

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 15/2016**

Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar

**Belo Horizonte
Setembro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE –
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da Silva

Mestre em Medicamentos e

Assistência Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Selexipag (Uptravi®)

Indicação na bula: tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em adultos com classe funcional (CF) II-III (não disponível no Brasil).

Pergunta: eficácia e segurança do selexipag no tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

Evidências: Foi analisado um ensaio clínico randomizado, de fase III, controlado por placebo. 1156 pacientes com HAP foram randomizados para receber placebo (582 pacientes) ou selexipag (574 pacientes). O total de eventos do desfecho primário ocorreu em 397 pacientes, sendo 41,6% no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipag ($p < 0,001$), composto por 109 pacientes (18,7%) no grupo placebo e 78 (13,6%) no grupo selexipag hospitalizados por agravamento da HAP, por 100 pacientes no grupo placebo (17,2%) e 38 no grupo selexipag (6,6%) que sofreram progressão da doença e 18 pacientes no grupo placebo (3,1%) e 28 no grupo selexipag (4,9%) que apresentaram morte por qualquer causa. No final do estudo, 105 pacientes no grupo do placebo (18,0%) e 100 pacientes no grupo selexipag (17,4%) morreram devido a qualquer causa ($p = 0,42$). Além disso, 83 (14,3%) pacientes no grupo placebo e 70 no grupo selexipag (12,2%) morreram devido a HAP ($p = 0,18$). No geral, 7,1% dos pacientes no grupo placebo e 14,3% dos pacientes no grupo selexipag descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos ($p < 0,001$).

Conclusões: os resultados do ensaio clínico analisado sugerem que selexipag apresenta melhor benefício clínico em comparação com placebo sem, entretanto, influenciar na mortalidade e com mais eventos adversos. Os dados do estudo foram de difícil interpretação e não permitiram uma conclusão clara a respeito do benefício do medicamento. Por fim, verifica-se que não existem comparações diretas de selexipag com medicamentos já aprovados e disponibilizados para o tratamento de HAP e que o Brasil, através do Sistema Único de Saúde, apresenta opções terapêuticas para o tratamento de HAP. O medicamento foi submetido para a apreciação na Austrália e recebeu parecer contrário para reembolso público no país.

CONTEXTO

A hipertensão pulmonar (HP) compreende um conjunto de desordens fisiopatológicas que envolvem múltiplas condições clínicas e que podem causar complicações na maioria das doenças cardiovasculares e respiratórias. É definida como um aumento da pressão pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso avaliada por meio de cateterismo cardíaco. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) descreve uma subpopulação de pacientes com HP caracterizada hemodinamicamente pela presença de HP pré-capilar, incluindo uma pressão de oclusão da artéria pulmonar expiratória final (PAWP) menor ou igual a 15 mmHg e uma resistência vascular pulmonar maior que três unidades Wood ^(1,2).

1-População acometida: Pacientes com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional II-III.

2-Prevalência/Incidência: Dados de prevalência e incidência da HP em nível mundial na literatura são escassos. No Reino Unido, uma prevalência de 97 casos por um milhão de pessoas foi reportada, com uma taxa de 1,8 casos em mulher por cada caso em homem (1,8:1). A taxa de mortalidade padronizada por idade nos EUA varia entre 4,5 e 12,3 por 100.000 habitantes ⁽¹⁾.

A prevalência estimada da HAP e HAP idiopática (HAPI) são 15 casos e 5,9 casos por milhão de adultos na população, respectivamente. A incidência estimada de HAP é de 2,4 casos por milhão na população adulta por ano. Na Europa, a prevalência e incidência de HAP são em torno de 15 a 60 casos por milhão e de 5 a 10 casos por milhão por ano, respectivamente. Cerca de metade dos indivíduos portadores de HAP apresentam as formas idiopática, hereditária ou induzida por drogas ⁽¹⁾.

3-Curso da doença: Os sintomas em pacientes com HP são inespecíficos e associados principalmente à disfunção ventricular direita progressiva. Os sintomas iniciais são tipicamente induzidos por esforços. A dispneia relacionada a esforços é o sinal mais precoce e frequente observado, com caráter progressivo e reflete a incapacidade do sistema cardiovascular em aumentar o débito cardíaco. Outros sintomas que podem estar associados são fadiga, pré-síncope, síncope, dor torácica e palpitações. A síncope é considerada um marcador de gravidade e estes pacientes são considerados de classe funcional III ou IV ^(1,3).

Menos comumente, os pacientes também podem descrever tosse seca, náuseas e vômitos induzidos por esforços. Os sintomas em repouso ocorrem apenas em casos avançados. Distensão abdominal e edema de tornozelo serão observados em casos de progressão com falência do ventrículo direito. A apresentação da HP pode ser modificada por doenças que a causam ou estão associados a ela, bem como outras doenças simultâneas. O eletrocardiograma (ECG) pode fornecer evidência de suporte para o diagnóstico da HP. Um agravamento da classificação funcional é um dos indicadores mais alarmantes da progressão da doença⁽¹⁾.

O algoritmo de diagnóstico da HP pode levar a classificação da doença em cinco subgrupos: 1) HAP; 2) HP por doença cardíaca esquerda; 3) HP por doenças pulmonares; 4) HP tromboembólica crônica; 5) HP multifatorial ou idiopática⁽¹⁾.

A HAP pode ser de origem idiopática, hereditária, induzida por drogas ou toxinas ou associada a outras doenças, tais como doença do tecido conjuntivo, vírus da imunodeficiência humana (HIV), hipertensão portal, doença cardíaca congênita e esquistossomose⁽¹⁾.

De acordo com a classificação de funcionalidade da OMS (WHO-FC), a HP/HAP pode ser classificada nos graus I (sem sintomas e limitações), II (com sintomas e discreta limitação de atividades físicas), III (com sintomas e relevante limitação de atividades físicas) e IV (incapacidade)^(1,4,5). A WHO-FC é um poderoso preditor de sobrevida, apesar da grande variação entre os observadores na avaliação, com o tempo de sobrevida mediana de 6 meses para a WHO-FC IV, de 2,5 anos para a WHO-FC III, e 6 anos para a WHO-FC I e II em pacientes não tratados com HAP idiopática ou hereditária^(4,5).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Uptravi®

2-Princípio ativo: Selexipag

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação: tratamento da hipertensão arterial pulmonar para retardar a progressão da doença e reduzir o risco de hospitalização⁽⁶⁾. Data de aprovação: 21/12/2015.

b) EMA

Sim Não

Indicação: tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em adultos com classe funcional (WHO-FC) II-III, ou como terapia combinada a doentes insuficientemente controlado com um antagonista do receptor da endotelina (EEI) e/ou um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), ou como monoterapia em pacientes que não são candidatos a estas terapias⁽⁷⁾. Data da aprovação: 12/05/2016.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O objetivo geral do tratamento em pacientes com HAP é alcançar um status de baixo risco, que é normalmente associada a uma boa capacidade de exercício, boa qualidade de vida, boa função do ventrículo direito e um baixo risco de mortalidade. Especificamente, isso significa levar e/ou manter o paciente em WHO-FC II sempre que possível⁽¹⁾.

A estratégia atual do tratamento para pacientes com HAP pode ser dividida em três etapas principais: (1) A abordagem inicial inclui medidas gerais (atividade física e reabilitação, controle de natalidade supervisionado e terapia de reposição hormonal pós-menopausa, cirurgia eletiva, prevenção de infecção, apoio psicossocial, adesão aos tratamentos, aconselhamento genético e viagem), a terapia de suporte (anticoagulantes orais, diuréticos, O₂, digoxina), encaminhamento para centros especializados e teste de vasorreatividade aguda para a indicação da terapia crônica com medicamentos bloqueadores do canal de cálcio (BCC). (2) O segundo passo inclui a terapia específica, iniciando com doses elevadas de BCC em pacientes vasorreativos ou drogas aprovadas para HAP em pacientes não-vasorreativos de acordo com o prognóstico do paciente, o grau de recomendação e o de nível de evidência para cada composto individual ou para a combinação de compostos. (3) A terceira parte está relacionada com a resposta a estratégia de tratamento inicial; no caso de uma resposta inadequada, as combinações de medicamentos aprovados e o transplante de pulmão são propostos⁽¹⁾.

O tratamento farmacológico específico da HAP consiste no uso de drogas que atuam nas três vias envolvidas em sua patogenia: a via da endotelina (antagonistas dos receptores da endotelina), do óxido nítrico (inibidor da fosfodiesterase 5 e estimulador da guanilato ciclase solúvel) e das prostaciclina⁽⁸⁾, além do uso de BCC⁽¹⁾.

Pacientes com HAP sintomática são candidatos à terapia específica. É importante ressaltar que a maioria dos estudos controlados e randomizados incluíram pacientes com HAP idiopática (HAPI), hereditária, induzidas por anorexígenos, associadas às doenças reumáticas autoimunes e a *shunt*¹

¹ Condição fisiológica que ocorre quando os alvéolos do pulmão são perfundidos normalmente com sangue, mas a ventilação (o fornecimento de ar) falha em suprir a região perfundida.

sistêmico pulmonar congênito. A extrapolação destes resultados à HAP associada a outras condições deve ser feita com cautela. A orientação atual de tratamento ainda é baseada na classe funcional, sendo indicada em pacientes sintomáticos (WHO-FC II, III e IV) ^(1,8).

1. Medicamentos bloqueadores do canal de cálcio: nifedipina, diltiazem e anlodipina (WHO-FC II-III).
2. Medicamentos que atuam na via do óxido nítrico: sildenafil, tadalafila, vardenafila e riociguate (WHO-FC II-IV).
3. Medicamentos que atuam na via da endotelina: bosentana, ambrisentana e macitentana (WHO-FC II-IV).
4. Medicamentos que atuam na via da prostraciclina: Iloprost (WHO-FC III-IV). ^(1,8).

Outros medicamentos que não apresentam registro no Brasil têm sido utilizados em outros países para o tratamento da HAP, os quais incluem o epoprostenol, treprostinil², beraprost e selexipag (via da prostaciclina) ^(1,8).

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Não foram encontradas informações que possibilitassem a estimativa de preço do selexipag. Como o medicamento não possui registro no Brasil, não há preço registrado para comercialização no país.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

² Treprostinil tem registro caducado e cancelado junto a ANVISA. Vencimento 01/2012.

- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 02/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Selexipag é eficaz e seguro para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 02/06/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Selexipag é eficaz e seguro para pacientes com hipertensão arterial pulmonar?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi selecionado um ensaio clínico randomizado que avaliou o uso de selexipag para o tratamento de HAP comparado com placebo. Não foram encontradas revisões sistemáticas para o medicamento.

Sitbon et al (2015)⁽⁹⁾ realizaram um ensaio clínico randomizado, fase 3, controlado por placebo. 1156 pacientes com HAP foram randomizados para receber placebo (582 pacientes) ou selexipag (574 pacientes). Os pacientes eram elegíveis se eles não estavam recebendo tratamento para a

hipertensão arterial pulmonar ou se eles estavam recebendo uma dose estável de um antagonista do receptor de endotelina, de inibidor da fosfodiesterase tipo 5, ou de ambos. O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa ou uma complicação relacionada com a hipertensão arterial pulmonar até o final do período de tratamento (definido para cada paciente como 7 dias após a data da última ingestão de selexipag ou placebo). Complicações relacionadas à HAP foram progressão da doença ou agravamento da hipertensão arterial pulmonar, que resultaram em hospitalização, iniciação de terapia de prostanóide parenteral ou oxigenoterapia de longa duração, ou a necessidade de transplante de pulmão ou atrioseptostomia com balão como julgados pelo médico. O total de eventos do desfecho primário ocorreu em 397 pacientes, sendo 41,6% no grupo placebo e 27,0% no grupo selexipag ($p < 0,001$), composto por 109 pacientes (18,7%) no grupo placebo e 78 (13,6%) no grupo selexipag hospitalizados por agravamento da HAP, por 100 pacientes no grupo placebo (17,2%) e 38 no grupo selexipag (6,6%) com progressão da doença, por 18 pacientes no grupo placebo (3,1%) e 28 no grupo selexipag (4,9%) que apresentaram morte por qualquer causa. O efeito de selexipag com respeito ao desfecho primário foi semelhante no subgrupo de doentes que não estavam recebendo tratamento para a doença na linha de base e no subgrupo de doentes que já estavam recebendo tratamento na linha de base (incluindo aqueles que estavam recebendo uma combinação de duas terapias). No final do estudo, 105 pacientes no grupo do placebo (18,0%) e 100 pacientes no grupo selexipag (17,4%) morreram devido a qualquer causa ($p = 0,42$). Além disso, 83 pacientes (14,3%) no grupo placebo e 70 no grupo selexipag (12,2%) morreram devido a HAP ($p = 0,18$). No geral, 7,1% dos pacientes no grupo placebo e 14,3% dos pacientes no grupo selexipag ($p < 0,001$) descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns no grupo selexipag foram consistentes com os efeitos colaterais conhecidos da prostaciclina, incluindo dor de cabeça, diarreia, náuseas e dor na mandíbula. Entre os pacientes com HAP, o desfecho primário composto de morte ou complicação associada à hipertensão arterial pulmonar foi significativamente menor com selexipag do que com placebo. Não houve diferença significativa na mortalidade entre os dois grupos de estudo.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente dispõe de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento da HAP. Para a inclusão no Protocolo de HAP é indispensável a comprovação de diagnóstico de HAP (Grupo 1) e das funcionalidades II, III ou IV (WHO-FC)⁽⁵⁾.

A conduta terapêutica da HAP divide-se em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados (trombose *in situ*, hipoxemia, insuficiência cardíaca direita) e tratamento específico⁽⁵⁾.

As medidas não farmacológicas incluem a restrição de sódio na dieta, a não gravidez, realização de exercícios físicos com acompanhamento especializado (SIGTAP 03.02.04.001-3 e 03.02.04.002-1) e oxigenoterapia (SIGTAP 03.01.10.014-4)^(5,10).

A terapia medicamentosa inclui o uso dos BCC, indica-se nifedipino ou anlodipino, sildenafil, iloprostá, ambrisentana e bosentana. Além disso, estão disponíveis os tratamentos de suporte com anticoagulantes orais, diuréticos e digitálicos, através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF)^(5,11).

Os medicamentos atualmente disponíveis são:

- Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Sildenafil: comprimidos de 20 mg.
- Iloprostá: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização.
- Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg⁽⁵⁾.

A seguir, apresenta-se a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):

- 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2a opção: iloprostá ou sildenafil;

- 3ª opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafil ou iloprost) ⁽⁵⁾.

Pacientes em nível instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar, independentemente do início do tratamento; devem ser reavaliados pelo menos trimestralmente em serviço especializado ou em centro de referência e mantidos sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar ⁽⁵⁾. Os procedimentos disponíveis cadastrados no SIGTAP para transplante de pulmão são ⁽¹⁰⁾:

- 05.05.02.008-4 - Transplante de pulmão unilateral
- 05.05.02.012-2 - Transplante de pulmão bilateral
- 05.06.02.007-0 - Tratamento de intercorrência pós transplante de pulmão uni/bilateral - pós-transplante crítico

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

[PBAC](#)⁽¹¹⁾

O comitê consultivo australiano realizou uma avaliação para a incorporação de selexipag no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) do Governo da Austrália. A proposta de incorporação foi rejeitada por um conjunto de critérios, dentre os quais:

- O PBAC considerou que a magnitude do benefício clínico não era clara, e que a estimativa da relação custo-efetividade, tal como apresentado era difícil de interpretar. O PBAC considerou a razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada elevada, especialmente no contexto de um desfecho de relevância clínica não evidente.
- O PBAC considerou que os dados clínicos eram susceptíveis de serem tendenciosos em favor de selexipag. Em particular, o PBAC se preocupou com a censura diferencial e a não transparência dos tratamentos empregados no estudo.

- A PBAC considerou que a utilização de um desfecho composto, onde a morte tem o mesmo significado clínico de uma hospitalização, difícil de interpretar. A relação entre estes resultados e progressão da doença permanece incerta.

A análise foi realizada pelo PBAC em março de 2016, considerando um ensaio clínico randomizado, o qual foi o mesmo encontrado para a elaboração desta síntese de evidência.

O estudo foi financiado pela fabricante do selexipag e os autores apresentam conflitos de interesse.

O NICE não apresenta parecer sobre o uso de selexipag e o CADTH está com uma avaliação do medicamento em andamento, sem uma previsão imediata de finalização.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Selexipag é um medicamento novo com indicação para o tratamento de HAP graus II-III. Foi aprovado para uso no FDA em dezembro de 2015 e no EMA em maio de 2016, mas não apresenta registro no Brasil. O medicamento foi submetido para a apreciação na Austrália e recebeu parecer contrário para reembolso público no país, pois a magnitude do benefício clínico não era clara e a RCEI foi elevada, especialmente ao se considerar um desfecho de relevância clínica incerto. Os resultados do ensaio clínico analisado sugerem que selexipag apresenta melhor benefício clínico em comparação com placebo sem, entretanto, influenciar na mortalidade e com mais eventos adversos. Os dados do estudo foram de difícil interpretação e não permitiram uma conclusão clara a respeito do benefício do medicamento. Por fim, verifica-se que não existem comparações diretas de selexipag com medicamentos já aprovados e disponibilizados para o tratamento de HAP e que o Brasil, através do Sistema Único de Saúde, apresenta opções terapêuticas para o tratamento de HAP.

REFERÊNCIAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016 Jan 1;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
3. Classificação e avaliação diagnóstica da hipertensão pulmonar. *J. bras. pneumol.*, São Paulo , v. 31, supl. 2, p. S1-S8, Aug. 2005. doi: dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000800002.
4. Yamamoto K, Takeda Y, Takeda Y, Naniwa T, Narita H, Ohte N. Long-term survival of patients with pulmonary arterial hypertension recovering to World Health Organization functional class I or II: a historical comparison between intravenous epoprostenol and oral agents. *BMC Res Notes.* 2014 Jun 12;7:359. doi: 10.1186/1756-0500-7-359.
5. Brasil. Ministério da saúde. Portaria SAS/MS no 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Brasília, 2014.
6. Food And Drug Administration. FDA Approved Drugs Products. Selexipag. Label information. Label. Approval 12/21/2015. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf>. Acesso em: 05 set 2016.
7. European Medicines Agency. Find Medicines. Uptravi. Product Information. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf>. Acesso em: 05 set 2016.

8. Ramos RP, Ferreira EVM, Arakaki JSO. Estratégias do Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar. Pulmão RJ 2015;24(2):71-77. Disponível em: <http://sopterj.com.br/profissionais/_revista/2015/n_02/16.pdf>. Acesso em: 05 set 2016.
9. Sitbon O, Channick R, Chin KM, *et al*; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
10. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP. Tabela Unificada. Consultar Procedimentos. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 05 set 2016.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p. ISBN 978-85-334-2261-2
12. Australian Government. Department of health. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Selexipag Uptravi Psd 03 2016. Public Summary Document (PSD) March 2016 PBAC Meeting. Last updated page: 15 jul 2016. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/selexipag-uptravi-psd-03-2016>>. Acesso em: 05 set 2016.