad de desarrollar actividad física. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardíaca derecha. Los síntomas se incrementan con la actividad física.