



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIOCIGUAT

INDICAȚIE: este indicat pentru tratamentul HAP (hipertensiune arterială pulmonară) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină

Data depunerii dosarului

26.03.2024

Număr dosar

9922

Recomandare: actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui segment populațional nou



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RIOCIGUAT

1.2. DC: Adempas 1 mg comprimate filmate

Adempas 1,5 mg comprimate filmate

Adempas 2 mg comprimate filmate

Adempas 2,5 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: C02KX05

1.4. Data eliberării APP: 27 martie 2014

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 2,5 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. din folie de Al/PP x 42 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S nr. 2408/2023 actualizat.

Medicament	Adempas 1 mg cpr. film.	Adempas 1,5 mg cpr. film.	Adempas 2 mg cpr.film.	Adempas 2,5 mg cpr.film.
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3305,32	3305,32	3305,32	3305,32
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	78,698	78,698	78,698	78,698

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Indicație:

Hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Copii și adolescenți



Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină.

Doza

Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 1 mg de 3 ori pe zi timp de 2 săptămâni. Comprimetele trebuie administrate de 3 ori pe zi, la intervale de aproximativ 6 - 8 ore.

Titrare

Pacienți copii cu vârsta minimă 6 ani și adolescenți:

Adempas este disponibil pentru utilizare la copii și adolescenți sub formă de comprimat pentru persoane cu greutatea corporală ≥ 50 kg.

Titarea dozei de riociguat trebuie efectuată în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de tolerabilitatea generală, la latitudinea medicului curant/furnizorului de asistență medicală. Dacă tensiunea arterială sistolică este ≥ 90 mmHg pentru grupa de vârstă cuprinsă între 6 și < 12 ani sau ≥ 95 mmHg pentru grupa de vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani, iar pacientul nu prezintă semne sau simptome de hipotensiune arterială, doza trebuie crescută cu câte 0,5 mg o dată la 2 săptămâni până la o doză maximă de 2,5 mg de 3 ori pe zi.

Dacă tensiunea arterială sistolică scade sub aceste niveluri specificate, doza trebuie menținută, cu condiția ca pacientul să nu prezinte niciun semn sau simptom de hipotensiune arterială. Dacă în orice moment pe parcursul fazei de ajustare treptată a dozei, tensiunea arterială sistolică scade sub nivelurile specificate, iar pacientul prezintă semne și simptome de hipotensiune arterială, doza curentă trebuie scăzută cu câte 0,5 mg de 3 ori pe zi.

Doza de întreținere

Doza individuală stabilită trebuie menținută, cu excepția cazului în care apar semne și simptome de hipotensiune arterială.

Doza zilnică totală maximă este de 7,5 mg (de exemplu 2,5 mg de 3 ori pe zi) pentru adulți și pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 50 kg.

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform orarului de administrare.

Dacă nu este tolerată, reducerea dozei trebuie avută în vedere în orice moment.

Întreruperea tratamentului

În cazul în care tratamentul trebuie întrerupt timp de 3 sau mai multe zile, tratamentul trebuie reînceput cu 1 mg de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămâni, și continuat cu schema de creștere treptată a dozei, conform descrierii de mai sus.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea riociguat nu au fost încă stabilite la următoarele grupe de copii și adolescenți:

- Copii cu vârsta < 6 ani, din motive de siguranță. Datele non-clinice demonstrează reacții adverse nedorite asupra dezvoltării osoase.
- Copii cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani, cu tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg la începutul tratamentului.
- Copii și adolescenți cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cu tensiunea arterială sistolică < 95 mmHg la începutul tratamentului.
- Copii și adolescenți cu CTEPH (hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică), cu vârsta < 18 ani.

Nu sunt disponibile date din studii clinice. Prin urmare, utilizarea riociguat nu este recomandată la aceste grupe de pacienți.

Mod de administrare - administrare orală.

Mecanism de acțiune

Riociguatul este un stimulator al guanilat ciclazei solubile (GCs), enzimă a sistemului cardiopulmonar și receptor al oxidului nitric (ON). Atunci când ON se leagă de GCs, enzima catalizează sinteza moleculei de semnalizare guanozin-monofosfatul ciclic (GMFc). GMFc intracelular are un rol important în procesele de reglare care influențează tonusul vascular, proliferarea, fibroza și inflamația.

Hipertensiunea pulmonară este asociată cu disfuncția endotelială, afectarea sintezei de ON și stimularea insuficientă a căii ON-GCs-GMFc.

Riociguat prezintă un mecanism dublu de acțiune. Acesta sensibilizează GCs la ON endogen prin stabilizarea legăturii ON-GCs. De asemenea, riociguatul stimulează direct GCs, independent de ON.

Riociguatul restabilește calea ON-GCs-GMFc și determină o creștere a producției de GMFc.

Efecte farmacodinamice

Riociguat restabilește calea ON-GCs-GMFc, determinând o ameliorare semnificativă a hemodinamicii vasculare pulmonare și o creștere a capacității de efort fizic.

Există o relație directă între concentrația plasmatică de riociguat și parametrii hemodinamici, cum sunt rezistența vasculară pulmonară și sistemică, tensiunea arterială sistolică și debitul cardiac.

PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Merk Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru adăugarea în cadrul indicației rambursate corespunzătoare DCI RIOCIQUAT, a unui nou segment populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 6 ani și mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg, cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, conform indicației: *„Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină”*.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe

bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI RIOCIQUAT este inclus în Sublista C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul P6.3: Hipertensiunea pulmonară, poziția nr. 5 și adnotat cu simbolul „**”.

NOTĂ:

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu „**” se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI RIOCIQUAT aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (C1011-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISANTANUM, MACITENTANUM, RIOCIQUAT

.....

IV. RIOCIQUAT

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în combinație cu antagoniști ai receptorilor pentru endotelină pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS și la pacienții adulți cu hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică.

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015, ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
2. EKG;
3. ecografie cardiacă transtoracică;
4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator), cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DL_{CO});
6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP Cronică Postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
7. test de mers 6 minute;
8. SaO₂ în repaus și la efort;
9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP;
10. Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială



- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică inoperabilă

- Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică persistentă sau recurentă după tratament chirurgical

Criterii de excludere:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)

- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)

- Contraindicații la Riociguat

- Alergie sau intoleranță la Riociguat

- Pacienți cu tensiunea arterială sistolică < 96 mmHg la începerea tratamentului

Tratament:

Doze și monitorizarea tratamentului

1. Inițierea tratamentului cu Riociguat

- Tratamentul cu Riociguat se inițiază în doze de 1 mg x 3 pe zi, ulterior cu creștere progresivă lentă, cu 0,5 mg x 3/zi la fiecare două săptămâni, cu monitorizarea atentă a tensiunii arteriale sistemice, TAS ≥ 95 mmHg și absența semnelor sau simptomele compatibile cu hipotensiunea arterială.

- Doza terapeutică țintă este 2,5 mg x 3/zi (doza maximă), efecte benefice fiind observate de la 1,5 mg x 3/zi.

- În orice moment al fazei de inițiere dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

2. Doza de întreținere cu Riociguat

- Doza de întreținere reprezintă doza maximă tolerată de pacient, nu mai mare de 2,5 mg x 3/zi.

- Pe toată durata tratamentului cu Riociguat, dacă se constată TAS < 95 mmHg ori semne sau simptome de hipotensiune arterială sistemică, doza trebuie scăzută cu 0,5 mg x 3/zi.

- Dacă tratamentul cu Riociguat este întrerupt pe o durată de timp mai mare de 3 zile, reluarea se va face progresiv, conform schemei de inițiere, până la doza maxim tolerată.

Oprirea tratamentului cu Riociguat

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Riociguat, contrar indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Riociguat în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Riociguat datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- ciroza hepatică Child Pugh C;

- insuficiență renală cu clearance la creatinină < 30 ml/h;

- tratament cu inhibitori de fosfodiesterază 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil);

- boala veno-ocluzivă;

- hemoptizii masive în antecedente;

- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1.

- hipersensibilitate la Riociguat;

- administrarea concomitentă cu nitrați sau cu donori de oxid nitric (cum este nitratul de amil) în orice formă, inclusiv droguri recreaționale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.”

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populațional nou**, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în *Tabelul nr. 1* din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Hipertensiunea pulmonară este o condiție fiziopatologică caracterizată printr-un dezechilibru între vasodilatatație și vasoconstricție, ceea ce duce la creșterea vasoconstricției și remodelare vasculară pulmonară, cu o presiune arterială pulmonară crescută și repercusiuni severe în timp precum disfuncția ventriculului drept. Procesul de remodelare este însoțit de o scădere a funcției endoteliale ce include și proliferarea intimală, poate duce la

ocluzia completă a unor vase și dezvoltarea trombilor în arterele pulmonare mici. S-a demonstrat că există mai mulți mediatori și factori de creștere care sunt implicați în schimbările celulare. Creșterea expresiei circulante și locale a endotelinei-1 precum și a serotoninei este observată la subiecții cu HAP, în timp ce căile vasodilatatoare sunt deficitare. Subiecții cu HAP produc mai puține prostaciline derivate din endoteliu și au o expresie redusă a ON sintazei și o producție crescută de tromboxan vasoconstrictor.

Hipertensiunea arterială pulmonară poate fi idiopatică, ereditară, indusă de medicamente, toxică sau asociată cu anumite boli (colagenoză, infecție cu HIV, hipertensiune portală, boli cardiace congenitale, schistosomiază).

Distribuția etiologiilor la copii este cu totul diferită de cea a adulților: predomină hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică și cea asociată cu boli cardiace congenitale. Conform diferitelor registre pediatrice, cele două etiologii reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile de HAP la copii și prin urmare reprezintă cele mai importante grupuri de pacienți. În Europa, incidența și prevalența HAP idiopatică și ereditară este de 0,7/milion de copii și respectiv 4,4/milion de copii. Incidența și prevalența HAP asociată cu bolile cardiace congenitale este de 2,2/milion de copii și, respectiv, de 15,6/milion de copii. Supraviețuirea fără transplant la 1, 3 și 5 ani la copiii cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică a fost raportată ca fiind 89%, 76% și respectiv 54%. Supraviețuirea globală a fost de 89%, 84% și, respectiv, 74%, 1 din 4 subiecți pediatrici cu hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică decedând în decurs de 5 ani de la prezentare. În populația pediatrică, hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică este de obicei diagnosticată tardiv din cauza simptomelor nespecifice. Evoluția silențioasă a acestui sindrom clinic are ca rezultat un diagnostic întârziat corelat cu o morbiditate ridicată.

Ca și la adulți, la copii, HAP este o boală vasculară pulmonară cronică gravă, progresivă și invalidantă, care duce la o deteriorare progresivă a capacității funcționale și a calității vieții și pune viața pacienților în pericol.

Definiția hemodinamică a HAP pediatrică diferă parțial de cea a adulților și cuprinde următoarele caracteristici:

- o presiune arterială medie pulmonară (PAPm) > 20 mm Hg în repaus;
- o presiune de ocluzie în artera pulmonară (PAPO) \leq 15 mm Hg;
- un indice de rezistență vasculară pulmonară (IRVP) \geq 3 UW/m².

Această patologie se caracterizează în special printr-o disfuncție a endoteliului arterial pulmonar, alterarea sintezei de oxid nitric și o stimulare insuficientă a căii ON-GCs-cGMP, conducând la proliferarea anormală a mușchilor netezi și a celulelor endoteliale în peretele arterei pulmonare. Această proliferare celulară este responsabilă de vasoconstricția și remodelarea progresivă a arterelor pulmonare, conducând astfel la o creștere treptată a presiunii

arteriale pulmonare medii și a rezistenței vasculare pulmonare, ducând în cele din urmă la disfuncția ventriculară dreaptă.

Clinic, simptomele nu sunt foarte specifice și reflectă în esență consecințele creșterii rezistenței vasculare pulmonare asupra funcției ventriculului drept, responsabilă de insuficiența cardiorespiratorie. Dispneea la efort este primul și principalul simptom al HAP pediatrică. Alte simptome apar pe măsură ce boala progresează și includ astenia, dispneea în repaus asociată sau nu cu semne de insuficiență ventriculară dreaptă, dureri toracice, palpitații, leșin sau sincope care pot duce la decesul pacientului. Boala este progresivă și are un prognostic nefavorabil. Atunci când subiectul prezintă aceste simptome, afecțiunea este deja avansată, HAP rămânând o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la adulți și copii.

Recomandările actuale europene pentru gestionarea HAP sunt cuprinse în *Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare (2022) al Societății Europene de Cardiologie (ESC) / Societății Europene de boli respiratorii (ERS)*. Ghidul recomandă adaptarea strategiei terapeutice în funcție de gravitatea bolii evaluată prin riscul de mortalitate la un an al pacientului (risc scăzut/ridicat), cu obiectivul terapeutic de a îmbunătăți supraviețuirea pacienților pediatrici și de a facilita desfășurarea activităților zilnice. HAP fiind o boală care progresează rapid, monitorizarea periodică este necesară pentru a detecta precoce agravarea clinică și a permite astfel escaladarea terapeutică cât mai curând posibil. Evaluarea prognosticului este importantă pentru alegerea tratamentului inițial și evaluarea răspunsului la tratament.

Opțiunile terapeutice autorizate în pediatrie sunt limitate la 3 tratamente: sildenafil, bosentan și ambrisentan conform tabelului de mai jos (Tabelul 1):

Tabel 1: Recomandări europene (ESC/ERS; 2022) pentru managementul copiilor și adolescenților cu HAP

Clasa terapeutică	Substanța activă	Indicație pediatrică	Doza
Inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5	Sildenafil	Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani.	<20 kg: 30 mg/zi (3 doze) ≥20 kg: 60 mg/zi (3 doze)
Antagoniști ai receptorilor de endotelină	Bosentan	Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) pentru a ameliora capacitatea de efort și simptomele la pacienții aflați în clasa funcțională III OMS. Eficacitatea a fost	4 mg/kg/zi (2 doze) maxim 250 mg/zi

	<p>demonstrată în:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipertensiune arterială pulmonară primară (idiopatică și ereditară); - hipertensiune arterială pulmonară secundară sclerodermiei, fără boală pulmonară interstițială semnificativă; - hipertensiune arterială pulmonară asociată unei cardiopatii congenitale cu șunt stânga-dreapta cu sindrom Eisenmenger. <p>S-au demonstrat unele ameliorări și la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară clasa funcțională II OMS.</p> <p>Este de asemenea, indicat pentru reducerea numărului de ulcere digitale nou apărute la pacienții cu scleroză sistemică și ulcere digitale evolutive.</p> <p>de la 1 an</p>	
<p>Ambrisentan</p>	<p>Tratamentul HAP, clasele funcționale II și III conform clasificării OMS la adolescenți și copii (vârsta de 8 până la sub 18 ani), incluzând utilizarea în tratamentul în asociere. Eficacitatea a fost demonstrată în HAP idiopatică, HAP familială, HAP în cadrul afecțiunilor congenitale corectate, precum și în HAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.</p>	<p>2,5 până la 10 mg/zi (1 doză)</p>

Recomandările europene propun de asemenea, opțiuni terapeutice aprobate numai la adulți și utilizate off-label la populația pediatrică (Tabelul 2). Astfel, Riociguat a fost deja una dintre opțiunile terapeutice neaprobate la pacienții pediatrici. Se recomandă ca primă intenție efectuarea unui test de vasoreactivitate acută pentru a identifica potențialii respondenți (<10%) la tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu. În alte cazuri, alegerea tratamentului inițial depinde de evaluarea riscului de mortalitate care se efectuează în timpul evaluării inițiale. La non-respondenți, pacienții adulți cu risc scăzut, se recomandă tratamentul în monoterapie (antagoniști ai receptorilor de endotelină, inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 sau analogi ai prostacilinei) sau dubla terapie. La pacienții cu risc ridicat, se recomandă începerea utilizării analogilor de prostacilină administrați intravenos sau subcutanat. Asocierea precoce a 2 tratamente orale este recomandată la copiii nou diagnosticați cu HAP din clasa funcțională II-III OMS, deoarece combinația de tratamente a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii comparativ cu monoterapia.

Tabelul 2: Tratamentele hipertensiunii arteriale pulmonare utilizate în practică la copii (ESC/ERS 2022)

Clasa terapeutică	Substanța activă	Autorizație de punere pe piață pentru copiii cu HAP	Doza
Inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5	Sildenafil (pulbere pentru suspensie orală)	de la 1 an	<20 kg: 30 mg/zi (3 doze) ≥20 kg: 60 mg/zi (3 doze)
	Tadalafil (comprimate)	NU	Doza recomandată: 0,5-1 mg/kg/zi (1 doză) max: 40 mg/zi Evaluat numai la copiii cu vârsta peste 3 ani.
Antagoniști ai receptorilor de endotelină	Bosentan (comprimat)	de la 1 an	4 mg/kg/zi (2 doze) maxim 250 mg/zi
	Ambrisentan (comprimat)	> 8 ani	2,5 până la 10 mg/zi (1 doză)
	Macitentan (comprimat)	NU	Doza recomandată nu este indicată, studiu în curs pentru populație pediatrică (2-18 ani)
Analogi ai prostacilinei	Epoprostenol (pulbere pentru soluție perfuzabilă)	NU	Doza recomandată: Doza inițială: 1-2 ng/kg/min fără maxim cunoscut. La copii, o doză stabilă este de obicei de 40 până la 80

			ng/kg/min. Pot fi necesare creșteri ale dozelor.
	Treprostinil (soluție perfuzabilă)	NU	Doza recomandată: Doza inițială: 2 ng/kg/min fără maxim cunoscut. La copii, o doză stabilă este în general de 50 până la 100 ng/kg/min. Pot fi necesare creșteri ale dozelor.
Alte clase terapeutice	Iloprost (inhalator)	NU	Doza sugerată nu este indicată (disponibile doar câteva cazuri clinice în populația pediatrică)
	Selexipag (comprimat)	NU	Doza sugerată nu este indicată, studiu în curs pentru populație pediatrică (2-18 ani)
	Riociguat (comprimat)	DA (decizia CE 3705/31.05.2023)	2,5 mg de 3 ori pe zi

Există încă o nevoie medicală mare nesatisfăcută, în ciuda disponibilității și utilizării terapiilor țintite disponibile menționate în tabelul 1. Rămâne necesitatea de a avea mai multe molecule destinate pacienților pediatrici, cu scopul de a îmbunătăți supraviețuirea și de a facilita desfășurarea activităților zilnice.

Eficacitatea și siguranța clinică a riociguatului

Utilizarea riociguatului în pediatrie se bazează pe extrapolarea datelor de la adulți obținute într-un studiu de fază III (PATENT-1) și pe studiul său de extensie deschis (PATENT-2) în conformitate cu planul de investigație pediatrică EMA (EMA- 000718-PIP01-09-M06, septembrie 2016). Studiul PATENT-1 a comparat eficacitatea riociguatului cu placebo pe o perioadă de 12 săptămâni (pe parcursul primelor 8 săptămâni, riociguat a fost administrat prin ajustarea treptată a dozei la intervale de 2 săptămâni în funcție de tensiunea arterială sistolică a pacientului și de semnele sau simptomele de hipotensiune arterială până la doza optimă individuală (cuprinsă între 0,5 mg și 2,5 mg de 3 ori pe zi), menținută ulterior timp de alte 4 săptămâni). Cei 443 de pacienți incluși, cu vârsta medie de 50 de ani, prezentau cel mai frecvent HAP idiopatică sau asociată cu boală a țesutului conjunctiv, clasa funcțională II sau III (95% dintre pacienți). Obiectivul principal a fost modificarea distanței de mers pe jos în timpul



testului de mers pe jos de 6 minute, la 12 săptămâni; aceasta a fost mai mare în grupul cu riociguat (+29,6 m), decât în grupul placebo (-5,6 m).

Evaluarea siguranței și toleranței riociguatului în asociere cu un antagonist al receptorului de endotelină în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani și cu o greutate ≥ 50 kg, cu HAP din clasa funcțională II până la III OMS se bazează pe datele din studiul PATENT-CHILD (acesta este un studiu de farmacocinetică).

Riociguatul a fost administrat de 3 ori pe zi timp de 24 săptămâni. Studiul a fost necontrolat, în regim deschis și s-a efectuat pe 24 pacienți copii și adolescenți cu HAP, cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 18 ani (mediana 9,5 ani). Au fost înrolați numai pacienți cărora li se administrau doze stabile de ARE (antagonist al receptorilor de endotelină) (n=15, 62,5%) sau ARE + analog de prostaciclina (APC) (n=9, 37,5%), iar aceștia au continuat tratamentul pentru HAP pe parcursul studiului. Principalul criteriu final exploratoriu al studiului, de evaluare a eficacității a fost reprezentat de capacitatea de exercițiu fizic (6MWD).

HAP avea următoarele etiologii: idiopatică (n=18, 75,0%), HAP congenitală persistentă în pofida închiderii șuntului (n=4, 16,7%), ereditară (n=1, 4,2%) și hipertensiune pulmonară asociată cu anomalii de dezvoltare (n=1, 4,2%). Au fost incluse două grupe de vârstă distincte (de la ≥ 6 până la < 12 ani [n=6] și de la > 12 până la < 18 ani [n=18]).

La momentul inițial, majoritatea pacienților se încadrau în clasa funcțională OMS II (n=18, 75%), un pacient (4,2%) se încadra în clasa funcțională OMS I și cinci pacienți (20,8%) de încadrau în clasa funcțională OMS III. Valoarea 6MWD la momentul inițial a fost 442,12 m.

Perioada de tratament de 24 săptămâni a fost finalizată de 21 pacienți, iar 3 pacienți s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse.

Pentru pacienții cu evaluări la momentul inițial și în săptămâna 24:

- modificarea medie a 6MWD față de momentul inițial +23,01 m (AS 68,8) (n=19);
- clasa funcțională OMS a rămas stabilă față de momentul inițial (n=21);
- modificarea mediană a NT-proBNP (concentrațiile prohormonului N-terminal al peptidului natriuretic cerebral) a fost -12,05 pg/ml, n=14.

Doi pacienți au fost spitalizați pentru insuficiență cardiacă dreaptă.

Au fost generate date pe termen lung de la 21 pacienți care au finalizat primele 24 săptămâni de tratament în studiul PATENT-CHILD. Tuturor pacienților li s-a administrat în continuare riociguat în asociere cu ARE sau ARE + APC. Durata

medie globală a expunerii la tratamentul cu riociguat a fost $109,79 \pm 80,38$ săptămâni (până la 311,9 săptămâni), cu 37,5% (n=9) dintre pacienți tratați timp de cel puțin 104 săptămâni și 8,3% (n=2) timp de cel puțin 208 săptămâni.

În timpul fazei de extensie pe termen lung (ETL), ameliorările sau stabilizarea valorilor 6MWD s-au menținut la pacienții care urmau tratament, cu modificări medii observate față de momentul inițial (înainte de începerea tratamentului [PATENT-CHILD]) de +5,86 m în luna 6, -3,43 m în luna 12; +28,98 m în luna 18 și -11,80 m în luna 24.

Majoritatea pacienților au rămas stabili în ceea ce privește clasa funcțională OMS II între momentul inițial și luna 24. S-a observat o agravare clinică la 8 (33,3%) subiecți în total, ceea ce a inclus faza principală. Spitalizarea pentru insuficiență cardiacă dreaptă a fost raportată la 5 (20,8%) subiecți. Nu a survenit niciun deces în perioada de observație.

Profilul de siguranță la pacienții cu vârsta sub 18 ani este în concordanță cu cel observat la adulți. Reacțiile adverse cele mai frecvente, inclusiv în faza de extensie pe termen lung, au fost hipotensiunea arterială și cefaleea, care au survenit la 4/24, respectiv 2/24 pacienți.

Rezultatele studiului arată pentru riociguat un profil farmacocinetic similar cu cel al adulților, cu aceeași schemă de dozare ca la adulți și un profil de toleranță favorabil în concordanță cu cel raportat la adulți.

În concluzie, riociguatul acoperă nevoia de tratament a pacienților pediatrici copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg, cu HAP și cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, fiind o opțiune de tratament în plus față de terapiile curente.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Merk Sharp & Dohme România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Adempas este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **3 state membre** ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Germania, Olanda.

3. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI RIOCIQUAT și DC Adempas 1 mg; 1,5 mg; 2 mg; 2,5 mg comprimate filmate** pentru indicația "*Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină*" întrunește criteriile de

adăugare în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, subprogramul P6.3: Hipertensiunea pulmonară.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RIOCIGUAT și DC Adempas 1 mg; 1.5 mg; 2 mg; 2.5 mg comprimate filmate** cu includerea segmentului populațional reprezentat de pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 6 ani și mai mică de 18 ani, cu greutatea corporală ≥ 50 kg și cu clasa funcțională OMS (FC) II-II în protocolul terapeutic aferent afecțiunii: „HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ” din OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, conform indicației „Adempas este indicat pentru tratamentul HAP la pacienți copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 50 kg cu clasa funcțională OMS (FC) II-III, în asociere cu antagoniști ai receptorilor de endotelină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Adempas, INN- riociguat (europa.eu)
2. EPAR "Adempas, INN- riociguat" (europa.eu)
3. HAS ADEMPAS 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg et 2,5 mg, (has-sante.fr)
4. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension | European Heart Journal | Oxford Academic (oup.com)

Report finalizat în data de: 09.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu