



**Parecer Técnico-Científico: Riociguate para o tratamento  
da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica  
(HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no SUS:  
Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e  
Impacto Orçamentário**

Autores

Silvia Antonio Sfeir

Érique José Farias Peixoto de Miranda

Brasília

2019

Silvia Antonio Sfeir<sup>1</sup>  
Érique José Farias Peixoto de Miranda<sup>2</sup>

**Riociguatate para o tratamento da Hipertensão Pulmonar  
Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou  
persistente/recorrente no SUS: Revisão Sistemática,  
Modelo de Custo Efetividade e Impacto Orçamentário**

Dossiê de incorporação preparado pela Bayer S.A de riociguatate para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

Brasília  
2019

---

<sup>1</sup> Administradora, Diretora de Acesso ao Mercado e Advocacy na Bayer SA;

<sup>2</sup> Médico; Gerente Médico na Bayer SA;

Bayer S.A.

Riociguate para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto Orçamentário / Bayer S.A. São Paulo: [s.n], 2019.

157 f.

Parecer Técnico Científico

1. Riociguate. 2. Hipertensão pulmonar. I.

Bayer S.A. II. Título.

## Declaração de potenciais conflitos de interesse

Descrição ou título do projeto/estudo/parecer/atividade a ser considerado (a):

Riociguat para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no SUS: Revisão Sistemática, Modelo de Custo Efetividade e Impacto Orçamentário

Posição:

Autor (a) principal

Coautor (a)

Orientador (a)/Supervisor (a)

Parecerista *Ad hoc*

Outros: \_\_\_\_\_

Considerando o assunto em epígrafe, sua posição e os seus últimos cinco anos, responda as questões:

	Sim	Não
1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?		
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa		X
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividade de ensino		X
c) Financiamento para redução de artigos ou editoriais		X
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		X
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		X

f) Algum outro benefício financeiro	X
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?	X
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, <i>royalties</i> )?	X
4. Você já atuou como perito judicial?	X
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	X
b) Organização governamental ou não-governamental	X
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	X
d) Partido político	X
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	X
f) Outro grupo de interesse	X
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	X
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	X
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	X

9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou parcialidade? **X**

---

10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima? **X**

## Resumo

**Tecnologia:** Riociguate (Adempas<sup>®</sup>)

**Indicação:** Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente

**Caracterização da tecnologia:** O riociguate é um medicamento indicado para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC, Grupo 4) para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. Riociguate pertence a uma nova classe de terapias modificadoras da doença – seu novo mecanismo de ação otimiza a via de sinalização NO-GCs-GMPc (óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel – monofosfato cíclico de guanosina) melhorando, assim, a função do ventrículo direito. Riociguate está disponível em comprimidos, para ser tomado três vezes ao dia; a cada 6 a 8 horas, com ou sem alimentos, os comprimidos estão disponíveis nas concentrações de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg. A dose inicial recomendada é de 1,0 mg, três vezes ao dia, por 2 semanas. A dose deve ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo 2,5 mg, três vezes ao dia (a dose máxima diária é de 7,5 mg), de acordo com a medida da pressão arterial e com a sintomatologia de hipotensão.

**Pergunta:** O riociguate é seguro e eficaz em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente em relação ao tratamento atual no SUS?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 09/10/2018, sem atualizações desde então. Foram selecionados revisão sistemática, metanálise, network metanálise, estudos clínicos randomizados fase III, estudo coorte (prospectivo ou retrospectivo), que avaliassem o efeito do riociguate em comparação ao placebo no tratamento de pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram encontrados dois estudos primários (CHEST-1 e CHEST-2). CHEST-1 é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase III de 16 semanas de acompanhamento. A dose do riociguate foi ajustada nesse estudo, sendo iniciada com 1 mg três vezes ao dia até no máximo 2,5 mg três vezes ao dia por 16 semanas de tratamento. Após as 16 semanas de acompanhamento, os pacientes que receberam riociguate tiveram um aumento significativo da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, uma diminuição significativa da resistência vascular pulmonar, e uma melhora significativa dos níveis de NT-proBNP (fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B) e da classe funcional definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS); além de terem poucos eventos adversos graves. Uma análise exploratória do estudo CHEST-1 mostrou que o riociguate aumentou a proporção de pacientes que alcançaram critérios clínicos que definem uma resposta positiva ao tratamento e também melhorou os efeitos hemodinâmicos. CHEST-2 é um estudo multicêntrico, aberto, braço único, fase III que incluiu os pacientes do estudo CHEST-1 que não tinham eventos adversos sérios relacionados à droga do estudo. O estudo foi composto por 8 semanas de fase duplo-cega para o ajuste de dose seguida de uma fase aberta que foi realizada até o riociguate ter sido aprovado para seu uso comercial. Os pacientes que receberam riociguate no CHEST-1 continuaram no CHEST-2 recebendo a mesma dose do riociguate, já os que recebiam placebo no CHEST-1 iniciaram no CHEST-2 recebendo 1 mg três vezes ao dia com a dose máxima ajustada até 2,5 mg três vezes ao dia de acordo com a pressão arterial sistólica e sintomas de hipotensão. Em um ano de acompanhamento, foi sustentada a resposta na distância percorrida em 6 minutos, no nível de NT-proBNP, na classe funcional, no escore de dispneia, na qualidade de vida, além de um perfil de risco-benefício favorável a longo prazo. A extensão do estudo fase II demonstrou sobrevida de 81% em 6 anos e o Estudo de Acesso Expandido demonstrou segurança na transição de outras medicações específicas para hipertensão arterial pulmonar para riociguate em pacientes com HPTEC inoperável e persistente/recorrente.

**Recomendações:** A recomendação é a favor do riociguate como tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente por ser um medicamento capaz de melhorar a resposta na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, no nível de NT-proBNP, na classe funcional, no escore de dispneia, na qualidade de vida, além de um perfil de risco-benefício favorável a longo prazo.

**Custo-efetividade:** Com base na adaptação do modelo fornecido pelo time global para a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), riociguate apresenta uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida ganhos (LYG) no valor de R\$ 457.590,35, e uma RCEI por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) de R\$ 303.985,08. Os resultados da análise sugerem que o riociguate pode ser usado como terapia de primeira linha para tratar pacientes com HPTEC inoperáveis ou com HPTEC persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, visto que fornece benefícios muito claros em termos de LYG (aumento de 1,81) e QALY (aumento de 2,73) em relação aos melhores cuidados de saúde.

**Impacto orçamentário:** Por se tratar de uma doença rara de difícil diagnóstico, foi conduzida uma análise baseada na realidade brasileira (cenário proposto), considerando uma taxa de diagnóstico crescente e difusão progressiva da droga no mercado em que o impacto da incorporação do riociguate será de R\$ 26,3 milhões no primeiro ano de incorporação, e R\$ 154,1 milhões em 2024. Vale ressaltar que, no cenário base, que englobaria o número total de pacientes de HPTEC estimados para o Brasil, ou seja, consideraria que 100% dos pacientes teriam acesso ao diagnóstico e tratamento (cenário incompatível com a realidade do Brasil), o impacto orçamentário incremental da adição do riociguate seria de R\$ 131,9 milhões em 2020, e de R\$ 640,9 milhões em 2024. Adicionalmente, análises de sensibilidade foram feitas tanto para o **cenário proposto** quanto para o cenário base para mitigar os parâmetros que teriam maior influência no resultado do impacto orçamentário.

## Sumário

Lista de tabelas.....	12
Lista de figuras .....	14
Glossário.....	15
1. Introdução .....	17
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença.....	17
1.2. Aspectos epidemiológicos da doença.....	25
1.3. Profilaxia e tratamentos recomendados .....	27
1.3.1. Tratamentos para HPTEC atualmente disponíveis no SUS.....	30
1.3.2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HAP vigente .....	32
1.4. Descrição da tecnologia .....	33
2. Parecer técnico científico.....	35
2.1. Contexto .....	35
2.1.1. Objetivo .....	35
2.1.2. Justificativa.....	35
2.2. Bases de dados consultadas com estratégia de busca.....	36
2.3. Seleção dos estudos .....	36
2.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados .....	37
2.5. Caracterização dos estudos selecionados .....	39
2.6. Avaliação crítica dos estudos selecionados .....	39
2.7. Síntese dos resultados .....	40
2.8. Qualidade da evidência .....	55
2.9. Resultado das avaliações de agências internacionais .....	57
2.10. Considerações finais .....	58
3. Custo-efetividade .....	59
3.1. Métodos.....	59
3.1.1. População em estudo e subgrupos .....	60
3.1.2. Contexto e local.....	60
3.1.3. Perspectiva da análise .....	61
3.1.4. Alternativas comparadas .....	61
3.1.5. Horizonte temporal .....	61
3.1.6. Taxa de desconto.....	62
3.1.7. Desfechos de saúde utilizado para o modelo .....	62

3.1.8. Medidas de efetividade.....	62
3.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades) .....	70
3.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos .....	71
3.1.11. Método de modelagem.....	77
3.1.12. Pressupostos do modelo .....	79
3.1.13. Métodos analíticos de apoio .....	83
3.2. Resultados.....	86
3.2.2. Sensibilidade determinística.....	86
3.2.3. Sensibilidade probabilística .....	88
3.3. Considerações finais.....	90
4. Impacto orçamentário.....	91
4.1. Métodos .....	91
4.1.1. Definição da população.....	91
4.1.1. Mortalidade e estados de saúde.....	98
4.1.2. Tecnologias consideradas.....	99
4.1.3. Descrição dos tratamentos .....	100
4.1.4. Perspectiva da análise .....	100
4.1.5. Horizonte temporal da análise .....	101
4.1.6. Custos.....	101
4.2. Resultados.....	105
4.3. Análise de sensibilidade univariada .....	106
4.4. Limitações da análise e considerações finais.....	110
5. Conclusão.....	112
Anexo A: <i>EVM-12468_CTEPH Full Technical Report_11Dec2015</i> .....	114
Anexo B: Mathematical Formulae for Parametric Fittings.....	115
Anexo C: Riociguat long term extrapolation for transitions in WHO Functional Class for patients from CHEST I/II – Technical details to fitted models .....	116
Anexo D.....	117
Anexo E: Bula riociguat (Adempas®).....	119
Referências.....	149

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Classes funcionais da OMS para hipertensão pulmonar .....	23
Tabela 2. Prevalência de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) em pacientes após embolia pulmonar aguda e incidência estimada de HPTEC na população em geral.....	26
Tabela 3. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS. 30	
Tabela 4. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS por hospital .....	30
Tabela 5. Centros de referência em HAP.....	31
Tabela 6. Estratégia de busca .....	36
Tabela 7. Formulário de Avaliação de Qualidade- Estudo clínico randomizado .....	37
Tabela 8. Descrição e resumo dos resultados dos estudos incluídos .....	40
Tabela 9. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos pela ferramenta SIGN.....	55
Tabela 10. Características de Linha de Base dos Pacientes .....	60
Tabela 11. Mortalidade por dados de CF a partir de CHEST-2.....	63
Tabela 12. Taxas de descontinuação de tratamento de CHEST-1 e CHEST-2.....	63
Tabela 13. Probabilidade de eventos adversos a cada 16 semanas utilizadas no modelo de custo efetividade.....	65
Tabela 14. Justificativa da Distribuição Paramétrica de melhor ajuste para transições de CF de CHEST-1 e CHEST-2.....	69
Tabela 15. Utilidades Relatadas em CHEST-1 por CF de Linha de Base (Primeiro Ciclo do Modelo).....	70
Tabela 16. Utilidades Relatadas em CHEST-1 na Última Consulta (Ciclos de Modelo Subsequentes).....	70
Tabela 17. Dosagem do Tratamento e Custo .....	72
Tabela 18. Uso de Recursos de Cuidados de Suporte por CF.....	72
Tabela 19. Custo para Cuidados de Rotina por CF.....	73
Tabela 20. Uso de Recursos Contínuos por paciente por ciclo .....	75
Tabela 21. Custos unitários por paciente por ciclo.....	75
Tabela 22. Custo devido a eventos adversos .....	77
Tabela 23. Descrições de estados de saúde .....	79
Tabela 24. Visão geral das suposições.....	80
Tabela 25. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.....	83

Tabela 26. Resultado do modelo .....	86
Tabela 27. Análise de sensibilidade determinística- QALY - Parâmetros mais influentes do modelo.....	86
Tabela 28. Análise de sensibilidade determinística- LYGs - Parâmetros mais influentes do modelo.....	87
Tabela 29. Estimativa de novos pacientes com HPTEC .....	93
Tabela 30. Estimativa de novos pacientes com HPTEC inoperável ou resiste à cirurgia por ano .....	94
Tabela 31. Taxa de diagnóstico de HPTEC – <b>cenário proposto</b> .....	97
Tabela 32. Difusão progressiva da droga no mercado – <b>cenário proposto</b> .....	97
Tabela 33. Estimativa de população alvo (novos pacientes) após aplicação de taxa de diagnóstico por ano e participação de mercado progressiva do riociguate – <b>cenário proposto</b> .....	97
Tabela 34. Taxas de mortalidade anual por classe funcional .....	98
Tabela 35 - Probabilidade de transição entre os estados de saúde utilizados no impacto orçamentário.....	99
Tabela 36. Frequência de uso das terapias de melhor cuidado de suporte.....	100
Tabela 37. Frequência de uso das terapias no tratamento com riociguate.....	100
Tabela 38. Cálculo de custo de tratamento com riociguate. ....	102
Tabela 39. Custos durante o período de titulação de dose. ....	102
Tabela 40. Custos e frequências de eventos adversos relevantes ao tratamento. ....	102
Tabela 41. Cálculo de custo terapia de suporte. ....	103
Tabela 42. Custo dos cenários base e proposto em 5 anos.....	105
Tabela 43. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano nos cenários base e proposto. ....	105
Tabela 45. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada – cenário base	107
Tabela 46. Resultados da Análise de Sensibilidade univariada – cenário base .....	107
Tabela 47. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada – <b>cenário proposto</b> .....	108
Tabela 48. Resultados da análise de sensibilidade univariada – <b>cenário proposto</b> .....	109

## Lista de figuras

Figura 1 - Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar <sup>2</sup> .....	17
Figura 2 - Fisiopatologia da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crônica .....	19
Figura 3 - Esquema do conceito fisiopatológico da HPTEC .....	20
Figura 4 – Diagnóstico da HPTEC .....	22
Figura 5. Desenvolvimento de HPTEC ao longo do tempo .....	25
Figura 6. Curvas das taxas de sobrevida acumuladas de acordo com a PAP inicial .....	28
Figura 7. Kaplan-Meier de sobrevida durante tratamento com riociguate (Estudo de Extensão do Fase II).....	28
Figura 8. Algoritmo de tratamento para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica ..	29
Figura 9 - Fluxograma PRISMA .....	39
Figura 10. Risco de viés dos estudos CHEST-1 .....	40
Figura 11. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global em dois anos dos pacientes que receberam o riociguate. Adaptado de Simonneau et al. 2016. <sup>86</sup> .....	52
Figura 12. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de piora clínica em dois anos dos pacientes que receberam o riociguate. Adaptado de Simonneau et al. 2016. <sup>86</sup> .....	52
Figura 13. Exemplo de seleção de comparador.....	61
Figura 14. Ajustes estatísticos para dados de transição no Braço Placebo do CHEST-1 usando distribuições paramétricas subjacentes múltiplas ( <i>Multiple Underlying Parametric Distributions</i> ).....	67
Figura 15. Ajustes estatísticos para Dados de Transição no Braço de riociguate de CHEST-1 e CHEST-2 usando Distribuição Paramétrica Log-normal ( <i>Lognormal Parametric Distribution</i> ) .....	68
Figura 16. Transições de Estado de Saúde .....	78
Figura 17. Diagrama tornado com os 10 parâmetros mais influentes no modelo .....	87
Figura 18. Diagrama tornado com os 10 parâmetros mais influentes no modelo- LYG ....	88
Figura 19. Custo efetividade por QALY .....	89
Figura 20. Custo efetividade por LYGs .....	89
Figura 21. Fluxograma para descrição dos cenários analisados no modelo de impacto orçamentário.....	96
Figura 22. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada – cenário base....	108
Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada – <b>cenário proposto</b> .....	110

## **Glossário**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APB	Angioplastia pulmonar por balão
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CE	Custo efetividade por LYG
CF	Classificação Funcional
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CU	Custo efetividade por QALY
EAs	Eventos adversos
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EP	Embolia Pulmonar
ESC/ERS	<i>European Society of Cardiology/ European Respiratory Society</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
dTC6M	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
HP	Hipertensão Pulmonar
HPTEC	Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica
IC	Intervalo de Confiança
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCOR	Instituto do Coração
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KOL	Formadores de opinião – do inglês <i>key opinion leaders</i>
LYG	Anos de vida ganhos - do inglês <i>life years gained</i>
MCDA	Multi-criteria Decision Analysis
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Óxido nítrico
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAPm	Pressão de arteria pulmonar média

PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
PVOD/PCH	Doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade - do inglês <i>quality-adjusted life years</i>
QoL	Qualidade de vida – do inglês <i>quality of life</i>
RCEI	Relação de custo efetividade incremental
RVP	Resistência vascular pulmonar
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TC6M	Teste de caminhada de 6 minutos
TEAP	Tromboendarterectomia pulmonar
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombose Venosa Profunda
TEV	Tromboembolismo venoso
UW	Unidade Wood

## 1. Introdução

### 1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A hipertensão pulmonar (HP) define um grupo de condições clínicas que se apresentam como elevações anormais da pressão na circulação pulmonar. A média populacional da pressão da artéria pulmonar média (PAPm) no repouso é  $14 \pm 3,3$  mmHg e o limite superior da normalidade é 20,6 mmHg. Adicionalmente, a nova definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar (HP), conforme o 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, inclui uma medida de pressão de artéria pulmonar média (PAPm)  $> 20$  mmHg, associada à pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP)  $\leq 15$  mmHg e à resistência vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  unidades Wood (UW) para HP pré-capilar (grupos 1,3,4 e 5); PAPm  $> 20$  mmHg, RVP  $\geq 3$  mmHg e POAP  $> 15$  mmHg para a HP combinada pré-capilar e pós-capilar (grupos 2 e 5); e PAPm  $> 20$  mmHg, POAP  $> 15$  mmHg e RVP  $< 3$  UW para a HP pós-capilar isolada (grupos 2 e 5).<sup>1,2</sup>

O reconhecimento de subgrupos de pacientes que compartilham de características específicas levou ao desenvolvimento de uma classificação para essas doenças. A Figura 1 apresenta a mais recente classificação que agrupa doenças com similaridades em achados patológicos, perfis hemodinâmicos e estratégias de manejo.<sup>1,2</sup>

Figura 1 - Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar<sup>2</sup>

<b>Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)</b>	<b>Grupo 2. Hipertensão Pulmonar causada por Doenças do Coração Esquerdo</b>	<b>Grupo 3. Hipertensão Pulmonar causada por Doenças do Pulmão e/ou Hipóxia</b>	<b>Grupo 4. Hipertensão Pulmonar causada por Obstruções da Artéria Pulmonar</b>	<b>Grupo 5. Hipertensão Pulmonar causada por Mecanismo Multifatorial ou Causas Pouco Claras.</b>
1.1. HAP idiopática 1.2. HAP hereditária 1.3. HAP induzida por drogas e toxinas 1.4. HAP associada a: 1.4.1. Doença do tecido conjuntivo 1.4.2. Infecção pelo HIV 1.4.3. Hipertensão portal 1.4.4. Doença cardíaca congênita 1.4.5. Esquistossomose 1.5. HAP respondedora de longo prazo aos Bloqueadores de canais de cálcio 1.6. HAP com	2.1. HP devido à insuficiência cardíaca com fração de ejeção de VE preservada 2.2. HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida 2.3. Doença cardíaca valvar 2.4. Condições cardiovasculares congênitas/adquiridas que levam à HP pós-capilar	3.1. Doença pulmonar obstrutiva 3.2. Doença pulmonar restritiva 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo 3.4. Hipóxia sem doença pulmonar 3.5. Transtornos pulmonares do desenvolvimento	4.1. HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica 4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar 4.2.1. Sarcoma ou angiossarcoma 4.2.2. Outros tumores malignos Carcinoma renal Carcinoma uterino Tumores de células germinativas do testículo Outros tumores 4.2.3 Tumores não malignos Leiomioma uterino 4.2.4 Arterite sem	5.1 Doenças hematológicas Anemia hemolítica crônica Distúrbios mieloproliferativos 5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos Histiocitose de células de Langerhans Pulmonares Doença de Gaucher Doença de armazenamento de glicogênio Neurofibromatose Sarcoidose 5.3 Outros: Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise

características evidentes do envolvimento venoso/capilar (PVOD/PCH) 1.7. HP persistente do Recém-Nascido	doença do tecido conjuntivo 4.2.5 Estenoses congênicas da artéria pulmonar 4.2.6 Parasitas, hidatidose	Mediastinite fibrosante 5.4 Cardiopatias congênicas complexas
---	--	--

Adaptado de: 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Nice, França, 27 de fevereiro – 1 de março de 2018. FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo. HP: hipertensão pulmonar. HAP: hipertensão arterial pulmonar. Doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomasose capilar pulmonar (PVOD/PCH).

A HP é uma doença debilitante e incapacitante e que pode levar o paciente à morte em um curto período de tempo. Diferentes estudos revelam que pacientes com HP apresentam uma sobrevida de 2,5 a 3 anos.<sup>3,4</sup> As internações destes pacientes são bastante longas e ocorrem em um curto período de intervalo, devido às complicações apresentadas. Assim, a HP pode ser considerada como uma doença de forte impacto socioeconômico.<sup>5</sup>

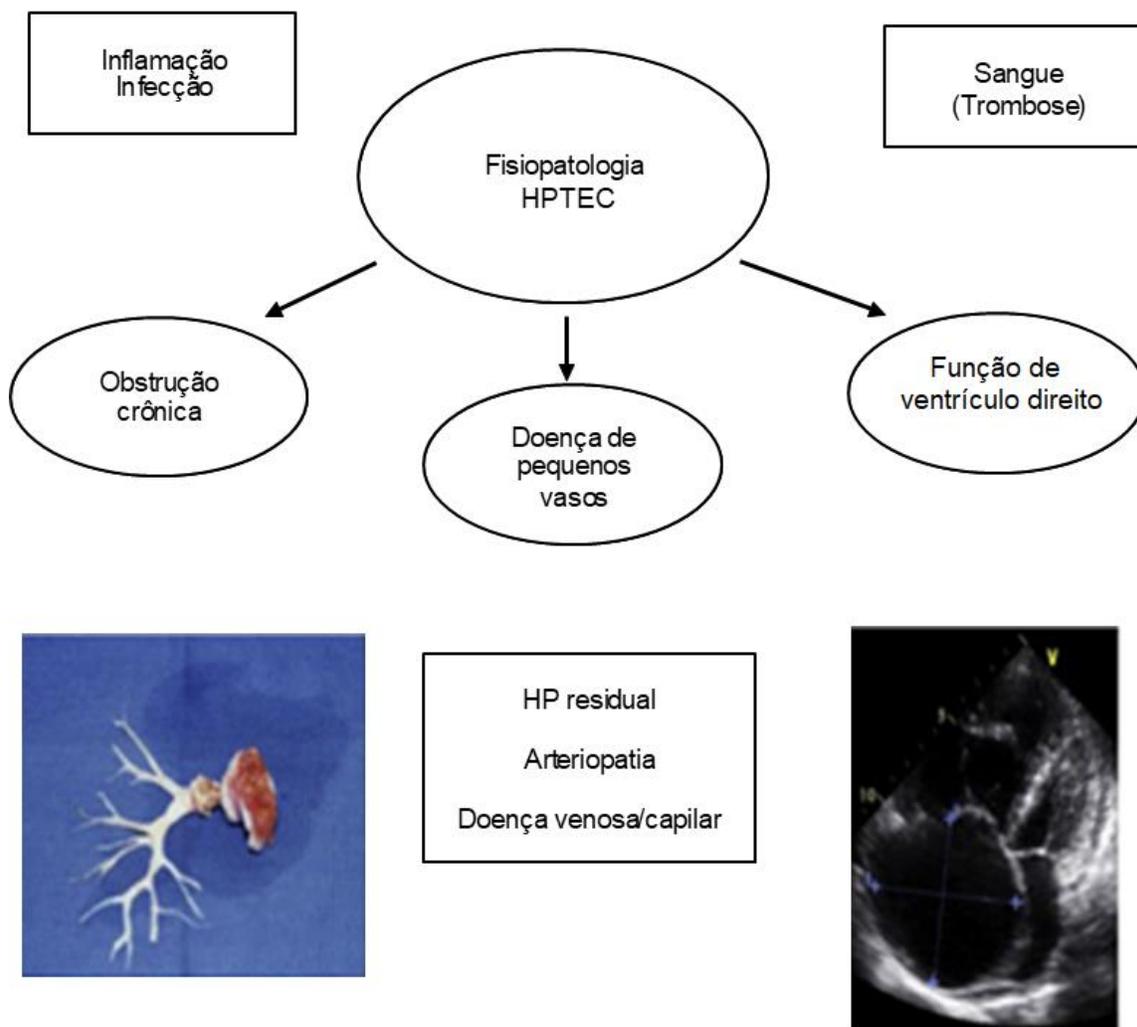
A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma pressão de arterial pulmonar média (PAPm) > 20 mmHg, RVP ≥ 3 UW e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar.<sup>2,6</sup>

A HPTEC é considerada como um grupo único dentro da classificação da doença - **Grupo 4**,<sup>2</sup> distinta dos outros grupos, devido à sua diferença de apresentação clínica e mecanismos únicos de fisiopatologia.<sup>7</sup>

**Além disso, a HPTEC é considerada uma doença vascular pulmonar progressiva e rara, que pode ter um prognóstico ruim se não tratada adequadamente.<sup>8</sup>**

O mecanismo de hipertensão pulmonar na HPTEC é multifatorial: envolve não somente a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares proximais (lobar, segmentares subsegmentares), mas também doença vascular de pequenos vasos, que tem um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença conforme demonstrado na Figura 2.<sup>9</sup>

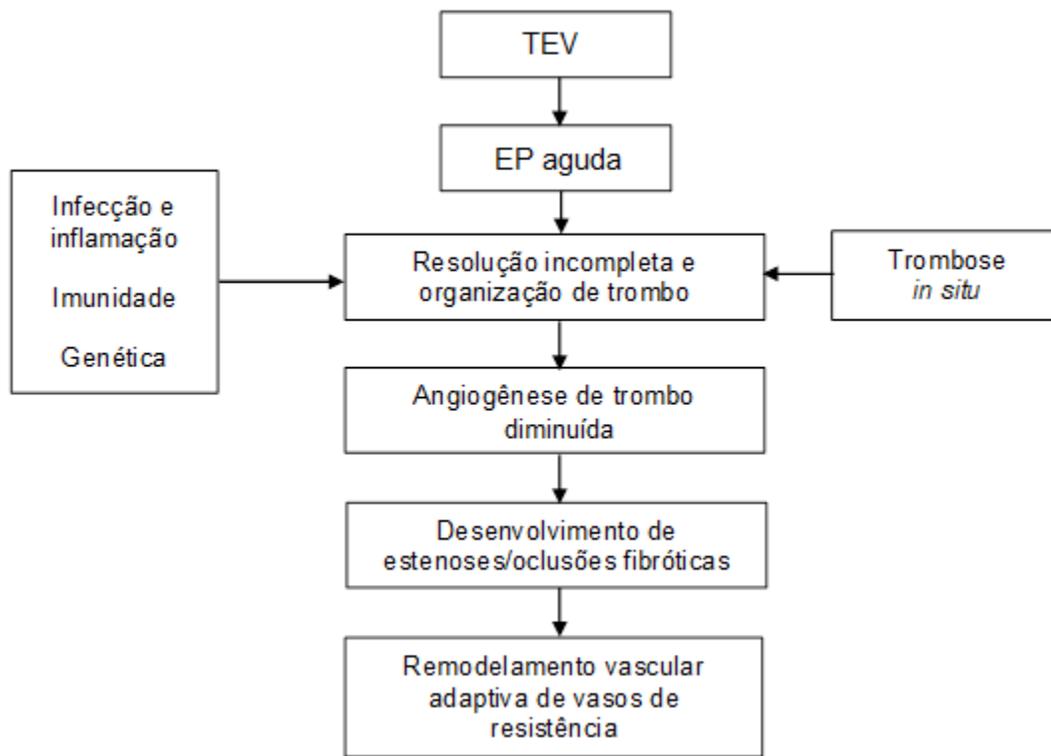
Figura 2 - Fisiopatologia da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crônica



Adaptado de: Kim 2016<sup>9</sup>

Nos últimos anos, importantes observações e esclarecimentos têm sido feitas com relação ao melhor entendimento desta doença. Um registro internacional incluindo 679 pacientes diagnosticados recentemente mostrou que o histórico de EP aguda foi detectado em 74,8% dos pacientes com HPTEC, enquanto um diagnóstico prévio de TVP esteve presente em 56,1% dos pacientes.<sup>10</sup> Com isso, uma das hipóteses que tenta explicar o desenvolvimento da HPTEC está relacionada a uma seqüela do tromboembolismo venoso agudo, modificado pela resolução inadequada do trombo levando a uma oclusão e remodelamento vascular proximal e distal conforme esquematizado na Figura 3.<sup>11</sup>

Figura 3 - Esquema do conceito fisiopatológico da HPTEC



Adaptado de: Lang et al. 2013<sup>11</sup>

TEV: tromboembolismo venoso; EP: embolia pulmonar

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da HPTEC como, por exemplo, as trombofilias e esplenectomia que ocorrem em 31,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente.<sup>10</sup>

Os pacientes com HPTEC apresentam uma prevalência aumentada de trombofilias, como elevação do fator VIII e fator de Von Willebrand, além de síndrome do anticorpo antifosfolípide e anticoagulante lúpico.<sup>12</sup>

Para os pacientes com histórico de EP aguda, alguns fatores podem auxiliar na identificação dos fatores de maior risco para o desenvolvimento da HPTEC, tais como: EP não provocada, hipotireoidismo, início dos sintomas há mais do que 2 semanas do diagnóstico da EP, disfunção do ventrículo direito evidenciada na tomografia computadorizada ou no ecocardiograma transtorácico, ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia.<sup>12</sup> A evolução dessa doença está relacionada com o aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva.

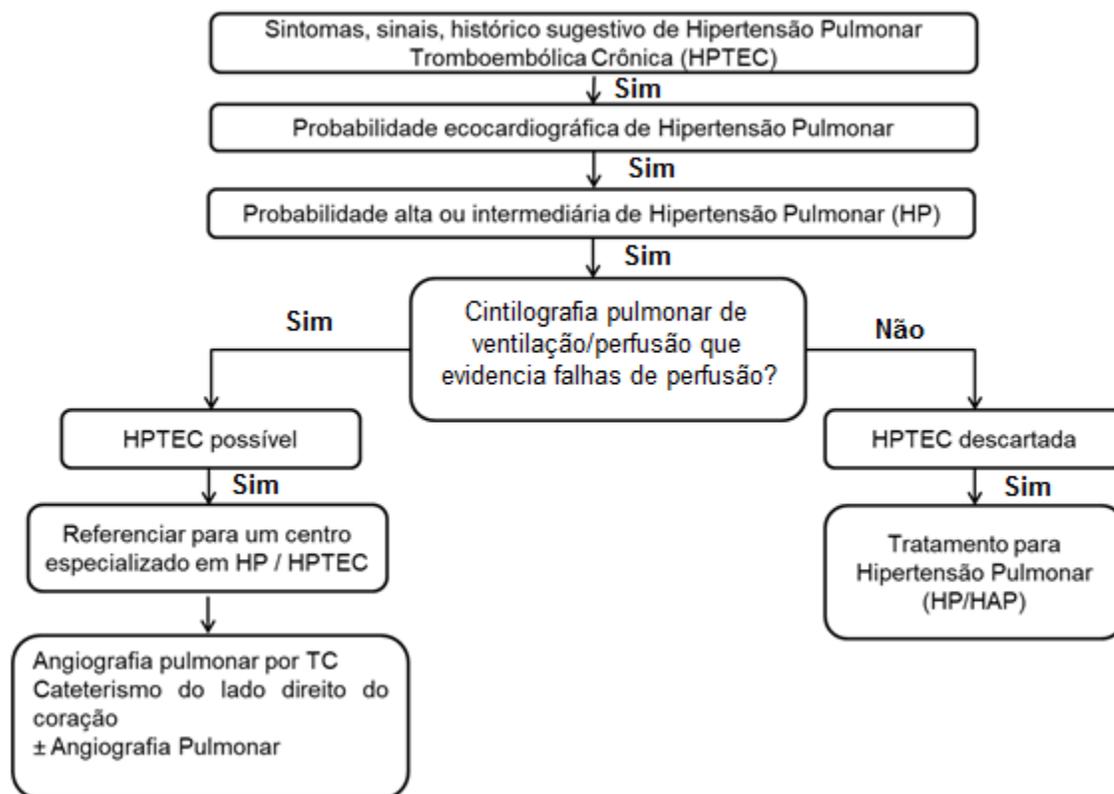
Quanto à apresentação clínica, os pacientes têm sintomas inespecíficos e principalmente relacionados à progressão da disfunção do ventrículo direito. Os sintomas iniciais são tipicamente induzidos pelo esforço como: falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope. Os pacientes podem apresentar também sintomas menos frequentes como: tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício, os quais podem ocorrer no repouso somente nos casos mais avançados. Com a progressão da doença e da insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem apresentar distensão abdominal e edema de tornozelo.<sup>13</sup>

O diagnóstico da HPTEC é demorado, podendo variar de 1,2 a 2,7 anos.<sup>14</sup> A recomendação é que o diagnóstico seja feito com alguns exames, entre eles:<sup>15</sup>

- Ecocardiograma: método inicial que poderá demonstrar a possibilidade de hipertensão pulmonar.
- Cintilografia V/Q (cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão): é o método preferencial para rastreamento da HPTEC em pacientes com HP devido à alta sensibilidade e valor preditivo negativos.
- Cateterismo cardíaco direito: apresenta medidas diretas da PAPm e demais parâmetros objetivos da câmara direita do coração.
- Angiotomografia computadorizada de tórax: detecta sinais de embolia pulmonar crônica, infartos pulmonares, sinais indiretos de distúrbio ventilação-perfusão e a presença dos trombos nas artérias pulmonares.
- Angiografia pulmonar por subtração digital: é o padrão-ouro para a confirmação da presença de doença tromboembólica e avaliação de operabilidade.

Segundo as recomendações das diretrizes europeias, o fluxo de diagnóstico diferencial da HPTEC segue o algoritmo apresentado na Figura 4.<sup>13</sup>

Figura 4 – Diagnóstico da HPTEC



Adaptado de: ESC/ERS 2015.<sup>13</sup>

HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; HP hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TC: tomografia computadorizada.

Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada isolada pode falhar no diagnóstico de HPTEC.

O histórico natural de HPTEC é difícil de determinar, pois muitos pacientes podem apresentar um grande período de tempo pós-tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo sem sintomas visíveis, antes que a HPTEC clinicamente significativa se torne aparente.<sup>16</sup> Isso pode ser devido ao remodelamento progressivo da vasculatura pulmonar desobstruída, estimulado pelo maior fluxo sanguíneo.<sup>16</sup> Dessa forma, HPTEC geralmente é assintomática ou oligossintomática até os estágios avançados da doença. Dispneia em esforço é o sintoma mais comumente reportado de HPTEC em estágio inicial, emergindo em razão de disfunção ventricular direita e/ou “espaço morto” ventilatório significativo a partir da obstrução arterial pulmonar importante crônica, que desvia o fluxo de sangue.<sup>17</sup> Pacientes com HPTEC também podem apresentar desconforto torácico/angina, fadiga, intolerância a exercício, hipoxemia, tontura (em esforço ou ao se inclinar para frente) e síncope.<sup>17, 18</sup> Síncope em HPTEC

geralmente se apresenta nos estágios avançados da doença, e é um preditor de prognóstico insatisfatório.<sup>18</sup> Pacientes com síncope também costumam mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema, ascite e cianose periférica.<sup>17</sup>

Embora um histórico de TEP ou TEV seja um fator de risco para HPTEC, existe uma proporção considerável de pacientes com HPTEC sem histórico confirmado de TEP ou TVP<sup>10,16,19</sup>. As diretrizes recentes reconhecem o potencial para classificação errônea de HPTEC em pacientes sem histórico de TEP ou TVP, e recomenda-se que qualquer paciente com suspeita de HPTEC, mas nenhum histórico de TEP agudo, tenha o histórico médico reavaliado para identificar qualquer possível TEV prévio.<sup>10,18</sup>

A progressão da hipertensão pulmonar pode ser verificada a partir da definição inicial da classe funcional (CF) em que o paciente se encontra, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 1).<sup>20</sup>

Tabela 1 - Classes funcionais da OMS para hipertensão pulmonar.

<b>Classe</b>	<b>Definição</b>
CF I	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sem limitação de atividade física habitual;</li><li>• Atividade física normal não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope</li></ul>
CF II	<ul style="list-style-type: none"><li>• Limitação leve de atividade física;</li><li>• Nenhum desconforto em repouso, mas atividade normal causa aumento da dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope</li></ul>
CF III	<ul style="list-style-type: none"><li>• Limitação marcada de atividade;</li><li>• Sem desconforto em repouso, mas menos atividade física que o normal causa aumento da dispnéia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.</li></ul>
CF IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• Incapaz de realizar atividade física em repouso;</li><li>• Pode ter sinais de falha do VD;</li><li>• Sintomas aumentados por quase qualquer atividade física.</li></ul>

A avaliação clínica é fundamental na avaliação de pacientes com HP, pois fornece informações valiosas para determinar a gravidade, melhoria, deterioração ou estabilidade da doença. Achados relevantes que ocorrem entre as visitas de acompanhamento incluem mudanças na capacidade de exercício, episódios de dor torácica, arritmia, hemoptise ou síncope e alterações nos medicamentos, bem como a adesão aos medicamentos prescritos.<sup>13</sup>

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) é um teste de esforço submáximo reprodutível, seguro e simples que pode ser usado para avaliar a limitação do exercício em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares.<sup>21</sup> Este teste tem as vantagens de ser de baixa tecnologia e fácil de administrar<sup>22</sup>, além de ser validado e reconhecido por autoridades reguladoras.<sup>23</sup> O teste é amplamente utilizado em todos os ensaios da eficácia dos vasodilatadores e para avaliar o prognóstico de pacientes com hipertensão pulmonar, além de que tem sido historicamente o desfecho primário de escolha da maioria dos estudos clínicos em hipertensão pulmonar.<sup>23,24,25,26</sup>

Por conta da dificuldade de um desenho adequado de estudo para doenças raras, a escolha de um desfecho clínico tem sido alvo de diversas discussões de especialistas, até mesmo no recente 6º Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, ainda sem consenso, por questões como reprodutibilidade, comparabilidade entre os estudos, tamanho amostral dos estudos clínicos e tempo de seguimento. Apesar da Força-Tarefa considerar como desfechos úteis as medidas de capacidade para exercício, classe funcional, sintomas de hipertensão pulmonar, hospitalização por piora de hipertensão pulmonar, transplante de pulmão, septostomia por piora de hipertensão pulmonar, morte causada por hipertensão pulmonar e sobrevida global (mortalidade por todas as causas), **na prática clínica diária e para decisões terapêuticas, o teste de caminhada de 6 minutos, a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS), a hemodinâmica pulmonar e biomarcadores relacionados à doença, como o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), levados em conta em conjunto, são de grande relevância para os pacientes e seus médicos especialistas.**<sup>27,28</sup>

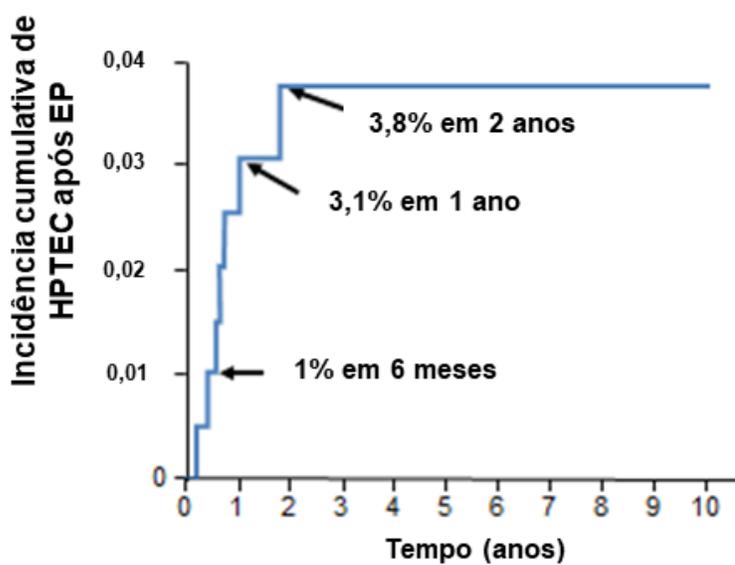
Todos os estudos clínicos até a data (e até mesmo alguns em andamento) que avaliaram terapias medicamentosas em HPTEC<sup>29, 30, 31, 72,73,82</sup> utilizaram como desfecho a variação em relação à linha de base na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (dTC6M) ou na resistência vascular pulmonar em 16 semanas. Ainda, mesmo nos estudos de hipertensão arterial pulmonar (HAP)<sup>32,33,34,35</sup> que avaliaram o tempo até a piora clínica em um desenho dirigido por eventos, as definições deste desfecho ainda são variadas e não há atualmente um padrão de definição de “piora clínica” em Hipertensão Pulmonar.

## 1.2. Aspectos epidemiológicos da doença

A incidência de HPTEC após um episódio de EP permanece incerta. Inicialmente, estimou-se que entre 0,1% a 0,5% dos pacientes com embolia pulmonar são propensos a desenvolver HPTEC.<sup>7</sup>

Com o decorrer dos anos, o conhecimento e os estudos sobre a doença foram avançando, e um marco divisório ocorreu, ao ser publicado em 2004 que 3,8% dos pacientes desenvolvem HPTEC após 2 anos de acompanhamento, sem novos casos incidentes após este período, conforme Figura 5.<sup>36</sup>

Figura 5. Desenvolvimento de HPTEC ao longo do tempo



Adaptado de: Pengo 2004<sup>36</sup>

Em 2016, uma revisão narrativa apresentou estudos sobre a prevalência de HPTEC após um quadro de embolia pulmonar aguda. A Tabela 2 apresenta um resumo destes estudos,<sup>12</sup> que mostra que essa prevalência pode variar entre 0,4 a 9,1%, e ter uma incidência estimada de HPTEC na população geral entre 4 a 91 casos por milhão de habitantes.

Tabela 2. Prevalência de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) em pacientes após embolia pulmonar aguda e incidência estimada de HPTEC na população em geral.

Referência	n	Prevalência (%)	Incidência
Embolia pulmonar aguda <sup>37</sup>			1/10 <sup>3</sup>
Martí, <i>Arch Bronconeumol</i> 2010 <sup>38</sup>	110	9,1	91/10 <sup>6</sup>
Dentali, <i>Thromb Res</i> 2009* <sup>39</sup>	744	8,8	88/10 <sup>6</sup>
Otero, <i>Thromb Res</i> 2011* <sup>40</sup>	744	8,3	83/10 <sup>6</sup>
Ribeiro, <i>Circulation</i> 1999* <sup>41</sup>	78	5	50/10 <sup>6</sup>
Guérin, <i>Thromb Haemost</i> 2014 <sup>42</sup>	146	4,8	48/10 <sup>6</sup>
Sanchez, <i>J Thromb Haemost</i> 2010 <sup>43</sup>	254	4,7	47/10 <sup>6</sup>
Korkmaz, <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2012 <sup>44</sup>	325	4,6	46/10 <sup>6</sup>
Pengo, <i>N Engl J Med</i> 2004 <sup>36</sup>	314	3,8	38/10 <sup>6</sup>
Surie, <i>Thromb Res</i> 2010 <sup>45</sup>	110	2,7	27/10 <sup>6</sup>
Miniati, <i>Medicine</i> 2006 <sup>46</sup>	320	1,3	13/10 <sup>6</sup>
Becattini, <i>Chest</i> 2006 <sup>47</sup>	259	0,8	8/10 <sup>6</sup>
Klok, <i>Haematologica</i> 2010 <sup>48</sup>	877	0,57	6/10 <sup>6</sup>
Poli, <i>J Thromb Thrombolysis</i> 2010 <sup>49</sup>	239	0,4	4/10 <sup>6</sup>
Prevalência média	3,867	3,7	37/10 <sup>6</sup>
Exclusão de estudos ecocardiográficos*	2,954	2,4	24/10 <sup>6</sup>
Assumindo 57% já com CTEPH <sup>42</sup>			10/10 <sup>6</sup>

\*Diagnóstico de CTEPH não confirmado pelo cateterismo cardíaco direito. Adaptado de: Delcroix M e tal. 2016<sup>12</sup>

Mais recentemente, em 2017, uma revisão sistemática com metanálise mostrou que a incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda foi de 3,21% na população que sobreviveu ao evento.<sup>50</sup> **Desta forma, esta é a estimativa que iremos trabalhar nessa discussão.**

No ocidente, estima-se que a incidência de embolia pulmonar na população geral seja de 50 casos por 100.000 pacientes.<sup>51</sup>

A partir dos dados de incidência de embolia pulmonar e dos dados de ocorrência de HPTEC oriundos da metanálise acima descrita, aplicados a população brasileira adulta

(aproximadamente 158 milhões de habitantes, segundo dados do IBGE<sup>52</sup>, podemos estimar que teríamos 2.029 novos pacientes/ano com HPTEC para 2020).

A HPTEC por ser uma doença rara, pode levar, segundo a literatura, em torno de 14 meses para o diagnóstico correto, em razão dos estágios iniciais serem assintomáticos.<sup>10,53</sup> Além disso, a HPTEC tem um impacto significativo na sociedade devido à utilização excessiva do sistema de saúde, terapias de alto custo, baixa produtividade e alta mortalidade.<sup>54</sup>

### **1.3. Profilaxia e tratamentos recomendados**

Não existe profilaxia para HPTEC. Trataremos nesse item apenas os tratamentos recomendados.

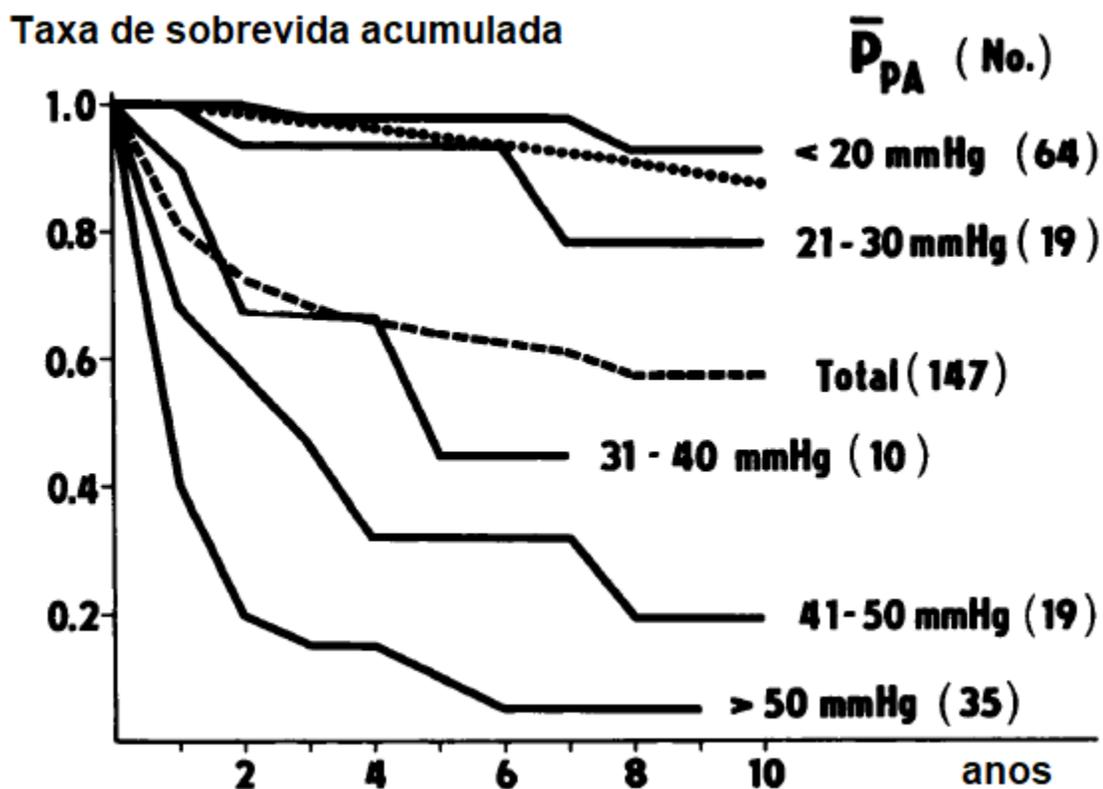
A possibilidade do diagnóstico de HPTEC deve ser sempre considerada na investigação de pacientes com HP, não apenas pela sua alta prevalência e mortalidade, mas principalmente pela possibilidade de cura através da cirurgia.

Para pacientes selecionados, como já mencionado acima, a tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é o tratamento de escolha, oferecendo redução da Hipertensão Pulmonar, aumentando a tolerância ao exercício e melhorando significativamente a qualidade de vida, sendo a única opção curativa disponível para a HPTEC. Não há limite de idade para esse procedimento.<sup>55</sup>

Embora a tromboendarterectomia pulmonar seja o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC, 37% dos casos são considerados como não operáveis;<sup>56</sup> e dos pacientes que realizam a TEAP, 35% podem se tornar pacientes portadores de HPTEC persistente/recorrente após a cirurgia.<sup>57</sup>

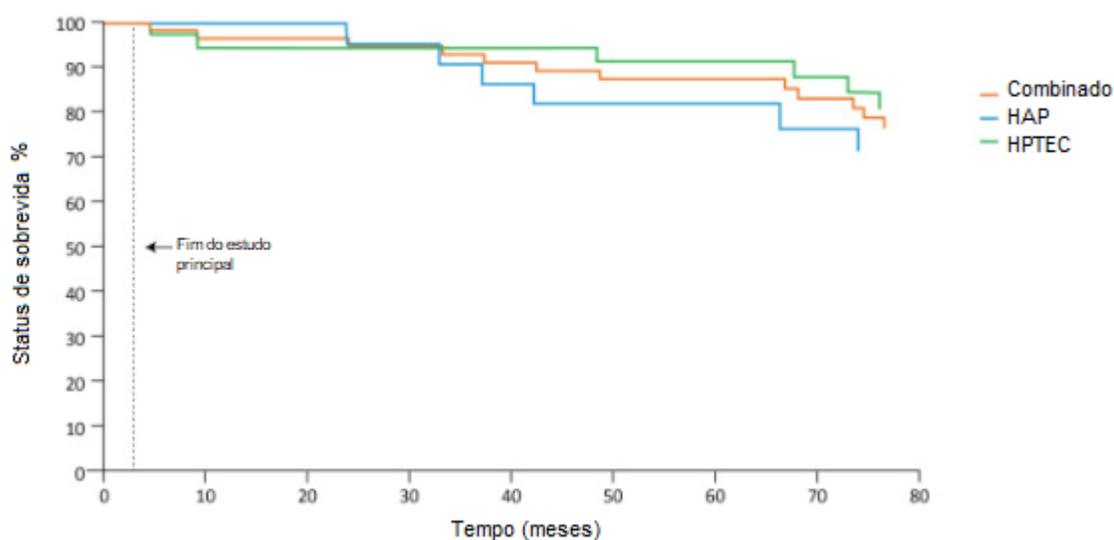
A sobrevida de pacientes antes da introdução de tratamentos medicamentosos era de 12% em 3 anos e 14% em 5 anos em pacientes com HPTEC inoperável e persistente/recorrente com grave disfunção hemodinâmica de linha de base (Figura 6).<sup>4,58</sup> Após a introdução de terapias medicamentosas específicas, como o riociguate, segundo as publicações mais recentes, verificou-se uma sobrevida de 91% em 3 anos e 81% em 6 anos<sup>80</sup>, como mostra a Figura 7.

Figura 6. Curvas das taxas de sobrevida acumuladas de acordo com a PAP inicial



Adaptado de Riedel et al. 1982.<sup>4</sup>

Figura 7. Kaplan-Meier de sobrevida durante tratamento com riociguate (Estudo de Extensão do Fase II)

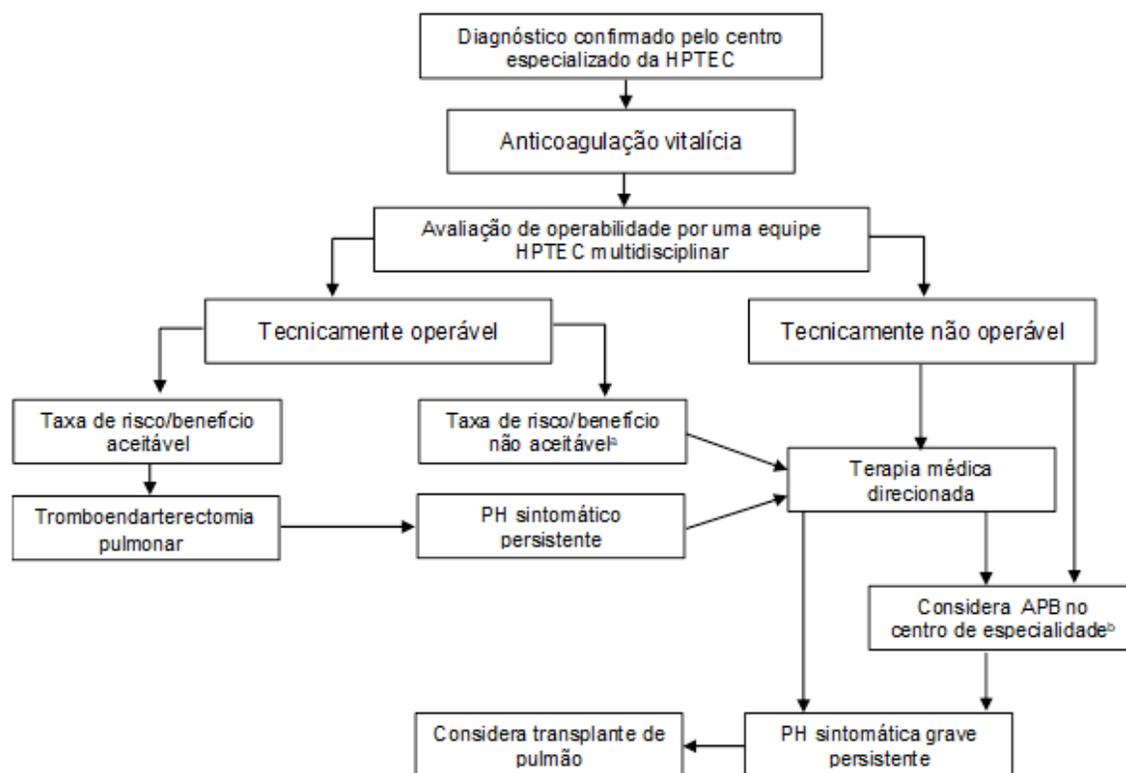


Adaptado de Halank et al. 2017.<sup>80</sup>

O procedimento cirúrgico é complexo, mas tem um princípio muito simples: remoção do material tromboembólico obstrutivo das artérias pulmonares com o objetivo de reduzir a RVP, aliviar a HP e melhorar a disfunção do ventrículo direito.<sup>59</sup>

Segundo a diretriz europeia ESC/ERS<sup>13</sup>, para o tratamento da HPTEC deve-se seguir um algoritmo, em que a avaliação de operabilidade se dá por um time multidisciplinar de especialistas no tratamento da HPTEC, justamente pela possibilidade de cura e pela complexidade do procedimento cirúrgico. Caso o paciente seja avaliado como não operável ou com risco/benefício não aceitável, o paciente é candidato ao tratamento clínico, da mesma forma que pacientes que já realizaram a cirurgia e permaneceram com HP residual após o procedimento (Figura 8).

Figura 8. Algoritmo de tratamento para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica



Adaptado de: ESC/ERS 2015<sup>13</sup>

APB: angioplastia pulmonar por balão; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; HP: hipertensão pulmonar.

<sup>a</sup> Os pacientes tecnicamente operáveis com taxa de risco/benefício não aceitável podem ser considerados também para APB.

<sup>b</sup> Em alguns centros, a terapia médica e o APB são iniciados simultaneamente.

Para os pacientes que são considerados inoperáveis e persistentes/recorrentes após a TEAP, o tratamento com drogas específicas para HPTEC pode ser recomendado.<sup>13</sup>

### 1.3.1. Tratamentos para HPTEC atualmente disponíveis no SUS

A tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é um procedimento disponível no SUS. A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião. Através da consulta ao sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS), foi possível verificar o registro deste procedimento no SUS - 0412050153 Tromboendarterectomia pulmonar<sup>60</sup> (Tabela 3).

Tabela 3. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS

	2012	2013	2014	2015	2016
Procedimentos reembolsados	22	34	25	36	42
Valor médio de reembolso federal (R\$)	7.834,45	9.023,61	9.089,76	12.246,68	8.720,58

Avaliando os números de 2016, quase metade dos procedimentos aconteceram no Instituto do Coração (INCOR) em São Paulo, estado onde a grande maioria dos procedimentos foi realizada <sup>61</sup> (Tabela 4).

Tabela 4. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS por hospital

Região	UF	Hospital	Procedimentos 2016
Norte	AM	2012022 Unidade Hospitalar de Barreirinha	1
Sudeste	MG	0027049 Hospital das Clínicas da UFMG	1
Sudeste	MG	2200422 Hospital Madre Teresa	2
Nordeste	PE	0000396 Hospital das Clínicas	1
Nordeste	PE	0000434 IMIP	2
Sul	PR	0013633 Hospital Angelina Caron	1
Sul	PR	0013846 Hospital do Rocio	1
Sudeste	SP	2071568 Instituto do Coração INCOR	22
Sudeste	SP	2077485 Hospital São Paulo	9
Sudeste	SP	2080575 Beneficência Portuguesa	1

Sudeste	SP	2688573 Hospital Vila Nova Cachoeirinha	1
<b>TOTAL</b>			<b>42</b>

Independentemente da realização ou não deste procedimento, um total de 34 centros de referência no tratamento de HP foram localizados em pesquisa baseada na web,<sup>62,63</sup> sendo quase a metade deles estabelecidos na região Sudeste do Brasil. Não foi localizado no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) nenhum tipo específico de habilitação ou estabelecimento destinado ao atendimento específico de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. A Tabela 5 apresenta a lista destes centros.

Tabela 5. Centros de referência em HAP

<b>Instituição</b>	<b>Cidade</b>	<b>Estado</b>
Hospital Universitário de Sergipe	Aracajú	SE
Hospital Universitário João de Barros Barreto	Belém	PA
Santa Casa de Belo Horizonte	Belo Horizonte	MG
Hospital das Clínicas da UFMG	Belo Horizonte	MG
Hospital Júlia Kubitschek	Belo Horizonte	MG
Hospital Madre Teresa	Belo Horizonte	MG
Hospital Santa Isabel	Blumenau	SC
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	Botucatu	SP
Hospital de Clínicas da Unicamp	Campinas	SP
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian	Campo Grande	MS
Hospital Universitário Júlio Müller (UFMT)	Cuiabá	MT
Hospital das Clínicas UFPR	Curitiba	PR
Hospital Universitário de Brasília	Distrito Federal	DF
Hospital regional asa norte (HRAN)	Distrito Federal	DF
Hospital Regional de São José	Florianópolis	SC
Hospital Universitário de Florianópolis	Florianópolis	SC
Hospital de Messejana	Fortaleza	CE
Hospital das Clínicas - UFG	Goiânia	GO
Hospital Universitario Lauro Wanderley	João Pessoa	PB
Hospital Regional de Joinville – Hans Dieter Schmidt	Joinville	SC
Santa Casa de Misericórdia de Maceió	Maceió	AL
Hospital Universitário Getúlio Vargas	Manaus	AM
Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL	Natal	RN
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	Porto Alegre	RS

PUCRS	Porto Alegre	RS
Hospital das Clínicas de Porto Alegre - UFRGS	Porto Alegre	RS
Hospital Universitário de Santa Maria	Santa Maria	RS
PROCAPE	Recife	PE
Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)	Recife	PE
Hospital Otávio Freitas	Recife	PE
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	Ribeirão Preto	SP
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- UFRJ	Rio de Janeiro	RJ
Policlínica Piquet Carneiro	Rio de Janeiro	RJ
Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ	Rio de Janeiro	RJ
Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)	Salvador	BA
Santa Casa de Salvador	Salvador	BA
Fundação Universidade Federal do Maranhão	São Luis	MA
Hospital de Base de São José do Rio Preto	São José do Rio Preto	SP
Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP	São Paulo	SP
Hospital Servidor Público Estadual - SP	São Paulo	SP
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	São Paulo	SP
Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP)	São Paulo	SP

### 1.3.2. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HAP vigente

Apesar do quadro clínico e epidemiológico exposto, o atual PCDT para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar<sup>61</sup>, que data de 2014, contempla apenas um dos grupos de HP, com foco e critério de inclusão para tratamento somente dos pacientes classificados como Grupo 1 (conforme descrito na Figura 1) de HP. No momento de elaboração de tal PCDT, não havia no Brasil nenhuma terapêutica específica medicamentosa aprovada para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.

**Dessa forma, o PCDT autoriza a dispensação de medicamentos apenas para os pacientes do grupo 1, sendo os demais grupos, como os pacientes com HPTEC (Grupo 4), não contemplados para realização de tratamento medicamentoso pelo SUS, sendo inclusive, critério de exclusão nesse PCDT vigente.<sup>61</sup>**

Por outro lado, quando avaliamos as drogas disponíveis nesse PCDT para o tratamento de HAP e que **não apresentam indicação em bula para HPTEC**, em relação à eficácia das mesmas em HPTEC, as evidências encontradas em literatura são de estudos observacionais não controlados, todos com amostra pequena de pacientes, baixo nível de evidência<sup>64,65,66,67,68,69,70,71</sup> e resultados não sustentados por estudos clínicos de fase 3.<sup>72,73,74</sup>

Desta forma, estas terapias não devem ser consideradas como comparadores clínicos na análise deste documento.

Com isso, o primeiro medicamento que apresentou eficácia demonstrada no tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia através de resultados positivos em estudo clínico randomizado foi o riociguate.<sup>82</sup>

#### 1.4. Descrição da tecnologia

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** riociguate

**Nome comercial no Brasil e no país de origem:** Adempas<sup>®</sup>

**Fabricante:** Bayer Pharma AG (Leverkusen, Alemanha).

**Indicação:** O riociguate é um medicamento indicado para o tratamento de HPTEC, Grupo 4, para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico.<sup>75</sup>

**Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos:** O riociguate 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 riociguate 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 riociguate restaura a via NO GCs GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.<sup>75</sup>

**Apresentação:** Adempas<sup>®</sup> é apresentando na forma de comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos revestidos.<sup>75</sup>

**Forma de administração, posologia:** riociguate está disponível em comprimidos, para ser tomado três vezes ao dia; a cada 6 a 8 horas, com ou sem alimentos, disponíveis nas

concentrações de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg. A dose inicial recomendada é de 1,0 mg, três vezes ao dia, por 2 semanas.<sup>75</sup>

A dose deve ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo 2,5 mg, três vezes ao dia (a dose máxima diária é de 7,5 mg), de acordo com a medida da pressão arterial sistólica e com a sintomatologia de hipotensão.<sup>75</sup>

Esse processo de titulação da dose a cada duas semanas é necessário para a adequação do sistema cardiovascular (arterial e venoso) e pulmonar à vasodilatação provocada pelo riociguat, reduzindo a incidência de eventos adversos, tais como a hipotensão, que poderia provocar interrupção do tratamento.<sup>75</sup>

Tecnologia	<b>Preço proposto</b> com 17% de ICMS e PIS/COFINS 12%	PMVG 17% (Lista CMED Abril 2019)	Desconto proposto (em relação ao PMVG 17%)
<b>Adempas® (preço por comprimido)</b>	<b>R\$ 100,35</b>	R\$ 149,78	<b>33%</b>
<b>Adempas® (caixa 42 comprimidos)</b>	<b>R\$ 4.214,70</b>	R\$ 6.290,65	

O riociguat é o primeiro medicamento da classe dos estimulantes da guanilato ciclase solúvel (GCs) e recebeu a primeira aprovação global no Canadá (set/2013) para pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após cirurgia, com classe funcional da OMS II e III, seguida da aprovação no Estados Unidos (out/2013).<sup>76</sup> No Brasil, foi aprovado em outubro 2015, com registro MS 1.7056.0107.<sup>75</sup>

Os estudos *in vitro* de riociguat demonstraram duplo mecanismo de ação, envolvendo a sensibilização da GCs mesmo em baixos níveis de óxido nítrico e a estimulação direta da GCs, que leva a um aumento dos níveis da GMPc de forma independente da presença de óxido nítrico.<sup>77</sup>

Em um estudo de fase 1, com voluntários adultos saudáveis, o riociguat demonstrou que após dose única nas doses de 1–5 mg, a média de frequência cardíaca após um minuto (um indicador de efeito vasodilatador) aumentou de forma significativa ( $p < 0,01$ ), de maneira dose-dependente quando comparado com o placebo. Ocorreu também uma significativa redução ( $p < 0,05$ ) em relação ao placebo da pressão arterial média e da pressão arterial diastólica.<sup>78</sup>

Em um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, onde os pacientes com HPTEC recebiam riociguat nas doses de 1–2,5 mg, três vezes ao dia, o riociguat demonstrou que a droga foi bem tolerada, sendo que o evento adverso hipotensão assintomática foi resolvido na maioria dos pacientes sem necessidade de redução de dose. Os eventos adversos mais frequentes foram dispepsia, cefaleia e hipotensão, mas a descontinuação do estudo por eventos adversos ocorreu em apenas 4% dos pacientes. Com isso, o riociguat demonstrou apresentar perfil de segurança favorável, melhora na capacidade do exercício e melhora nos parâmetros hemodinâmicos.<sup>79</sup>

Recentemente, dados de três anos de seguimento dessa população mostram que a sobrevivência dos pacientes com HPTEC que receberam riociguat foi 91%, com nenhum outro evento adverso importante.<sup>80</sup>

## **2. Parecer técnico científico**

### **2.1. Contexto**

#### **2.1.1. Objetivo**

Avaliar eficácia e segurança do riociguat para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em adultos, segundo a pergunta de pesquisa a seguir, baseada no acrônimo PICO:

P = pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente

I = riociguat

C = placebo

O = eficácia e segurança

O riociguat é seguro e eficaz em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente em relação ao tratamento atual no SUS?

#### **2.1.2. Justificativa**

Propomos por meio deste documento a avaliação do riociguat, medicamento órfão, isto é, destinado ao tratamento de uma doença rara, cuja única indicação registrada em bula é o tratamento de pacientes com HPTEC, grupo de hipertensão pulmonar.

## 2.2. Bases de dados consultadas com estratégia de busca

Realizamos uma busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 09/10/2018, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na Tabela 6. Desde então, não houve novas publicações dentro deste contexto.

Tabela 6. Estratégia de busca

Base de dados	Chave de busca	Quantidade de estudos encontrados
Pubmed	("Riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "adempas"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	43
	'riociguat'/exp AND 'systematic review'/exp	25
Embase	'riociguat'/exp AND 'meta analysis'/exp	25
	'riociguat'/exp AND 'randomized controlled trial'/exp	33
	'riociguat'/exp AND 'clinical trial (topic)'/exp	227
Cochrane Library	riociguat AND pulmonary hypertension	125
Clinical trials	riociguat AND pulmonary hypertension	33
Lilacs	riociguat	2
	<b>Total</b>	<b>513</b>

## 2.3. Seleção dos estudos

### *Crítérios de Inclusão*

- Desenho: revisão sistemática, metanálise, network metanálise, estudos clínicos randomizados fase III, estudo coorte (prospectivo ou retrospectivo);

- População: pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente

- Intervenção: riociguat

- Comparador: placebo

- Desfechos: Mudança na distância percorrida em 6 minutos; Mudança na resistência vascular pulmonar ( $\text{dyn.s.cm}^{-5}$ ); Mudança no NT-proBNP; Mudança na classe funcional da OMS; Mudança no escore de dispneia Borg; Mudança no escore EQ-5D; Mudança no escore LPH; Eventos adversos graves mais comuns

- Idiomas: não restringimos pelo idioma

### *Critérios de Exclusão*

- Não foram incluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais.

## **2.4. Avaliação crítica dos estudos selecionados**

Apresentamos a qualidade da evidência pela ferramenta SIGN que é a recomendada na diretriz metodológica do Ministério da Saúde para a elaboração de Parecer Técnico-Científico<sup>81</sup> (Tabela 7).

Tabela 7. Formulário de Avaliação de Qualidade- Estudo clínico randomizado

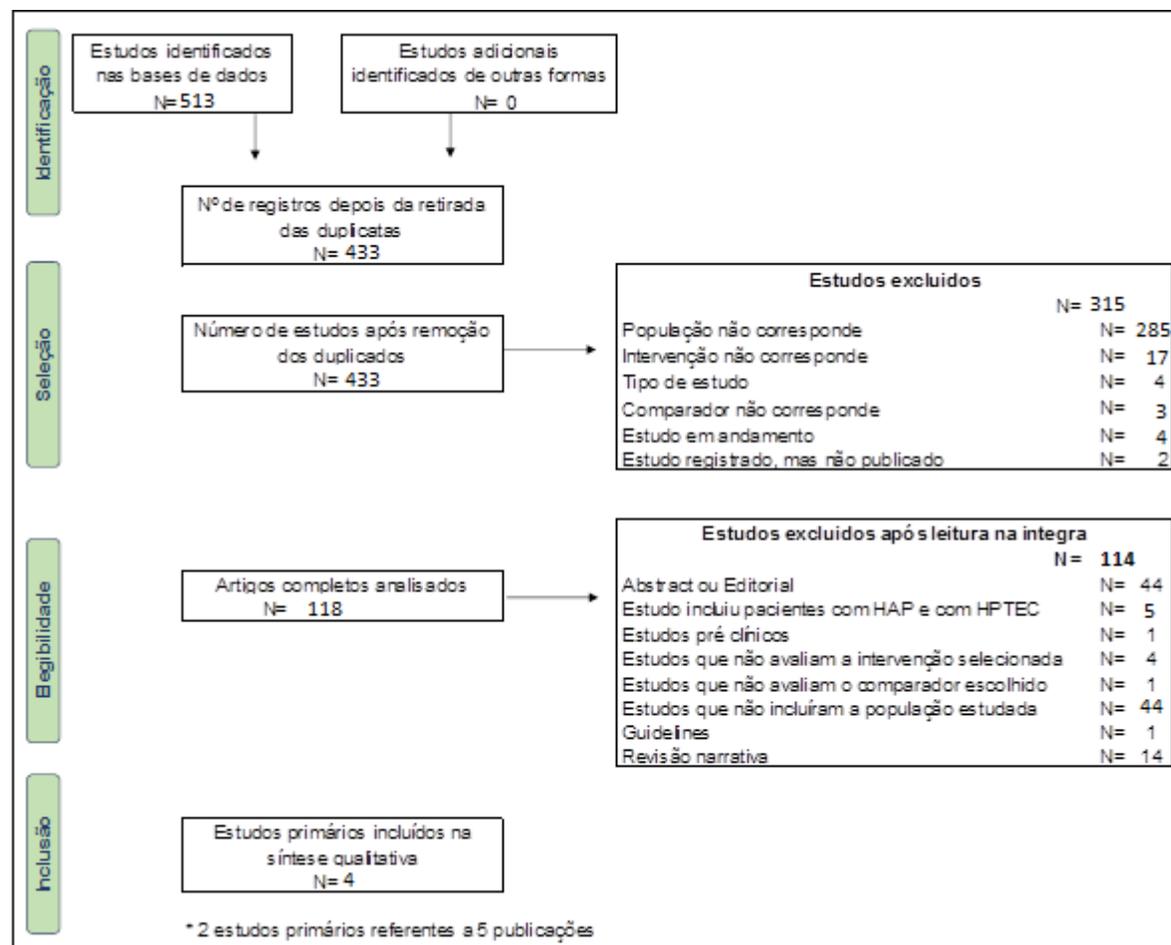
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>3. Houve sigilo da alocação?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto

<b>semelhantes (características basais) no início do estudo?</b>	<input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b>	
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT)</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	<input type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável

## 2.5. Caracterização dos estudos selecionados

Foram encontrados 513 estudos, dos quais 80 eram duplicados. Assim, foram excluídos 315 estudos na avaliação do título e abstract e 118 estudos foram avaliados na íntegra. Após a avaliação na íntegra, excluímos 114 estudos e incluímos 4 estudos, dos quais 2 estão relacionados a 5 publicações (CHEST-1 e CHEST-2). (Figura 9).

Figura 9 - Fluxograma PRISMA



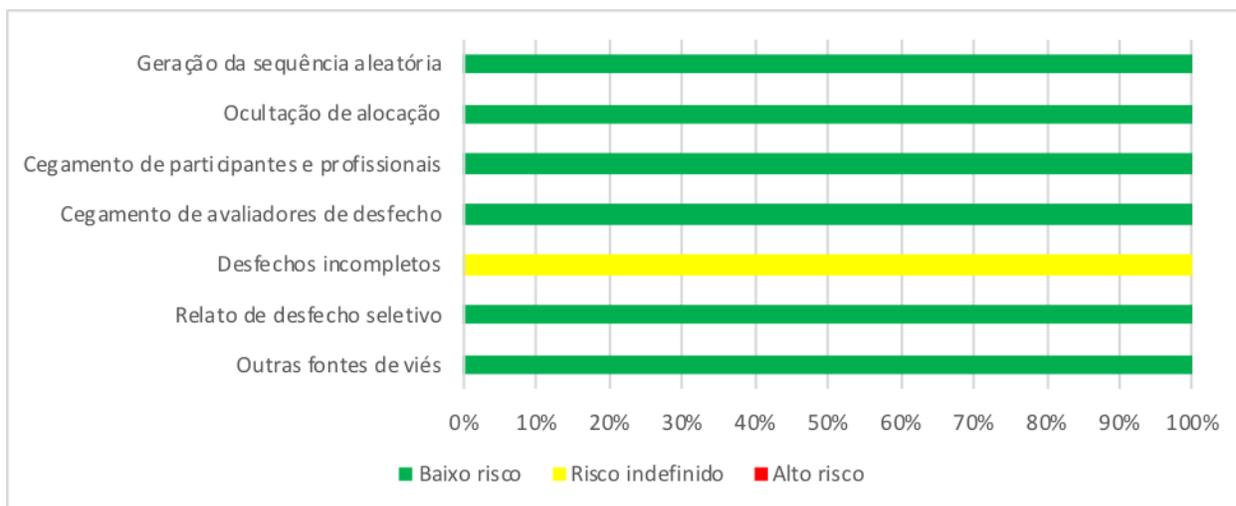
## 2.6. Avaliação crítica dos estudos selecionados

Produzimos um gráfico reportando o risco de viés para o estudo randomizado controlado incluído (CHEST-1). Não realizamos essa análise para o CHEST-2, por este ser um estudo de extensão (Figura 10). O estudo CHEST-1 é de alta qualidade metodológica, avaliada segundo os critérios da Cochrane Library.

O CHEST-1 foi considerado de boa qualidade metodológica. O desfecho substituto primário mensurado e o tempo de seguimento são aprovados por entidades regulatórias e

comuns a todos os estudos clínicos randomizados duplo-cego em HPTEC inoperável e persistente/recorrente.<sup>72,73,82</sup> Além dos estudos CHEST-1 e CHEST-2, foram incluídos dois outros com um nível de evidência menor, com ênfase em avaliação de segurança.

Figura 10. Risco de viés dos estudos CHEST-1



## 2.7. Síntese dos resultados

Foram encontradas três publicações relacionadas CHEST-1, duas publicações do CHEST-2 além dos estudos de Acesso expandido e Extensão de Fase II. A descrição dos estudos incluídos com o resumo dos seus resultados está apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Descrição e resumo dos resultados dos estudos incluídos

Estudo	Tipo de estudo/ População estudada (n)	Desfechos	Resultados
Ghofrani 2013 <sup>82</sup> CHEST-1 (1B)	Estudo randomizado controlado duplo cego fase III	Mudança na distância percorrida em 6 minutos (metros)	<b>Placebo</b> -6±84 <b>riociguate</b> 39±79 <b>Diferença das médias (DM) dos mínimos quadrados</b> 46 (25 a 67) <b>P</b> <0,001
	261 pacientes (88 pacientes no grupo placebo e 173 pacientes no grupo riociguate)	Mudança na resistência vascular pulmonar	<b>Placebo</b> 23±274 <b>riociguate</b> -226±248
	Seguimento: 16 semanas		

	(dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	<b>DM dos mínimos quadrados</b> -246 (-303 a -190) <b>P &lt;0,001</b>
Mudança no NT-proBNP (pg/mL)		<b>Placebo</b> 76±1447 <b>riociguat</b> -291±1717 <b>DM dos mínimos quadrados</b> -444 (-843 to -45) <b>P &lt;0,001</b>
Mudança na classe funcional OMS		<b>Placebo</b> 15% diminuiu a classe, 78% permaneceu na mesma, 7% aumentou a classe <b>riociguat</b> 33% diminuiu a classe, 62% permaneceu na mesma, 5% aumentou a classe <b>DM dos mínimos quadrados-</b> <b>P= 0,003</b>
Mudança no escore de dispneia Borg		<b>Placebo</b> 0,2±2,4 <b>riociguat</b> -0,8±2 <b>DM dos mínimos quadrados-</b> <b>P= 0,004</b>
Mudança no escore EQ-5D		<b>Placebo</b> -0,08±0,34 <b>riociguat</b> 0.06±0.28 <b>DM dos mínimos quadrados</b> 0,13 (0,06 a 0,21) <b>P &lt;0,001</b>
Mudança no escore LPH		<b>Placebo</b> -2±19 <b>riociguat</b> -7±19

			<b>DM dos mínimos</b> <b>quadrados</b> -6 (-10 to -1) <b>P = 0,1</b>
		Eventos adversos graves mais comuns	<b>Insuficiência ventricular direita</b> em 3% dos pacientes em cada grupo <b>Síncope</b> em 2% do grupo riociguate e 3% do grupo placebo <b>Hemoptise</b> em 2% do grupo riociguate
<b>Limitações do estudo:</b> Não apresentou a análise estatística para os eventos adversos. Houve grande perda de pacientes (8% não completaram o estudo no grupo riociguate e 6% no grupo placebo, sendo que 1 paciente morreu nesse grupo).			
		Proporção de pacientes que mudaram a distância percorrida em 6 minutos para mais que 380 metros	Na 16ª semana: <b>Placebo:</b> 44% <b>riociguate:</b> 58%
		Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn·s·cm <sup>-5</sup> ).	Na 16ª semana: <b>Placebo:</b> 26% <b>riociguate:</b> 50%
D'Armini 2015 <sup>83</sup> CHEST-1 (1B)	Estudo randomizado controlado duplo cego fase III 261 pacientes (88 pacientes no grupo placebo e 173 pacientes no grupo riociguate) Seguimento: 16 semanas	Mudança no NT-proBNP.	Na 16ª semana: <b>Placebo:</b> 63% <b>riociguate:</b> 81%
		Mudança na classe funcional OMS.	Na 16ª semana: <b>Placebo:</b> 38% <b>riociguate:</b> 57%
		Eventos adversos graves mais comuns.	Não mencionados (avaliados durante o estudo no período de seguimento de segurança)

		Proporção de pacientes que mudaram a distância percorrida em 6 minutos para mais que 380 metros.	Toda a população incluída: <b>Mínimos quadrados (riociguatate vs. Placebo):</b> +46m (IC 95%: 25 a 77; $p < 0,0001$ ).
			Pacientes com HPTEC inoperável: <b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> -285 dyn·s·cm <sup>-5</sup> (IC 95%: -357 a -213; $p < 0,0001$ ).
		Mudança na resistência vascular pulmonar (RVP, dyn·s·cm <sup>-5</sup> ).	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente: <b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> -131 dyn·s·cm <sup>-5</sup> (IC 95%: -214 a -48; $p < 0,0025$ ).
Kim 2016 <sup>84</sup> CHEST-1 (1B)	Estudo randomizado controlado duplo cego fase III  261 pacientes (88 pacientes no grupo placebo e 173 pacientes no grupo riociguatate)  Seguimento: 16 semanas		Pacientes com HPTEC inoperável: <b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> -570 dyn·s·cm <sup>-5</sup> (IC 95%: -711 a -430; $p < 0,0001$ ).
		Mudança na resistência vascular sistêmica (RVS, dyn·s·cm <sup>-5</sup> ).	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente: <b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> -183 dyn·s·cm <sup>-5</sup> (IC 95%: -449 a +83; $p = 0,17$ ).
			Pacientes com HPTEC inoperável: <b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> -4,7 mm Hg (IC 95%: -6,9 a -2,6; $p < 0,0001$ ).
		Mudança na pressão da artéria pulmonar média (PAPm, mm Hg).	Pacientes com HPTEC

---

	resistente/recorrente:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: -4,8</b> mm Hg (IC 95%: -8,2 a -1,5; p<0,0055).
Mudança na pressão arterial média (PAM, mm Hg).	
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: -9,5</b> mmHg (IC 95%: -12,7 a -6,3; p<0,0001).
	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: -8.2</b> mm Hg (IC 95%: -14,1 a -2,3; p<0.0076).
Mudança na pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP, mm Hg)	
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: +0,9</b> mm Hg (IC 95%: -0,1 a 1,9; p=0,082).
	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: - 131</b> mm Hg (IC 95%: - 214 a - 48; p<0,0025)
Mudança na pressão atrial direita (RAP, mm Hg).	
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: -0,6</b> (IC 95%: -2,1 a +0,9; p=0,45).
	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente:
	<b>Mínimos quadrados riociguat vs. Placebo: - 0,2</b>

---

Mudança na saturação mista de oxigênio venoso (SvO <sub>2</sub> , %).	mm Hg (IC 95%: - 2,1 a +1,7; p=0,85).
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo</b> +4.9% (IC 95%: 1,9 – 7,9; p=0.0014).
	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente:
Mudança no índice cardíaco (cardiac index, L/min/m <sup>2</sup> ).	<b>Mínimos quadrados riociguatate vs. Placebo:</b> +1,0% (IC 95%: -3,1 a +5,0; p=0,63).
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>riociguatate vs. Placebo:</b> +0.6 L/min/m <sup>2</sup> (IC 95%: 0,4 a 0,7; p<0,0001).
	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente:
Mudança no débito cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	<b>riociguatate vs. Placebo:</b> +0,2 L/min/m <sup>2</sup> (IC 95%: -0.1 a +0,5; p=0.17).
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>riociguatate vs. Placebo:</b> +1,0 (IC 95%: +0,7 a +1,3; p<0,0001).
Mudança no gradiente de pressão diastólica (DPG, mm Hg)	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente: +0,4 (IC 95%: -0,2 a +0,5; p=0,14).
	Pacientes com HPTEC inoperável:
	<b>riociguatate vs. Placebo:</b> -4,8 (IC 95%: -6,9 a -2,7;

			p<0,0001).
		Mudança na pressão de artéria pulmonar diastólica (PAPd, mm Hg)	Pacientes com HPTEC resistente/recorrente: <b>riociguat vs. Placebo:</b> -1,3 (Ic 95%: -4,7 a +2,1; p=0,45).
			Pacientes com HPTEC inoperável: <b>riociguat vs. Placebo:</b> não mencionado.
			Pacientes com HPTEC resistente/recorrente: <b>riociguat vs. Placebo:</b> não mencionado.
		Mudança da distância percorrida em 6 minutos (em 1 ano)	<b>Ex-riociguat</b> +59±58m <b>Ex-placebo</b> +37±69m <b>Geral</b> +51±62m
		Mudança no nível NT-proBNP (em 1 ano)	<b>Ex-riociguat</b> -375±1182 <b>Ex-placebo</b> -505±1591 <b>Geral</b> -416±1321
Simonneau 2015 <sup>85</sup> CHEST-2 (2B)	Estudo multicêntrico, aberto, único grupo* 237 pacientes	Mudança na classe funcional OMS (em 1 ano)	<b>Ex-riociguat</b> <b>Ex-placebo</b> <b>Geral</b>
		Mudança no escore de dispneia Borg (em 1 ano)	<b>Ex-riociguat</b> -0,80±2,41 <b>Ex-placebo</b> -0,57±1,98 <b>Geral</b> -0,72±2,27
		Mudança no escore EQ-5D	<b>Ex-riociguat</b> +0.12±0.29

(em 1 ano)	<b>Ex-placebo</b> +0,01±0,30 <b>Geral</b> +0,08±0,30
Mudança no escore LPH (em 12 semanas do estudo CHEST-2)	<b>Ex-riociguat</b> -13,2±16,7 <b>Ex-placebo</b> -10,8±18,9
Eventos adversos graves mais comuns	Síncope 2%, hipotensão 1%, hemorragia pulmonar/hemoptise 2%

\* Pacientes que participaram do estudo CHEST-1 sem eventos adversos sérios.

			<b>SEGURANÇA</b>
Simonneau 2016 <sup>86</sup>	Estudo multicêntrico, aberto, único grupo*	Segurança (efeitos adversos, efeitos adversos graves, descontinuação e óbitos).	<p><b>Efeitos adversos:</b> incidência de eventos adversos durante CHEST-2 foi semelhante entre os grupos (HPTEC inoperável vs. HP persistente/recorrente após Tromboendarterectomia pulmonar). Os efeitos “síncope” e “hipotensão” foram menos comuns no grupo persistente/recorrente.</p> <p><b>Eventos adversos graves:</b> síncope (10%), piora da hipertensão pulmonar (8%) e insuficiência ventricular direita (7%), e incidência geral de hemoptise ou hemorragia pulmonar grave (2%).</p> <p><b>Óbitos:</b> 10% dos pacientes (24 de 237 iniciais) morreram durante CHEST-2. Cinco (2%) morreram por insuficiência ventricular direita. Entre as outras causas de morte, houve parada cardíaca em seis (3%) pacientes, pneumonia em três (1%) e hipertensão pulmonar em dois (1%). Os óbitos foram proporcionalmente maiores no</p>
CHEST-2 (2B)	237 pacientes		

Mudança na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (dTC6M).

Aumentou em média de 52m (DP: 66 m) em um ano e 50m (Dp: 68m) aos dois anos. Os aumentos foram mais pronunciados no grupo inoperável (mas a diferença não foi avaliada estatisticamente).

Mudança na classe funcional OMS.

Na linha de base, a maioria dos pacientes estava na classe funcional III da OMS, mas em um ano e aos dois anos a maioria estava na classe II. **As alterações na classe funcional da OMS foram semelhantes entre os grupos.**

Sobrevida global (aos dois anos).

Aos dois anos: a sobrevida global foi de **93% (IC 95%: 89 - 96)**.

Sobrevida livre de piora clínica (aos dois anos)

A sobrevida livre de piora física foi de **82% (IC 95%: 77 - 87)**.

<p>McLaughlin 2017<sup>87</sup> (Estudo Acesso expandido)</p>	<p>Ensaio clínico aberto, multicêntrico, não controlado e braço único, Fase IIIb  300 pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente</p>	<p>Segurança Mudança na caminhada de 6 minutos (dTC6M).  Mudança na classe funcional OMS.</p>	<p><b>Segurança:</b> sem novos achados de segurança. Sem diferença entre os grupos virgens de tratamento e experimentados quanto a eventos adversos graves relacionados à intervenção (15/216 [7%] vs 4/84 [5%]), eventos adversos graves que resultaram em descontinuação (9/216 [4%] vs 5/84 [6%]) e mortes (5/216 [2%] vs. 0/84) em 47 semanas de duração.  Análise exploratória de eficácia mostrou aumento de 33m (DP=42) na dTC6M em 12 semanas, Após 12 semanas de tratamento (n = 264), a OMS FC melhorou em 58 pacientes (22%), permaneceu estável em 193 (73%) e piorou em 13 (5%)</p>
<p>Halank 2017<sup>80</sup></p>	<p>Extensão do estudo clínico fase II, não controlado, aberto, braço único  41 pacientes com HPTEC inoperável</p>	<p>Segurança  Mudança na caminhada de 6 minutos (dTC6M).  Mudança na classe funcional OMS.  Sobrevida  Sobrevida livre de piora clínica</p>	<p>Sem novos achados de segurança em mediana de 77 meses de seguimento. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite (59%) e edema periférico (39%). Três pacientes (4%) experimentaram eventos adversos de hemoptise: dois moderados, um grave, nenhum fatal ou considerado relacionado a drogas.  No Mês 48, dTC6M aumentou em relação ao valor basal em 59 ± 82 m.,.  CF OMS melhorou / estabilizou / piorou em relação aos valores basais em 46/46/7% dos pacientes.  Sobrevida nos meses 9,36 e 72 de 97%, 91%, and 81%,respectivamente.  Sobrevida livre de piora clínica nos meses 9, 36 e 72 meses foram 73%, 49% e 35%, respectivamente.</p>

\* Pacientes que participaram do estudo CHEST-1 sem eventos adversos graves.

### CHEST-1 <sup>82,83,84</sup>

CHEST-1 é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase III de 16 semanas de acompanhamento. Teve por objetivo avaliar a eficácia e perfil de segurança do riociguate no tratamento de pacientes com HPTEC que foram considerados por cirurgiões experientes inelegíveis para cirurgia ou que apresentaram HP persistente ou recorrente após a tromboendarterectomia pulmonar. Para isso incluíram pacientes com idade entre 18 e 80 anos portadores de HPTEC (diagnosticada com o uso de dois ou mais dos seguintes métodos de imagem: cintilografia ventilação-perfusão, angiografia pulmonar, tomografia computadorizada espiral ou angiografia por ressonância magnética), podendo os pacientes terem HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Além disso, os pacientes teriam de caminhar uma distância de 150 a 450 m em 6 minutos; ter RVP  $\geq 300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  e PAPm  $\geq 25 \text{ mm Hg}$ .

A dose do riociguate foi ajustada nesse estudo, sendo iniciada com 1 mg três vezes ao dia até no máximo 2,5 mg três vezes ao dia por 16 semanas de tratamento.

Os desfechos avaliados foram: mudança em relação à linha de base da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em 16 semanas (primário); mudança na resistência vascular pulmonar; mudança no nível de fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP); mudança na classe funcional, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS); tempo para piora clínica; mudança no escore de dispneia de Borg; mudança no escore EQ-5D e questionário LPH; eventos adversos (secundários, ajustados por teste estatístico hierárquico para ajuste de multiplicidade).

Após as 16 semanas de acompanhamento, os pacientes que receberam riociguate aumentaram significativamente a distância de caminhada em 6 minutos, a resistência vascular pulmonar diminuiu significativamente, o nível NT-proBNP e a classe funcional, definida pela OMS, melhoraram significativamente; além de terem poucos eventos adversos graves<sup>82</sup> (Tabela 8). A análise exploratória do estudo CHEST-1 mostrou que o riociguate aumentou a proporção de pacientes que alcançaram critérios clínicos que definem uma resposta positiva ao tratamento<sup>83</sup> e também melhorou os efeitos hemodinâmicos<sup>84</sup> (Tabela 8).

Por se tratar de um estudo de 16 semanas, o CHEST-1 não avaliou como desfecho primário, apenas como secundário, o composto de tempo de piora clínica que inclui: hospitalização, início de novo tratamento para hipertensão pulmonar, diminuição da distância caminhada em seis minutos, piora persistente da classe funcional da Organização Mundial de Saúde e morte por hipertensão pulmonar.<sup>82</sup> Por conta do baixo número destes eventos e do curto tempo de seguimento, não foi possível demonstrar diferença em 16 semanas entre os

braços tratamento e placebo. Entretanto, nenhum estudo até a presente data em HPTEC inoperável e/ou persistente/recorrente usou este desfecho clínico, tampouco existe algum outro estudo fase III para a mesma indicação que tenha demonstrado melhora da distância caminhada em 6 minutos.

O estudo CHEST-1 resultou na aprovação regulatória do riociguate para a indicação de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente pela *Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicine Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa forma, considerando o Corpo de Exigências Regulatórias e de Boas Práticas Clínicas no momento da publicação do estudo, o atingimento do desfecho primário de teste de caminhada de 6 minutos foi a condição pela qual o cegamento foi quebrado e o estudo de extensão apresentou um desenho aberto, e não duplo-cego, conforme estudo descrito abaixo.

#### CHEST-2<sup>85,86</sup>

CHEST-2 é um estudo multicêntrico, aberto, único grupo, fase III que incluiu os pacientes do estudo CHEST-1 que não tinham eventos adversos sérios relacionados à droga do estudo. O estudo foi composto por 8 semanas de fase duplo-cega para o ajuste de dose, seguido de uma fase aberta que foi realizada até o riociguate ter sido aprovado para seu uso comercial. Os pacientes que receberam riociguate no CHEST-1 continuaram no CHEST-2 recebendo a mesma dose do riociguate; já os que recebiam placebo no CHEST-1 iniciaram no CHEST-2 recebendo 1 mg três vezes ao dia com a dose máxima ajustada até 2,5 mg três vezes ao dia de acordo com a pressão arterial sistólica e sintomas de hipotensão.

O objetivo desse estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo, além da avaliação da eficácia a longo prazo.

Em um ano de acompanhamento, foi sustentada a resposta na distância percorrida em 6 minutos, no nível de NT-proBNP, na classe funcional, no escore de dispneia, na qualidade de vida, além de um perfil de risco-benefício favorável a longo prazo<sup>85</sup>(Tabela 8).

Em 2 anos, a sobrevida global foi de 93% (IC 95% 89-96) (Figura 11) e a sobrevida livre de piora clínica foi de 82% (IC 95% 77-87) (Figura 12). Foi observada uma associação significativa da sobrevida global com a distância percorrida em 6 minutos e o nível de NT-proBNP, além de uma associação da escala funcional da OMS com a sobrevida livre de piora clínica. Eventos adversos graves foram observados em 129 (54%) de 237 pacientes e 14 (6%) descontinuaram a terapêutica com riociguate devido a eventos adversos.<sup>86</sup>

Figura 11. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global em dois anos dos pacientes que receberam o riociguate. Adaptado de Simonneau et al. 2016.<sup>86</sup>

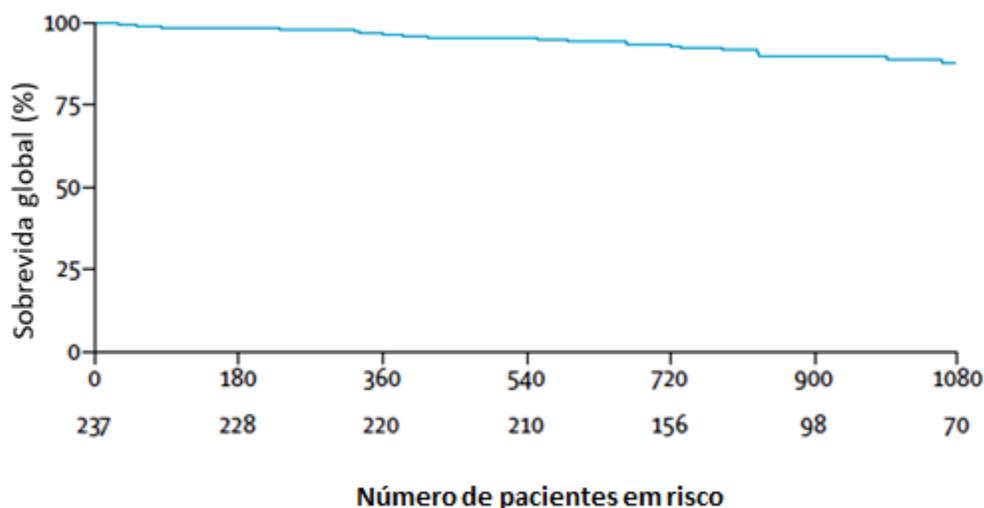
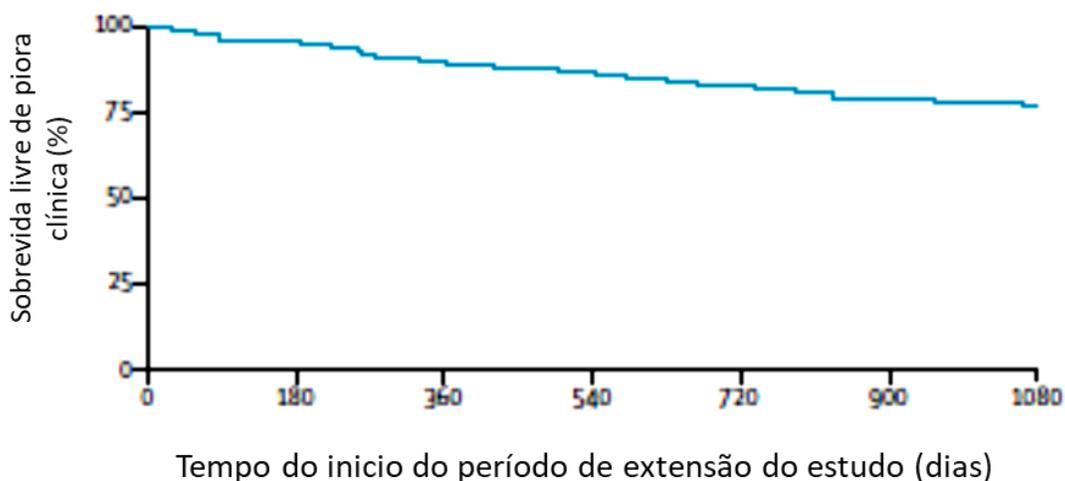


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de piora clínica em dois anos dos pacientes que receberam o riociguate. Adaptado de Simonneau et al. 2016.<sup>86</sup>



Por conta do racional do desenvolvimento clínico, o estudo de extensão CHEST-2 apresentou um desenho aberto, e não duplo-cego, onde não foi possível a comparação quanto ao desfecho de piora clínica, caracterizado pelo composto de hospitalização, início de novo tratamento para hipertensão pulmonar, diminuição da distância caminhada em 6 minutos, piora

persistente da classe funcional da Organização Mundial de Saúde e morte por hipertensão pulmonar, entre os braços riociguat e placebo do CHEST-1, uma vez que todos os pacientes foram tratados com riociguat.<sup>85</sup> Além disso, o baixo número de eventos no curto seguimento de 16 semanas não resultou em diferença estatisticamente significativa quanto a este desfecho secundário no CHEST-1, apesar dos evidentes benefícios encontrados quanto aos desfechos substitutos.

#### Estudo de Acesso Expandido<sup>87</sup>

O estudo de Acesso Expandido, de McLaughlin et al. 2017,<sup>87</sup> trata-se de um ensaio clínico aberto, multicêntrico, não controlado e de braço único, no qual foram incluídos pacientes de 18 a 80 anos de idade, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, não tratados de forma satisfatória ou que não puderam participar de outros ensaios clínicos. O objetivo principal do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade do riociguat, sendo o desfecho de síncope o principal evento adverso investigado. Adicionalmente, foi realizada análise exploratória dos desfechos de classe funcional da OMS e dTCM6 como medidas de eficácia. Uma vez que o objetivo principal do estudo foi segurança e por estes desfechos terem sido opcionais no estudo, os dados não estavam disponíveis para todos os pacientes, que confere uma limitação do método.

Participaram do estudo, pacientes com e sem tratamento prévio com medicamentos para hipertensão pulmonar (nitratos, inibidores da fosfodiesterase, antagonistas dos receptores de endotelina e análogos de prostaciclina). Os pacientes que faziam uso de outros tratamentos para HP passaram por um período mínimo de três dias de *washout*.

O estudo teve duração média de 47 semanas e consistiu em três fases, sendo a primeira fase de titulação de dose de 8 semanas, a segunda fase de manutenção, que durou até a aprovação comercial do riociguat e terceira fase de seguimento de segurança, em que todos os pacientes, incluindo aqueles que completaram o estudo, passaram por transição para riociguat comercial, e tiveram visita de seguimento de segurança 30 dias após a interrupção. Durante a fase de manutenção, os pacientes foram autorizados a fazer uso concomitante com antagonistas dos receptores de endotelina ou prostanoídes se os pesquisadores julgassem necessário. Foram recrutados 300 pacientes no período de março de 2013 a dezembro de 2015. No total, 262 pacientes completaram o estudo. O principal motivo de descontinuação do tratamento foram os eventos adversos (n=14).

Do total de pacientes, 84 faziam uso de outros tratamentos para HP. Do total, 2% era classe funcional da OMS I, 37% classe II, 58% classe III, e 3% classe IV. 72% dos pacientes

recrutados eram inoperáveis e 28% apresentavam hipertensão pulmonar persistente ou residual pós-cirurgia. Em geral, as características de base entre os grupos de pacientes virgens (*naive*) de tratamento (n=216) e os que faziam prévio uso de outros tratamentos para HP (n=84) estavam equilibradas, sendo observadas pequenas diferenças nas seguintes características iniciais: sexo feminino (60% x 65%), classe funcional da OMS III (57% x 61%), HPTEC persistente/recorrente (30% x 24%) e dTC6M (369 m x 389 m). Durante o estudo, 286 pacientes (95%) iniciaram tratamentos adicionais, sendo terapia cardíaca (65%) e medicamentos para distúrbios gastrointestinais (47%), os mais comuns.

Os tratamentos direcionados para HP foram iniciados ou reiniciados em 42 pacientes (14%), sendo 24 (11%) do grupo *naive* (n=216). Não houve novos sinais de segurança em relação aos estudos CHEST-1 e CHEST-2. Os achados deste estudo corroboram os resultados dos estudos CHEST-1 e CHEST-2 e mostram que o riociguat é bem tolerado em pacientes com HPTEC.

#### Extensão do Estudo Fase II<sup>80</sup>

A Extensão do Estudo Fase II (Halank et al., 2017) incluiu 41 sujeitos com HPTEC inoperável que haviam completado as 12 semanas do estudo Fase II, para avaliação do desfecho primário de segurança e tolerabilidade a longo prazo de riociguat. Trata-se de um estudo clínico aberto, de braço único, não controlado, que incluiu 13 dos 15 centros na Alemanha que participaram do estudo Fase II. A duração mediana do tratamento no final dos dados foi de 77 meses. Dos pacientes incluídos, a média de idade foi de 61,6 anos (variando de 37 a 76 anos), 44% (n=18) de mulheres e 100% de etnia branca, classes funcionais da OMS de I a III.

O desfecho secundário foi a distância caminhada no teste de caminhada de 6 minutos, a classe funcional da Organização Mundial da Saúde, a sobrevida e a sobrevida livre de piora clínica. Piora clínica foi definida como qualquer um dos seguintes eventos: morte, transplante de coração/pulmão, atressectomia, tromboendarterectomia pulmonar ou início de novo tratamento para hipertensão pulmonar. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite (57%) e edema periférico (37%), sem novas preocupações de segurança. A dTC6M aumentou em 59 metros ( $\pm$  82m) em 48 meses e a classe funcional da OMS melhorou/estabilizou/piorou em 46/46/7% dos pacientes com HPTEC, respectivamente. A sobrevida livre de piora clínica foi de 73%, 49% e 35%, e a sobrevida da população global (inclui 27 sujeitos com hipertensão arterial pulmonar) foi de 97%, 91%, e 81%, nos meses 9, 36 e 72, respectivamente.

Os dados de sobrevida do CHEST-2<sup>85</sup> são consistentes com os do estudo de extensão de Fase II que avaliou a mortalidade de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em 72 meses, em uso de riociguat. Após este período de observação, 81% dos pacientes estavam vivos. Isso referenda a larga experiência com o uso da medicação e longo tempo de seguimento, sobretudo em alguns centros europeus, além de dados consistentes de eficácia e segurança.<sup>80</sup>

Estudos de vida real e de extensão possibilitam a avaliação do perfil de segurança e da efetividade de medicações, tal como o caso do estudo de Acesso Expandido e o Estudo Fase II de Extensão, após o marco de aprovação regulatória.<sup>80,87</sup> Os dados destes estudos corroboram a eficácia e segurança demonstradas nos estudos pivotais CHEST-1 e CHEST-2.<sup>82,85</sup> Além disso, o desenho do estudo CHEST-1 possui boa qualidade metodológica, com base no fato de ter tido o referendo de diversas entidades regulatórias, em diversos países, incluindo Estados Unidos da América, Canadá e União Europeia. Os estudos observacionais Fase IV de longo prazo em andamento, como o JPMS-CTEPH, permitirão avaliar dados de efetividade e segurança em 10 anos.<sup>88</sup>

## 2.8. Qualidade da evidência

Avaliamos a qualidade do estudo CHEST-1 pela ferramenta SIGN (Tabela 9). O estudo apresenta alta qualidade metodológica.

Tabela 9. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos pela ferramenta SIGN

<b>CHEST-1</b>	
<b>1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?</b>	(X) Bem coberto
	( ) Adequadamente abordado
	( ) Pouco abordado
	( ) Não abordado
	( ) Não reportado
<b>2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?</b>	( ) Não aplicável
	(X) Bem coberto
	( ) Adequadamente abordado
	( ) Pouco abordado
	( ) Não abordado
	( ) Não reportado
	( ) Não aplicável

<p><b>3. Houve sigilo da alocação?</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto  <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado  <input type="checkbox"/> Pouco abordado  <input type="checkbox"/> Não abordado  <input type="checkbox"/> Não reportado  <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p><b>4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto  <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado  <input type="checkbox"/> Pouco abordado  <input type="checkbox"/> Não abordado  <input type="checkbox"/> Não reportado  <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p><b>5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto  <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado  <input type="checkbox"/> Pouco abordado  <input type="checkbox"/> Não abordado  <input type="checkbox"/> Não reportado  <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p><b>6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto  <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado  <input type="checkbox"/> Pouco abordado  <input type="checkbox"/> Não abordado  <input type="checkbox"/> Não reportado  <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p><b>7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, válida e confiável?</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto  <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado  <input type="checkbox"/> Pouco abordado  <input type="checkbox"/> Não abordado  <input type="checkbox"/> Não reportado  <input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p><b>8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?</b></p>	<p>riociguate 6%  Placebo 8%</p>

	(X) Bem coberto
<b>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT)</b>	( ) Adequadamente abordado ( ) Pouco abordado ( ) Não abordado ( ) Não reportado ( ) Não aplicável
	(X) Bem coberto
<b>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</b>	( ) Adequadamente abordado ( ) Pouco abordado ( ) Não abordado ( ) Não reportado ( ) Não aplicável

## 2.9. Resultado das avaliações de agências internacionais

Riociguate é recomendado em diversas agências internacionais para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. Abaixo são listadas algumas das recomendações.

### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH (Canadá)

O CADTH recomendou o riociguate,<sup>89</sup> como base no estudo CHEST I, em documento apresentado em junho de 2014, para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável HPTEC e HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com hipertensão pulmonar (PH) da Classe Funcional II ou III da OMS, desde que seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença.

### The National Institute for Health and Care Excellence - NICE (Inglaterra)

A agência não apresenta avaliação sobre o uso de medicamentos para tratamento de HPTEC em adultos.

### Scottish Medicines Consortium - SMC (Escócia)

A agência recomenda o riociguate para o tratamento de pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela Organização Mundial da Saúde, com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, com restrição de uso para pacientes

nos quais um inibidor de PDE5 é inadequado, não tolerado ou ineficaz. É restrito à prescrição de especialistas na Unidade Vascular Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*). Também é indicado para uso na hipertensão arterial pulmonar.<sup>90</sup>

*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC (Austrália)*

A agência recomenda o riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperáveis ou com HPTEC persistente subsequente à tromboendartectomia pulmonar. Ainda, o PBAC estava satisfeito que o riociguat fornece, para alguns pacientes, uma melhora significativa na eficácia em relação ao placebo.<sup>91</sup>

*Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) (França)*

A agência recomenda o uso hospitalar do riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC classes funcionais II a III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.<sup>92</sup>

*Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud (México)*

A agência recomenda o uso de riociguat para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico.<sup>93</sup>

## **2.10. Considerações finais**

A prática clínica de hipertensão pulmonar é muito complexa e multifatorial,<sup>13</sup> envolvendo avaliação global de dados clínicos e complementares dos pacientes. Esta dificuldade se reflete na metodologia dos estudos clínicos: o melhor desfecho para estudos de hipertensão pulmonar, conforme amplamente descrito neste documento, ainda é matéria de discussão. Entretanto, o teste de caminhada de 6 minutos, mesmo na coorte do estudo CHEST-2 e em diversos outros,<sup>23,86</sup> apresenta associação com morbi-mortalidade. Fato ainda é que a doença é rara, crônica, progressiva e letal, além de a mortalidade em cinco anos associar-se fortemente com a disfunção hemodinâmica.<sup>4</sup> Portanto, são necessárias intervenções que ao menos estabilizem a progressão da doença a fim de assegurar melhor prognóstico.

O riociguat é um tratamento para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente por ser um medicamento capaz de melhorar a resposta na distância percorrida em 6 minutos, no nível de NT-proBNP, na classe funcional, no escore de dispneia, na qualidade de vida, além de apresentar baixa quantidade de eventos adversos graves e alta taxa de aderência ao tratamento, além de um perfil de risco-benefício favorável a longo prazo.

O riociguat demonstrou benefícios significativos em relação ao placebo em termos de função cardiopulmonar, falta de ar percebida e melhor status da doença e capacidade funcional, ou seja, com o seu uso, é possível que o paciente tenha, ao menos, certa autonomia para executar pequenas atividades do dia a dia, como locomover-se por pequenas distâncias, de um cômodo ao outro de sua casa, ou realizar sua higiene pessoal, por exemplo – tarefas muito simples, para indivíduos saudáveis, mas que representam um grande passo para os pacientes com HPTEC.

O estudo de extensão CHEST-2,<sup>85</sup> mostrou que a sobrevida global estimada dos pacientes que utilizaram o riociguat em dois anos foi de 93% (IC 95% 89-96). No estudo de extensão de fase II, a sobrevida observada após 72 meses de acompanhamento de pacientes em tratamento com riociguat chegou a 81%.<sup>80</sup>

Sendo assim, a recomendação é a favor da incorporação no SUS do riociguat como tratamento da afecção rara, HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.

### **3. Custo-efetividade**

Realizamos uma adaptação do modelo desenvolvido pelo time global. Este modelo foi desenvolvido para a perspectiva da Inglaterra e o adaptamos para a perspectiva do SUS. Toda a descrição da programação do modelo foi retirada do relatório “*EVM-12468\_CTEPH Full Technical Report\_11Dec2015*” (Anexo A).

#### **3.1. Métodos**

O modelo de custo-efetividade para HPTEC foi desenvolvido para capturar a natureza progressiva da modificação de tratamento de HPTEC na prática clínica ao construir sobre os resultados do estudo CHEST-1.<sup>82</sup> Uma abordagem de modelagem de Markov foi escolhida porque pode capturar o escopo da doença e prática clínica de HPTEC. Além disso, um modelo de Markov é uma ferramenta padrão usada em economia da saúde e é considerada confiável por governos e pagadores privados para analisar a custo-efetividade de novos tratamentos.

Os estados de saúde que constituíram o modelo e representaram a saúde dos pacientes foram baseados no sistema de Classificação Funcional (CF) criado pela New York Heart Association (NYHA) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A CF é correlacionada com gravidade da doença e qualidade de vida (QoL) e é fortemente preditiva quanto à mortalidade.<sup>89,94,95</sup> Além disso, de acordo com uma revisão de 2013 dos desfechos clínicos feita por Hassoun et al.<sup>96</sup>, CF é amplamente usada como um marcador de gravidade da

doença em doenças cardiovasculares em contexto incluindo bulas, diretrizes de tratamento e estudos clínicos em HP e HAP especificamente.

As entradas de dados para o modelo de custo-efetividade foram derivadas de análises estatísticas dos estudos clínicos riociguatate (CHEST-1<sup>82</sup> e CHEST-2<sup>85</sup>). Detalhes das abordagens são descritos nas seções abaixo.

### 3.1.1. População em estudo e subgrupos

A população é composta de pacientes brasileiros adultos com HPTEC considerados inoperáveis ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, indicação em bula.<sup>75</sup> As transições de estados de saúde são de acordo com a CF. Idade e sexo também são importantes para a determinação da mortalidade.

As características de linha de base dos pacientes no modelo foram obtidas através do ensaio CHEST-1, incluindo a Classificação Funcional, idade inicial e sexo (Tabela 10).

Tabela 10. Características de Linha de Base dos Pacientes

Fonte	Característica	Média (DP)
Ghofrani et al. (2013) <sup>82</sup>	Idade	59
	Sexo	
	Homens	34%
	Mulheres	66%
	Distribuição de classes funcionais	
	CF II	31%
	CF III	64%
CF IV	5%	

CF = classificação funcional; DP = desvio-padrão

### 3.1.2. Contexto e local

Conforme descrito no item 1.3, o tratamento disponível no SUS é TEAP. Os medicamentos atualmente disponíveis, além de não apresentarem indicação de bula para HPTEC, são dispensados apenas para os pacientes do Grupo 1. Portanto, atualmente os pacientes ficam sob o melhor cuidado de suporte disponível.

### 3.1.3. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 3.1.4. Alternativas comparadas

A intervenção de interesse no modelo é a do riociguate mais melhores cuidados de suporte como tratamento de primeira linha e sua custo-efetividade relativa ao tratamento exclusivamente com melhores cuidado de suporte (varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia), atualmente disponível no SUS.

Os pacientes em tratamento com riociguate + melhores cuidados de suporte permanecem neste tratamento até descontinuação para apenas melhor cuidado de suporte ou morte. Já os pacientes em tratamento com apenas melhores cuidados de suporte permanecem neste tratamento por todo o modelo, que denominamos por conveniência de placebo. A comparação de interesse do contexto é riociguate + melhores cuidados de suporte (placebo) *versus* somente melhores cuidados de suporte (placebo) (Figura 13).

Figura 13. Exemplo de seleção de comparador.

	Tratamento Inicial	Tratamento após a descontinuação sem mudança de CF
Cenário 1	riociguate + Placebo	Placebo
Canário 2	Placebo	Placebo

De acordo com o protocolo do estudo CHEST-1, os pacientes no braço placebo do ensaio clínico podiam receber outros medicamentos como melhores cuidados de suporte. Dentre eles, anticoagulantes, diuréticos, digitálicos e suplementação de oxigênio, que condizem com as atuais e únicas opções disponíveis para os cuidados desta população de pacientes no SUS.<sup>82</sup>

### 3.1.5. Horizonte temporal

O modelo projeta custos e desfechos até o fim da vida do paciente (*lifetime*), suposto como um máximo de 30 anos de acompanhamento. Este horizonte foi definido de forma a projetar os custos e desfechos até o fim da vida de todos os pacientes da coorte analisada. O mesmo é dividido em ciclos de quatro meses para corresponder à duração do estudo CHEST-1, permitindo mudanças no estado de saúde de pacientes e uso de recursos.

### **3.1.6. Taxa de desconto**

Foi aplicada a mesma taxa de desconto para os resultados econômicos e para os desfechos clínicos, 5%.<sup>97</sup>

Conforme recomendação do manual de elaboração de estudos econômicos do Ministério da Saúde, na análise de sensibilidade, a taxa de desconto foi variada para 0% e 10%.<sup>97</sup>

### **3.1.7. Desfechos de saúde utilizado para o modelo**

Os resultados da análise do modelo de custo-efetividade serão apresentados por componentes:

- Anos de vida ganhos (LYG)
- QALYs ganhos
- Custos com Drogas
- Custos com Cuidados de Suporte
- Custos com Oxigênio
- Custos de Iniciação do tratamento
- Custos de Monitoramento do tratamento
- Custos específicos de CF (custos pessoais e de serviços sociais)

Resultados de custo-efetividade padrão também são gerados:

- RCEI por LYG
- RCEI por QALY

A razão de custo-efetividade incremental RCEI, ou seja, o custo incremental por unidade de desfecho ganho (por exemplo, QALY), é considerada como a medida primária de desfecho de custo-efetividade em economia da saúde. O RCEI-QALY vai refletir o custo para ganhar cada QALY adicional ao usar riociguatate *versus* um comparador. Outro resultado incremental pode ser explorado no custo incremental por LYG.

### **3.1.8. Medidas de efetividade**

#### **3.1.8.1. Mortalidade**

Dados de mortalidade por CF foram derivados do estudo CHEST-2, e incluíram dados de todos os pacientes independentemente de seu tratamento em CHEST-1 (Tabela 11). A taxa de mortalidade por CF, apresentada na Tabela 13, derivou do tempo despendido pelo paciente

e contagem de mortes em cada CF.<sup>85,98</sup> Assumimos que a mortalidade observada para CF III foi aplicada para o estado de saúde CF IV devido ao número pequeno de mortes observado em CF IV (uma morte).

Tabela 11. Mortalidade por dados de CF a partir de CHEST-2.

CF	Dias do Paciente em CF	Mortes	Taxa de mortalidade por ciclo (16 semanas)	Fonte
II	83990	3	0,40%	CHEST-2
III/IV	55401	11	2,18%	CHEST-2

CF = Classificação funcional

O modelo considerou ainda a taxa de mortalidade anual por idade e sexo para o Brasil, baseado na Tábua de Mortalidade de 2017.<sup>99</sup>

### 3.1.8.2. Descontinuação do tratamento

As taxas de descontinuação para riociguatate foram retiradas do estudo CHEST-1<sup>82</sup> para o primeiro ciclo de 16 semanas do modelo e do CHEST-2 para os ciclos subsequentes, como demonstrado na Tabela 12. A descontinuação para pacientes com melhores cuidados de suporte foi assumida ser 0% porque não existem linhas subsequentes de tratamento. Os valores usados no modelo excluíram a descontinuação devido à morte porque morte já era um estado de saúde no modelo, de forma que sua inclusão como uma razão para descontinuação levaria a uma contagem dupla. Descontinuações por causas de violação de protocolo e revogação de consentimento não foram consideradas por serem julgadas particulares de protocolos de ECR.

Dados sobre a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos, falta de eficácia e falta de aderência ao tratamento para riociguatate para o primeiro ciclo de 16 semanas e para os ciclos subsequentes foram derivados de taxas de descontinuação nos ensaios CHEST-1<sup>82</sup> e CHEST-2<sup>85</sup>, respectivamente, como demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12. Taxas de descontinuação de tratamento de CHEST-1 e CHEST-2.

	CHEST-1 <sup>82</sup>				CHEST-2 <sup>85</sup>	
	riociguatate		Placebo		riociguatate	
	N	%	N	%	N	%
N	173	100,0%	88	100,00%	155	100%

Monitoramento (semana)	16		16		39 <sup>b</sup>	
Descontinuação						
Evento Adverso	4	2,31%	2	2,27%	3	1,93%
Morte	2	1,16%	2	2,27%	9	5,81%
Falta de eficácia	2	1,16%	1	1,14%	2	1,29%
Falta de aderência ao tratamento	1	0,58%		0,00%	0	0,00%
Violação de protocolo	2	1,16%		0,00%	0	0,00%
Revogação de consentimento	2	1,16%		0,00%	2	1,29%
Total	13	7,51%	3	3,41%	16	10,32%
N (censurado) <sup>a</sup>	167	100,0%	86	100,00%	144	100,0%
Descontinuação total considerada	7	4,19 %	3	3,49%	5	3,47%
Descontinuação por 16 semanas (usada no modelo)		4,19%		0%		1,44%

<sup>a</sup> População censurada para excluir pacientes que descontinuaram o uso devido a morte, violação de protocolo ou revogação de protocolo. <sup>b</sup> 39 semanas para monitoramento em CHEST-2 com base em ponto de corte.

### 3.1.8.3. Evento adverso

Os eventos adversos graves que tinham maior relevância em termos de custo observados em CHEST-1 e CHEST-2 incluídos no modelo foram: insuficiência ventricular direita e síncope (Tabela 13). Eventos adversos no primeiro ciclo de 16 semanas do modelo para riociguate e melhores cuidados de suporte foram obtidos dos braços de riociguate e placebo de CHEST-1, respectivamente. Eventos adversos para os ciclos subsequentes para o braço riociguate foram obtidos das incidências reportadas em pacientes no CHEST-2 (considerando tempo médio de tratamento de 391 dias) que estavam inicialmente no braço riociguate no CHEST-1 e adaptadas para ciclos de 16 semanas (ciclos subsequentes). Foi suposto que a probabilidade de eventos adversos para os melhores cuidados além de 16 semanas seria 0%, assumindo um modelo conservador. Eventos adversos não foram tratados como estados de saúde separados no modelo e apenas incorreram em custos.

Outros eventos adversos foram considerados de menor impacto em questões econômicas, e não alterariam drasticamente o resultado da análise econômica.

Tabela 13. Probabilidade de eventos adversos a cada 16 semanas utilizadas no modelo de custo efetividade

		<b>Insuficiência Ventricular</b>	
		<b>Direita</b>	<b>Sincope</b>
Riociguat	Primeiro ciclo <sup>94</sup>	3,5%	2,3%
	Ciclos subsequentes <sup>98</sup>	1,6% <sup>a</sup>	0,9% <sup>a</sup>
Placebo	Primeiro ciclo <sup>94</sup>	3,4%	3,4%
	Ciclos subsequentes	0% <sup>b</sup>	0% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Incidências adaptadas para um ciclo de 16 semanas, considerando duração média do tratamento de 391 dias.

<sup>b</sup> Considerando que o estudo CHEST-2 não teve braço placebo e na ausência de dados, assumimos que a incidência de eventos adversos nos ciclos subsequentes seria 0%.

#### **3.1.8.4. Progressão da doença**

As probabilidades de transição de CF para riociguat e melhores cuidados de suporte foram estimadas de uma análise de sobrevida do CHEST-1 e CHEST-2. O braço de placebo de CHEST-1 representou os melhores cuidados de suporte. Fora os dados de CHEST-1 e CHEST-2, nenhum dado estava publicamente disponível para derivar probabilidades de transição dos pacientes. Uma abordagem de tempo-para-evento foi empregada para obter ajustes estatísticos dos dados do CHEST-1 descrevendo a trajetória da doença para pacientes sendo tratados com placebo. Os eventos considerados foram as mudanças na CF dos pacientes ao longo do tempo. No começo do CHEST-1, os pacientes tinham uma certa CF, a partir da qual eles poderiam melhorar, piorar ou permanecer na mesma CF. Na análise, o primeiro evento de transição descrito em CHEST-1 foi usado no primeiro ciclo. O tempo-para-evento foi então modelado para cada CF inicial (II, III ou IV) com uma curva Kaplan-Meier, uma função escalonada começando em 100% (ou seja, todos os pacientes estão sob risco de ter um evento) e descer (em etapas) para valores mais baixos. Essa abordagem é bem estabelecida para demonstrar dados de tempo-para-evento.

Inicialmente as curvas de Kaplan-Meier foram criadas a partir de dados de pacientes movendo-se de uma CF em particular para outra (por exemplo, CF II para CF III). Infelizmente, poder estatístico foi perdido devido aos números limitados de pacientes em alguns grupos de CF.

Portanto, as curvas de Kaplan-Meier foram criadas com base nos seguintes tipos de transições de CF:

- Piora quando inicia em CF II (ou seja, uma mudança para III ou IV)

- Piora quando inicia em CF III (ou seja, uma mudança para IV)
- Melhora quando inicia em CF III (ou seja, uma mudança para I ou II)
- Melhora quando inicia em CF IV ((ou seja, uma mudança para I, II ou III))

Quando pacientes transitando para CF I foram incluídos na análise estatística, CF I não era um estado de saúde no modelo econômico porque poucos pacientes começaram na CF I na linha de base em CHEST-1 e os KOLs (*key opinion leaders*) indicaram que poucos pacientes iriam transitar para a mesma (1% de todos pacientes na linha de base e 7% eram CF I por volta da última consulta). Mais do que isso, KOLs indicaram que CF I tem pouca significância econômica. Foi suposto que pacientes sendo tratados com os melhores cuidados de suporte não melhoraram a CF depois das primeiras 16 semanas porque não haviam evidências robustas de longo prazo para a efetividade dos Melhores Cuidados Suporte, e a literatura sugere que melhora significativa não deveria ser esperada sem terapia médica.<sup>100</sup>

Foi assumido que as transições das análises gerais de sobrevida acima poderiam ser usadas para transições entre CF sequenciais no modelo, uma suposição razoável já que o número de pacientes que se moveu entre duas CF por ciclo foi uma pequena porcentagem do número total de pacientes observados.

Várias distribuições paramétricas foram testadas para extrapolar as curvas de Kaplan-Meier para placebo até o tempo de vida de um paciente (Figura 14), e o melhor ajuste foi decidido usando julgamento visual e características estatísticas de qualidade de ajuste (*Akaike Information Criteria* [AIC]). As distribuições paramétricas consideradas foram Weibull, log-normal e exponencial. O Anexo B contém as equações definindo a distribuição paramétrica.

Um processo similar foi realizado para pacientes no braço de riociguat. As transições de CF foram estimadas e projetadas a partir de dados de pacientes de CHEST-1 sendo tratados com riociguat e dados de pacientes de CHEST-2 originários do braço de riociguat de CHEST-1 (Figura 15). Os ajustes estatísticos indicaram que pacientes tratados com riociguat melhoraram mais rápido em CF do que indivíduos tratados com placebo e exibiram piora desacelerada em comparação com placebo. Diferentemente de pacientes sob os melhores cuidados de suporte, foi permitido que os pacientes em uso de riociguat melhorassem em CF ao longo do modelo.

Figura 14. Ajustes estatísticos para dados de transição no Braço Placebo do CHEST-1 usando distribuições paramétricas subjacentes múltiplas (*Multiple Underlying Parametric Distributions*)

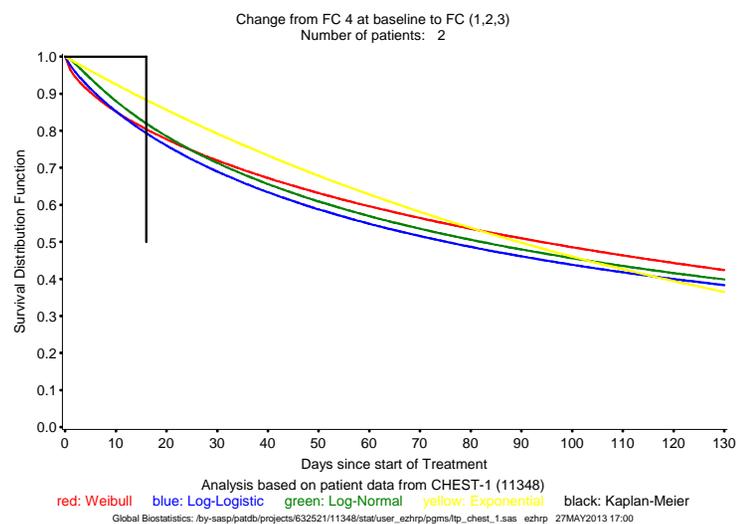
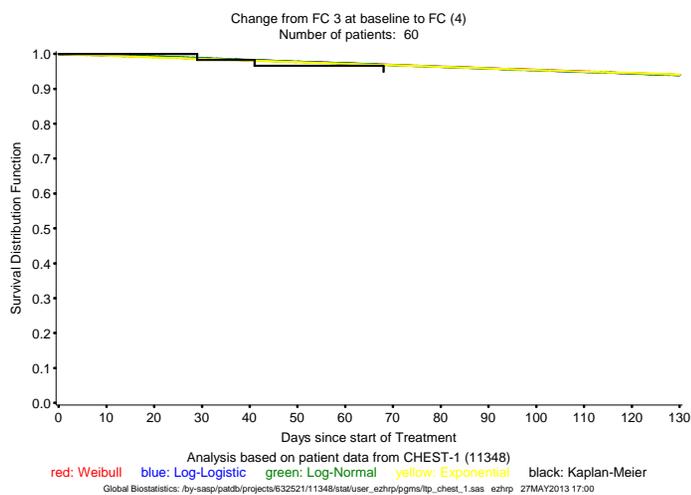
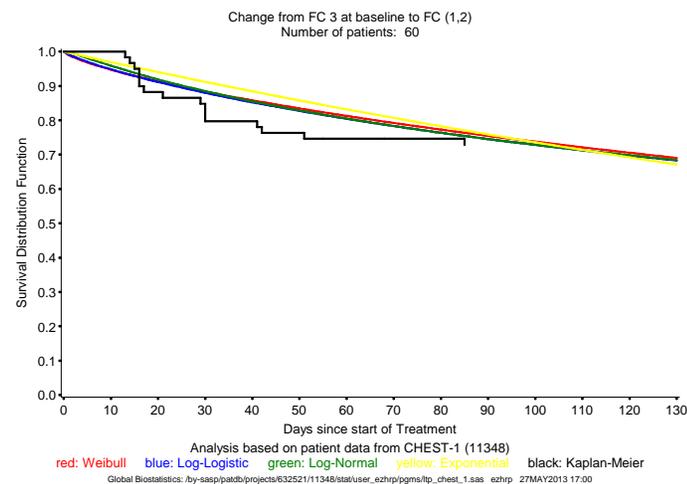
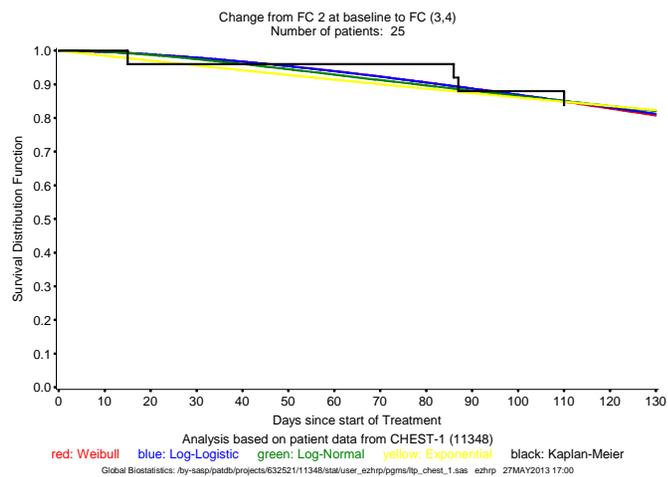
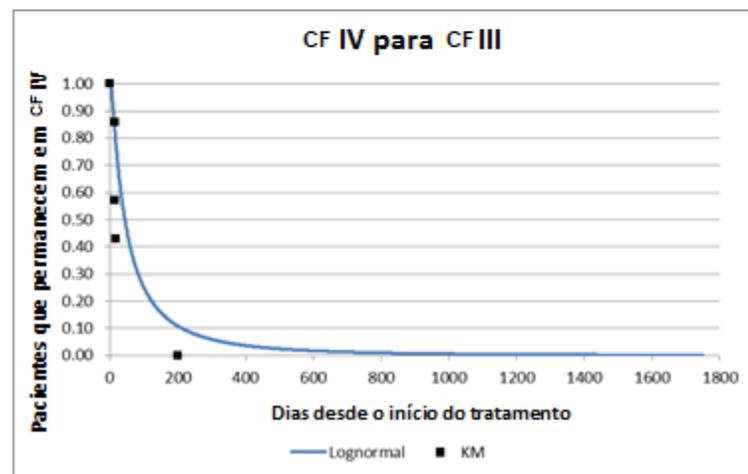
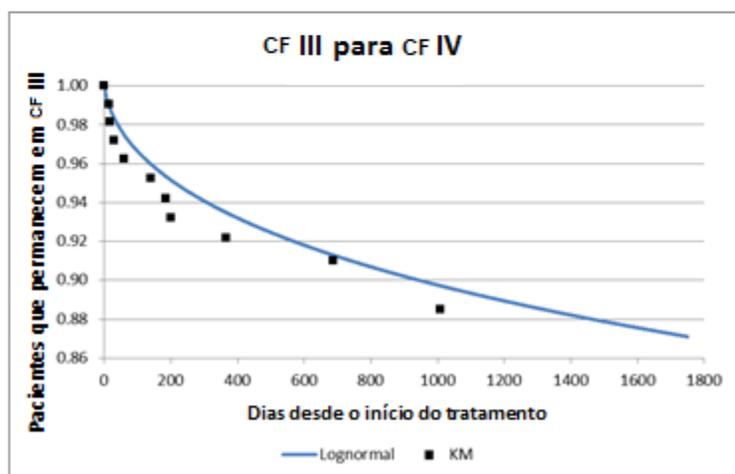
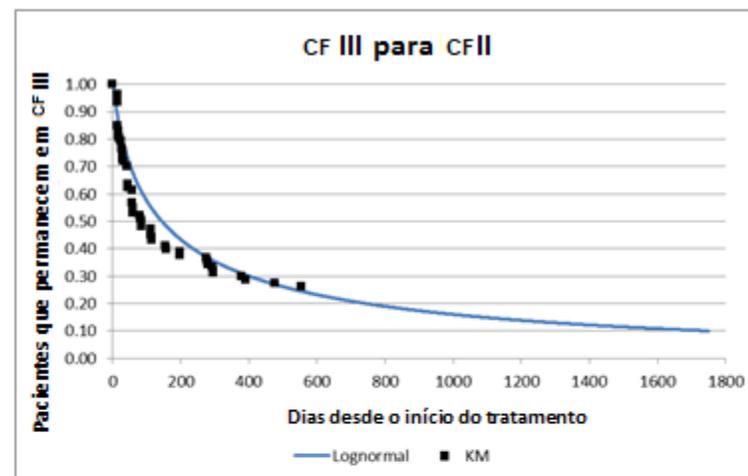
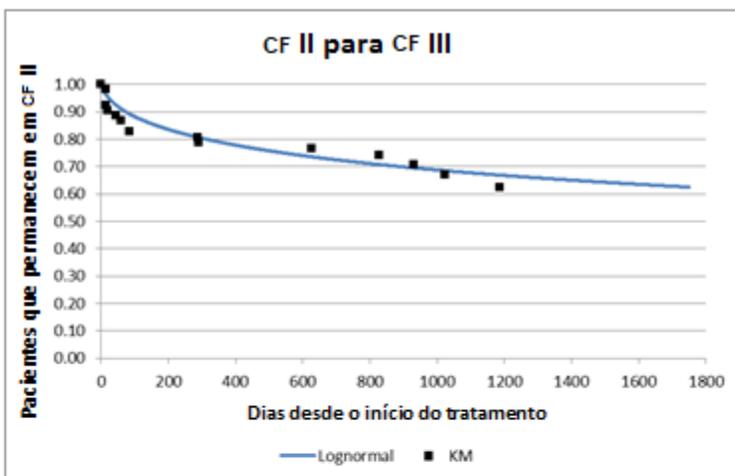


Figura 15. Ajustes estatísticos para Dados de Transição no Braço de riociguate de CHEST-1 e CHEST-2 usando Distribuição Paramétrica Log-normal (*Lognormal Parametric Distribution*)



Com base em critérios visuais e de qualidade de ajuste estatística, foi determinado que a distribuição log-normal forneceu o melhor ajuste geral através dos dados. A Tabela 14 contém um sumário da justificativa usada para selecionar a distribuição log-normal. Um documento com versões de alta resolução dos ajustes de CHEST-1 foi incluído no Anexo C.

As curvas extrapoladas para transições de CF para os melhores cuidados de suporte e riociguate (Figura 14 e Figura 15) foram usadas para calcular as probabilidades de transição tempo-dependentes de CF.

Tabela 14. Justificativa da Distribuição Paramétrica de melhor ajuste para transições de CF de CHEST-1 e CHEST-2.

---

**MCS– CHEST-1**

---

CF II– CF III: Baseado em AIC e avaliação visual, as distribuições são indistinguíveis.

CF III– CF II: De acordo com AIC, log-normal é o melhor ajuste.

CF III– CF IV: Baseado em AIC e avaliação visual, as distribuições são indistinguíveis.

CF IV– CF III: Baseado em AIC e avaliação visual, as distribuições são indistinguíveis.

---

**riociguate – CHEST-1 e 2 (pacientes que estavam originalmente no braço de riociguate de CHEST-1)**

---

CF II– CF III: Log-normal tem o AIC mais baixo, mas é indistinguível de Weibull e Log-logística. A avaliação visual destas distribuições também é inconclusiva.

CF III– CF II: De acordo com AIC, log-normal é o melhor ajuste.

CF III– CF IV: Log-normal tem o AIC mais baixo, mas é indistinguível de Weibull e Log-logística. A avaliação visual destas distribuições sugere que log-normal é o melhor ajuste.

CF IV– CF III: Baseado em AIC e avaliação visual, as distribuições são indistinguíveis.

---

**Suposições**

---

Pacientes de MCS não têm uma melhora de CF para além de 16 semanas (o período de avaliação do CHEST-1). Para essas transições, em que a distribuição de melhor ajuste não pode ser determinada através de AIC ou análise visual, foi suposta a distribuição log-normal. Em todas essas transições, log-normal foi uma opção potencial com base em AIC e análise visual. Além disso, log-normal foi a distribuição de melhor ajuste em transições nas quais uma distribuição de melhor ajuste pode ser determinada.

---

AIC = Critérios de Informação de Akaike; CF = classificação funcional; MCS = melhores cuidados de suporte

Para esse relatório, foi determinado que usar os dados de ajustes paramétricos de CHEST-1 para criar probabilidades de transição dependentes de tempo geraria resultados com uma validade de face maior do que supor que as probabilidades de transição permaneceriam as mesmas através do horizonte de tempo do modelo.

### 3.1.9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)

Os valores de utilidade no primeiro ciclo foram baseados em utilidades relatadas na linha de base em CHEST-1 (Tabela 15 e Tabela 16). Ciclos subsequentes de tratamentos de primeira linha e todos os ciclos de tratamentos de segunda linha foram baseados em utilidades que foram relatadas na última consulta (Tabela 16). Uma limitação importante desses dados é que poucos pacientes estavam em CF IV na linha de base; portanto, o número de pacientes cujos dados de utilidades poderiam informar a estimativa de utilidade de CF IV foi pequeno (n = 8 para o braço de riociguate e n = 2 para o braço de placebo).

Tabela 15. Utilidades Relatadas em CHEST-1 por CF de Linha de Base (Primeiro Ciclo do Modelo)

	<b>riociguate</b>	<b>DP</b>	<b>MCS</b>	<b>DP</b>
CF II	0,685	0,202	0,752	0,204
CF III	0,630	0,251	0,629	0,240
CF IV	0,470	0,335	0,250	0,376

CF = classificação funcional; DP = desvio-padrão; MCS = melhores cuidados de suporte

Tabela 16. Utilidades Relatadas em CHEST-1 na Última Consulta (Ciclos de Modelo Subsequentes)

	<b>riociguate</b>	<b>DP</b>	<b>MCS</b>	<b>DP</b>
CF II	0,753	0,201	0,726	0,199
CF III	0,662	0,223	0,570	0,289
CF IV	0,498	0,327	0,362	0,330

CF = classificação funcional; DP = desvio-padrão; MCS = melhores cuidados de suporte

A pesquisa da literatura selecionada para achar estimativas para desutilidades associadas com eventos adversos no modelo não gerou nenhum resultado utilizável. Nenhum dado sobre desutilidades associadas a eventos adversos foram identificados.

As diferenças detectadas nos resultados EQ-5D observando-se a alocação original do estudo CHEST-1 tratam-se de uma limitação do modelo econômico. As variáveis escala de dispneia de *Borg*, *EuroQoL Quality of Life Scale* (EQ-ED) tiveram significância estatística do ponto de vista exploratório, porém após ajuste em teste hierárquico perderam significância, considerando todo o conjunto de desfechos primário e secundários. Contudo, há sim uma diferença nominalmente significativa entre os dois grupos na mudança da pontuação da EQ-5D, utilizada no modelo econômico. É interessante notar que, mesmo considerando o curto período de observação, houve diferença nominalmente significativa da variável EQ-5D entre os grupos tratamento e placebo quanto aos domínios de mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, que impactam no dia a dia do paciente e seu cuidador.

Por fim, o questionário EQ-5D – caracterizado pela análise combinatória de diversos níveis em cinco domínios permite a comparação de 245 estados de saúde possíveis, o que explica o fato de a medida de tamanho de efeito, considerada pequena ou residual, tenha sido nominalmente significativa.<sup>101</sup>

Adicionalmente, as informações geradas a partir do projeto QALY Brasil (2012)<sup>102</sup> não foram utilizadas nesta avaliação econômica no contexto do HPTEC por ser uma ferramenta generalizada e limitada, não apresentando todos os dados necessários para avaliação de determinadas doenças. Neste caso, a ferramenta do QALY Brasil não foi considerada adequada para esta análise por não apresentar dados com relação específica à doença de HPTEC, além de não exibir dados para todos os estágios de saúde considerados na análise.

### **3.1.10. Estimativa de recursos despendidos e de custos**

A perspectiva econômica desta análise será a do Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora; portanto, apenas custos diretos foram monitorados no caso base do modelo. Os custos de procedimentos e monitoramento, como consultas médicas e cuidado domiciliar tiveram como base de preço a tabela SIGTAP. Para cálculo do custo do tratamento com riociguat, foi utilizado o preço proposto, com base no desconto de 33% no PMVG 17% (Tabela 17).

Conforme já mencionado no item 1.4, riociguate está disponível em comprimidos nas concentrações de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg, para ser tomado três vezes ao dia; a cada 6 a 8 horas. A dose inicial recomendada é de 1,0 mg, três vezes ao dia, por 2 semanas, e deve ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo 2,5 mg, três vezes ao dia (a dose máxima diária é de 7,5 mg), de acordo com a medida da pressão arterial e com a sintomatologia de hipotensão. Como o preço dos comprimidos nas diversas dosagens é o mesmo, para o cálculo do custo do tratamento foi considerado o uso de 3 comprimidos.

Tabela 17. Dosagem do Tratamento e Custo

Droga	Dosagem diária	Custo por comprimido	Custo por dia
riociguate	3 comprimidos	R\$ 100,35	R\$ 301,05

Todos os pacientes recebem cuidados de suporte, o que compreende as seguintes terapias: oxigênio relacionado à CF, varfarina, furosemida e digoxina. Presumiu-se com base em consulta a KOLs locais que o uso de varfarina, furosemida e digoxina é de 63%, 59% e 2%, respectivamente, em todas as CF. O consumo de oxigênio foi estimado em 26% para todas as CFs.<sup>54</sup> A dosagem diária estimada é de 1,36 m<sup>3</sup> por dia exceto para indivíduos em CF IV que recebem 2,122 m<sup>3</sup> por dia (Tabela 18).

Tabela 18. Uso de Recursos de Cuidados de Suporte por CF

Tratamento concomitante	%	Dosagem	Custo	Fonte
Oxigênio relacionado à CF II e III	26% <sup>54</sup>	1,36 m <sup>3</sup> /dia	R\$ 4,47/m <sup>3</sup>	
Oxigênio relacionado à CF IV	26% <sup>54</sup>	2,122 m <sup>3</sup> /dia	R\$ 4,47/m <sup>3</sup>	
varfarina	63%	5 mg/dia	R\$ 0,06/ comprimido de 5 mg	BPS (Período de consulta Nov-2017 – Mai-2019)
furosemida	59%	40 mg/dia	R\$ 0,0005 /comprimido de 40 mg	
digoxina	2%	0,125 mg/dia	R\$ 0,03 /comprimido de 0,125 mg	BPS (Período de consulta Jan-2016 – Jan- 2019).

CF = classificação funcional; mg = miligrama

O modelo também inclui custos de monitoramento por CF (Tabela 19), incluindo os custos de consulta, hospitalização e cuidado domiciliar.

Tabela 19. Custo para Cuidados de Rotina por CF

CF	Custo/ procedimento	Frequência mensal	Custo total	Fonte	
CF II	Consulta médica	R\$ 10,00	0,4	R\$ 4,00	Tabela SIGTAP <sup>103</sup> 03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA - A frequência do procedimento foi validada com especialista local
	Hospitalização	R\$ 838,16	0,07	R\$ 58,67	DATASUS <sup>60</sup> Internação para o CID I27.2 A frequência do procedimento foi validada com especialista local
	Cuidado domiciliar	R\$ 18,29	8 (2 vezes por semana)	R\$ 146,32	Tabela SIGTAP <sup>103</sup> 03.01.05.003-1 - ASSISTÊNCIA DOMICILIAR POR EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA A frequência do procedimento foi validada com especialista local
CF III	Consulta médica	R\$ 10,00	0,5	R\$ 5,00	Tabela SIGTAP <sup>103</sup> 03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA A frequência do procedimento foi validada

				com especialista local
				<p>DATASUS<sup>60</sup></p> <p>Internação para o CID I27.2</p> <p>A frequência do procedimento foi validada com especialista local</p>
Hospitalização	R\$ 838,16	0,12	R\$ 100,58	
				<p>Tabela SIGTAP<sup>103</sup></p> <p>03.01.05.003-1 - ASSISTÊNCIA DOMICILIAR POR EQUIPE MULTIPROFISSIONAL NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA</p> <p>A frequência do procedimento foi validada com especialista local</p>
Cuidado domiciliar	R\$ 18,29	16 (4 vezes por semana)	R\$ 292,64	
				<p>Tabela SIGTAP<sup>103</sup></p> <p>03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA</p> <p>A frequência do procedimento foi validada com especialista local</p>
Consulta médica	R\$ 10,00	0,75	R\$ 7,50	
CF IV				<p>DATASUS<sup>60</sup></p> <p>Internação para o CID I27.2</p> <p>A frequência do procedimento foi validada com especialista local</p>
Hospitalização	R\$ 838,16	0,22	R\$ 184,39	
				<p>Tabela SIGTAP<sup>103</sup></p> <p>03.01.05.003-1 - ASSISTÊNCIA DOMICILIAR POR EQUIPE</p>
Cuidado domiciliar	R\$ 18,29	28 (7 vezes por semana)	R\$ 512,12	

MULTIPROFISSIONAL NA  
ATENÇÃO  
ESPECIALIZADA  
A frequência do  
procedimento foi validada  
com especialista local

CF = classificação funcional

Também houve custos contínuos associados com HPTEC, incluindo hospitalização, consultas médicas com especialistas e clínicos gerais e testes diagnósticos. As taxas anuais de acesso a esses recursos para pacientes com HPTEC no Brasil foram validados com especialistas locais, como demonstrado na Tabela 20. Uma taxa de hospitalização média foi aplicada a todos os pacientes, através de dados do DATASUS. O cálculo para custo da internação não estratificou internações em UTI ou enfermaria. Custos unitários associados com esses recursos são demonstrados na Tabela 21.

Tabela 20. Uso de Recursos Contínuos por paciente por ciclo

Recurso	Frequência	Fonte
Hospitalizações	0,6	
Consultas com especialistas	0,4	
Consultas com clínicos gerais	0,9	Schweikert et al.2014 <sup>54</sup>
Testes diagnósticos	2,8	

Tabela 21. Custos unitários por paciente por ciclo

Recurso	Custo unitário	Fonte
Consultas clínico geral	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada <sup>103</sup>
Consultas Especialistas	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 Consulta médica em atenção especializada <sup>103</sup>
Exames e testes diagnósticos	R\$ 75,20*	02.02.02.038-0 - Hemograma completo- R\$ 4,11 <sup>103</sup>

02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio: R\$ 1,85<sup>103</sup>  
 02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio: R\$ 1,85<sup>103</sup>  
 02.02.01.069-4 - Dosagem de ureia: R\$ 1,85<sup>103</sup>  
 02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina R\$ 1,85<sup>103</sup>  
 02.02.02.014-2- Determinação de tempo e  
 atividade da protrombina (TAP): R\$ 2,73<sup>103</sup>  
 02.06.02.003-1 - Tomografia computadorizada de  
 tórax: R\$ 136,41<sup>103</sup>  
 02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica:  
 R\$ 39,94<sup>103</sup>  
 02.11.08.008-0 - Teste da caminhada de 6 minutos-  
 R\$ 2,18<sup>103</sup>

Hospitalização - por episódio	R\$ 838,16	Internação CID I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária <sup>60</sup>
Cuidado domiciliar	R\$ 18,29	03.01.05.003-1 - Assistência domiciliar por equipe multiprofissional na atenção especializada <sup>103</sup>

---

\*Os custos foram ponderados pela frequência de exames e testes de diagnóstico por ciclo. Considerou-se que são realizados por ano 3 hemogramas, 3 dosagens de sódio, 3 dosagens de potássio, 3 dosagens de uréia, 3 dosagens de creatinina, 3 determinações de tempo e atividade de protrombina, 1 tomografia, 1 ECG, 3 testes de caminhada.

Os custos dos eventos adversos (insuficiência cardíaca e síncope) vieram da base de dados do SIH do DataSUS. (Tabela 22).

Após consulta com especialistas, nota-se que pacientes em estádios mais graves (CF III e IV) podem estar mais susceptíveis a um episódio de insuficiência ventricular direita, levando a possíveis custos de hospitalização por choque cardiogênico. No entanto, não existem dados concretos na literatura para esta estimativa. Desta forma, o modelo não considera a segmentação por CF para eventos adversos e hospitalizações, uma vez que os dados foram obtidos através dos estudos CHEST-1 e CHEST-2, que também não fizeram esta segmentação.

Tabela 22. Custo devido a eventos adversos

	<b>Custo</b>	<b>Referência</b>
Insuficiência cardíaca	R\$ 1.559,44	Internação CID I50 - Insuficiência cardíaca <sup>60</sup>
Síncope	R\$ 548,90	Internação CID R55 - Síncope e colapso <sup>60</sup>

### **3.1.11. Método de modelagem**

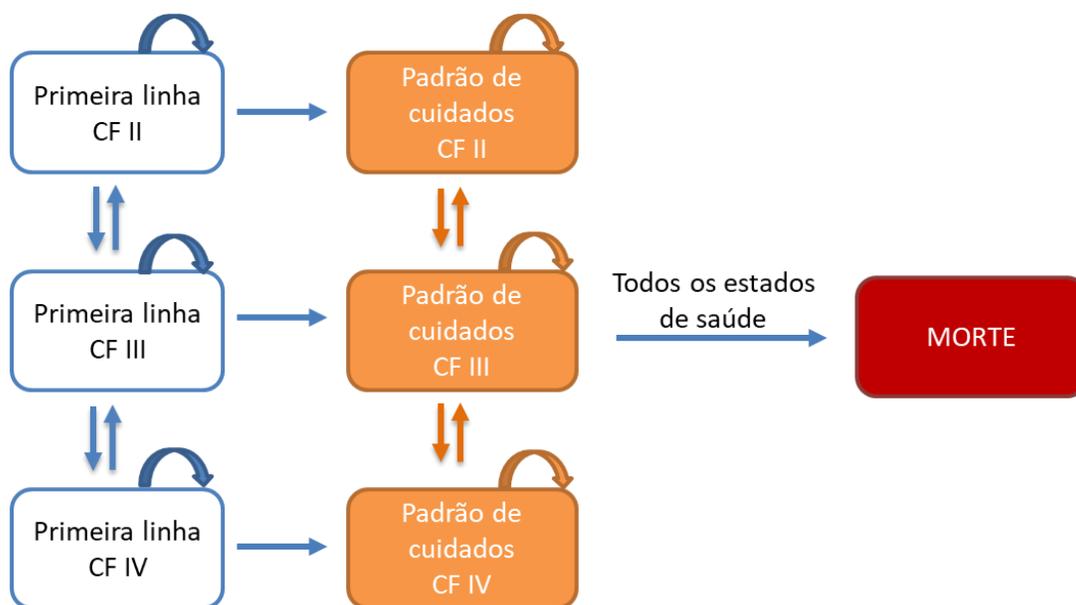
#### **3.1.11.1. Estrutura conceitual**

No centro do modelo está a mudança de CF, que influencia a probabilidade da morte do paciente, mudanças na qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL; refletida em anos de vida ajustados pela qualidade [QALY]) e dTC6M. O tipo de tratamento recebido pelo paciente influencia a probabilidade de uma mudança em CF, incidência de eventos adversos (EAs), morte e HRQoL (novamente, refletido em QALY).

#### **3.1.11.2. Transição de estádios de saúde**

A qualquer momento no modelo, os pacientes existirão em um estado de saúde definido por CF e um grupo de tratamento, a depender se o paciente descontinuou ou não o tratamento de primeira linha. O diagrama de transições de estado de saúde (Figura 16) demonstra todos os estados de saúde possíveis e vias de transição que vão existir dentro do modelo. Morte pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde. Pacientes poderiam transacionar entre CF II e CF IV, mas poderiam apenas transicionar um nível de CF por vez por ciclo de 16 semanas do modelo (essa duração foi escolhida para corresponder com o período de monitoramento de 16 semanas de CHEST-1). A exclusão de CF I foi razoável, uma vez que a maioria das mudanças de CF observada em CHEST-1 foram entre CF II e CF IV (1% de todos pacientes estavam em CF I na linha de base e 7% estavam em CF I na última consulta médica).<sup>94</sup> Além disso, *KOLs* indicaram que existia pouca significância econômica no monitoramento desses pacientes.

Figura 16. Transições de Estado de Saúde



As probabilidades de transição para pacientes em tratamento com riociguate no horizonte temporal do modelo foram calculados a partir de uma análise de dados agrupados de CHEST-1 e CHEST-2. Em qualquer ciclo do modelo, o paciente sendo tratado com riociguate pode melhorar, piorar ou permanecer na mesma CF. Melhoras eram improváveis para pacientes sendo tratados em placebo, no entanto, melhorias em CF foram observadas em uma pequena proporção de pacientes no braço de placebo de CHEST-1. Portanto, probabilidades para mudança em CF (piorar, melhorar ou permanecer) no braço do melhor cuidado de suporte para as primeiras 16 semanas foram baseadas no braço de placebo de CHEST-1. Além de 16 semanas, as probabilidades de CF piorar ou ser mantida foram baseadas em extrapolações do braço de placebo de CHEST-1, mas também é assumido que pacientes não poderiam melhorar em CF porque a literatura sugere que uma melhora significativa não deve ser esperada com o melhor cuidado de suporte.<sup>98</sup>

A tabela abaixo descreve os estados de saúde do modelo e como os pacientes podem entrar ou sair desses estados de saúde.

Tabela 23. Descrições de estados de saúde

Estado de Saúde	Descrição e Suposições
CF II	Os pacientes permanecem no tratamento de primeira linha a não ser que descontinuem o tratamento por qualquer razão. Em caso de descontinuação do tratamento de primeira linha, os pacientes continuam sendo tratados com apenas MCS no próximo ciclo mas permanecem em CF II. Pacientes que pioram em CF continuam recebendo o mesmo tratamento (independentemente de primeira-linha ou apenas MCS) mas mudam para CF III no próximo ciclo.
CF III	Os pacientes permanecem no tratamento de primeira linha a não ser que descontinuem o tratamento por qualquer razão. Em caso de descontinuação do tratamento de primeira linha, os pacientes continuam sendo tratados com apenas MCS no próximo ciclo mas permanecem em CF III. Pacientes que pioram em CF continuam recebendo o mesmo tratamento (independentemente de primeira-linha ou apenas MCS) mas mudam para CF IV no próximo ciclo. Pacientes que melhoram em CF também continuam recebendo o mesmo tratamento, mas mudam para CF II no próximo ciclo.
CF IV	Os pacientes permanecem no tratamento de primeira linha a não ser que descontinuem o tratamento por qualquer razão. Em caso de descontinuação do tratamento de primeira linha, os pacientes continuam sendo tratados com apenas MCS no próximo ciclo mas permanecem em CF IV.  Pacientes que melhoram em CF também continuam recebendo o mesmo tratamento (independentemente de primeira-linha ou apenas MCS), mas mudam para CF III no próximo ciclo.
Morte	

MCS: Melhores cuidados de suporte.

### 3.1.12. Pressupostos do modelo

Todas as suposições na análise do caso-base do modelo de Custo-Efetividade foram discutidas em detalhe acima. A Tabela 24 sumariza essas suposições.

Tabela 24. Visão geral das suposições

Tópico	Suposição	1. Justificação 2. Implicação
População	Uma coorte fixa de pacientes foi analisada.	Suposição padrão para modelos de coorte de Markov  Casos de HPTEC incidentes não foram considerados na análise
Efeito do tratamento na hemodinâmica	Suposto ter impacto mínimo nos padrões de tratamentos clínicos e excluído do modelo	Baseado em discussão com especialistas clínicos e análise do NICE sobre Hipertensão Pulmonar Arterial.  Embora de interesse para clínicos, foi concluído que a uma mudança em biobarcadores hemodinâmicos teria um impacto econômico mínimo e, portanto, teria um efeito insignificante nos resultados de custo-efetividade.
Eficácia do MCS	Transições de CF até 16 semanas e piora de CF depois de 16 semanas foram baseadas em uma extrapolação do tempo de vida de curvas Kaplan-Meier do braço de placebo de CHEST-1 usando ajuste paramétrico log-normal.	Dados de CHEST-1 eram os melhores dados disponíveis para transições de CF apesar da duração limitada. A distribuição paramétrica com o melhor ajuste para os dados em geral (log-normal) foi determinada através de uma investigação de extrapolações múltiplas.  Uma extrapolação é uma previsão de desfechos de longo prazo baseada em dados de curto prazo como também uma expectativa de uma tendência. Sempre haverá uma

		<p>incerteza da validade da extrapolação. O impacto de diferentes ajustes paramétricos que se ajustem aos dados de maneira razoavelmente bem deve ser considerado como parte das análises de cenário.</p>
Eficácia de riociguat	<p>Com base nas curvas de Kaplan-Meier de CHEST-1 e -2 e extrapolação usando ajuste paramétrico log-normal.</p>	<p>Todos os dados disponíveis sobre riociguat usados em conjunção para fornecer a estimativa mais robusta de mudanças de CF no decorrer do tempo.</p> <p>Houveram incertezas em mudanças de CF à longo prazo para riociguat, uma vez que não havia dados de longo prazo disponíveis para validar a eficácia de longo prazo.</p>
Eficácia do comparador	<p>O comparador MCS é suposto como equivalente ao placebo. Razões de risco para o comparador foram aplicadas para as probabilidades de transição de riociguat para as primeiras 16 semanas. Em ciclos subsequentes a piora de CF foi assumida ser a mesma nas primeiras 16 semanas, nenhuma melhora em CF foi permitida.</p>	<p>Dados limitados sobre o impacto de comparador na mudança de CF estavam disponíveis.</p>
Probabilidades de transição	<p>Os intervalos de confiança supostos foram 20% acima e abaixo do valor de caso-base</p>	<p>Não foi possível estimar diretamente intervalos de confiança a partir das extrapolações, isso foi uma suposição razoável.</p> <p>Resultados da Análise de Sensibilidade probabilística não forneceram um quadro completo do possível impacto de variação em</p>

		probabilidades de transição.
Utilidades	<p>O modelo pode empregar utilidades para riorciguante e MCS são baseadas em CF e grupo de tratamento. Usando CHEST-1 utilidades na linha de base (primeiro ciclo do modelo) e última consulta médica (ciclos do modelo subsequentes), ponderados pelo número de pacientes em cada braço e CF.</p>	<p>Utilidades por CF e tratamento refletem os desfechos de utilidade observados no ensaio de CHEST-1.</p>
Mortalidade	<p>Com base em CF e idade. A tábua da vida (morte não relacionada à doença ou tratamento) é implementada como um risco relativo de morte com base em idade (comparada com o risco de linha de base devido a HPTEC).</p>	<p>Os dados usados foram obtidos da Tábua da Vida do IBGE e são largamente usados para parametrizar estimativas de mortalidade. O dados de mortalidade refletem a mortalidade observada nesta população</p>
Desutilidades relacionadas a EAs	<p>Não aplicado devido à falta de evidências, embora o modelo contenha estrutura para incluir desutilidades se os dados se tornarem disponíveis</p>	<p>Dados sobre EAs específicos no modelo não estavam prontamente disponíveis na literatura publicada. O decremento de utilidade associado com o tratamento pode ter sido subestimado; no entanto, índices de EAs foram geralmente baixos e o decremento de utilidade teria sido marginal. Portanto o impacto dessa subestimação provavelmente teria sido muito pequeno.</p>
Custos de Eventos EA	<p>Hipotensão não incorreu em custos</p>	<p>Hipotensão é um diagnóstico muito comum e é facilmente gerenciado e por conta disso é improvável em incorrer em custos de gerenciamento adicional. Isso foi confirmado por discussões com <i>KOLs</i></p>

		O custo dos EAs pode ter sido subestimado; no entanto, esse impacto provavelmente seria marginal
Custos funcionais específicos de classe	Suposto que os custos de consulta médica e custos de hospitalização associados com CF são cobertos pelos custos específicos relevantes para o tratamento em curso (para evitar contagem dupla).	Fontes de custos específicos para HPTEC não forneceram estimativas de custos por CF  As diferenças de custos por CF podem ter sido subestimadas, portanto, podem estar subestimando o benefício de melhorias em CF.

EA = evento adverso; HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; CF= classificação funcional; ATS= Avaliação de Tecnologia da Saúde; KOL= *key opinion leader*. NICE = *The National Institute for Health and Care Excellence* MCS: melhores cuidados de suporte.

### 3.1.13. Métodos analíticos de apoio

#### 3.1.13.1. Análise de sensibilidade determinística

O objetivo de uma análise de sensibilidade determinística é identificar parâmetros que tenham maior influência nos resultados do modelo. Os parâmetros do modelo foram variados em  $\pm 20\%$  do valor do caso base para investigar o impacto na RCEI do riociguat. O grau de mudança em ambas as direções reflete o nível de influência desse parâmetro particular.

Tabela 25. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Valor base	Menor valor	Maior valor
Duração do ciclo em anos	0,308	0,246	0,369
Horizonte temporal em anos	30	10	15
Taxa de desconto (custo)	0,05	0	0,10
Taxa de desconto (desfecho em saúde)	0,05	0	0,10
Status de CF na linha de base: CF II	0,31	0,248	0,372
Status de CF na linha de base: CF III	0,64	0,512	0,768

% homem	0,34	0,272	0,408
Idade inicial	59	47,2	70,8
Probabilidade de transição placebo no ciclo 1 CF II a CF III	0,153	0,122	0,184
Probabilidade de transição placebo no ciclo 1 CF III a CF II	0,290	0,232	0,348
Probabilidade de transição placebo no ciclo 1 CF III a CF IV	0,052	0,041	0,062
Probabilidade de transição placebo no ciclo 1 CF IV a CF III	0,569	0,455	0,683
Probabilidade de transição riociguatate no ciclo 1 CF II a CF III	0,125	0,100	0,150
Probabilidade de transição riociguatate no ciclo 1 CF III a CF II	0,449	0,359	0,539
Probabilidade de transição riociguatate no ciclo 1 CF III a CF IV	0,036	0,029	0,043
Probabilidade de transição riociguatate no ciclo 1 CF IV a CF III	0,781	0,625	0,937
Razão de risco no ciclo 1 CF II a CF III	1,265	1,012	1,518
Razão de risco no ciclo 1 CF III a CF II	0,502	0,401	0,602
Razão de risco no ciclo 1 CF III a CF IV	1,472	1,178	1,767
Razão de risco no ciclo 1 CF IV a CF III	0,371	0,297	0,445
Razão de risco no ciclo 2 CF II a CF III	1,265	1,012	1,518
Razão de risco no ciclo 2 CF III a CF II	0,502	0,401	0,602
Razão de risco no ciclo 2 CF III a CF IV	1,472	1,178	1,767
Razão de risco no ciclo 2 CF IV a CF III	0,371	0,297	0,445
Troca devido a EA riociguatate (ciclo 1)	0,0419	0,0335	0,0502
Troca devido a EA Placebo (ciclo 1)	0	0	0
Troca devido a EA riociguatate (ciclo 2)	0,0144	0,0115	0,0172
Troca devido a EA Placebo (ciclo 2)	0	0	0
Taxa de mortalidade riociguatate CF II	0,40%	0,32%	0,48%
Taxa de mortalidade Placebo CF II	0,40%	0,32%	0,48%
Taxa de mortalidade riociguatate CF III	2,18%	1,74%	2,62%

Taxa de mortalidade Placebo CF III	2,18%	1,74%	2,62%
Taxa de mortalidade riociguate CF IV	2,18%	1,74%	2,62%
Taxa de mortalidade Placebo CF IV	2,18%	1,74%	2,62%
Custo riociguate ciclo 1	R\$ 33.791,70	R\$ 27.033,36	R\$ 40.550,05
Custo Placebo ciclo 1	0,00	0,00	0,00
Custo riociguate ciclo 2	R\$ 33.791,70	R\$ 27.033,36	R\$ 40.550,05
Custo Placebo ciclo 2	0,00	0,00	0,00
Custo iniciação riociguate	R\$ 67,20	R\$ 53,76	R\$ 80,65
Custo iniciação Placebo	0	0	0
Custo continuação riociguate	R\$ 701,08	R\$ 560,86	R\$ 841,30
Custo continuação Placebo	R\$ 671,19	R\$ 536,95	R\$ 805,43
Custo de varfarina	R\$ 4,21	R\$ 3,37	R\$ 5,05
Custo de furosemida	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,04
Custo de digoxina	R\$ 0,06	R\$ 0,05	R\$ 0,07
Custo de oxigênio CF II	R\$ 177,42	R\$ 141,93	R\$ 212,90
Custo de oxigênio CF III	R\$ 177,42	R\$ 141,93	R\$ 212,90
Custo de oxigênio CF IV	R\$ 276,82	R\$ 221,46	R\$ 331,18
Custos CF II	R\$ 771,66	R\$ 617,33	R\$ 925,99
Custos CF III	R\$ 1470,35	R\$ 1176,28	R\$ 1764,42
Custos CF IV	R\$ 2599,44	R\$ 2079,55	R\$ 3119,33

### 3.1.13.2. Análise de sensibilidade probabilística

Para explicar a variabilidade nos resultados devido à incerteza estatística nos inputs, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. As análises probabilísticas foram executadas para 1.000 iterações na qual se variou simultaneamente todos os parâmetros do modelo.

### 3.2. Resultados

De acordo com a adaptação do modelo da Bayer Pharma AG, a utilização do riociguate quando comparada com o melhor cuidado de suporte, resultará em 10,50 LYGs e 7,32 QALYs a um custo total de R\$ 903.393,92, e para os melhores cuidados de suporte resultará em 8,69 LYGs e 4,59 QALYs a um custo total de R\$ 73.270,36 (Tabela 26).

Tabela 26. Resultado do modelo

	<b>riociguate</b>	<b>Placebo/Melhores cuidados</b>	<b>Incremental</b>
Custo total	R\$ 903.393,92	R\$ 73.270,36	R\$ 830.123,56
LYGs	10,50	8,69	1,81
QALYs	7,32	4,59	2,73
	<b>Custo efetividade por LYG (CE)</b>		R\$ 457.590,35
	<b>Custo efetividade por QALY (CU)</b>		R\$ 303.985,08

#### 3.2.2. Sensibilidade determinística

De acordo com a adaptação do modelo do time global, o parâmetro que mais alterou o resultado foi o desconto aplicado no resultado de saúde, conforme tabelas abaixo.

Tabela 27. Análise de sensibilidade determinística- QALY - Parâmetros mais influentes do modelo

<b>Nome</b>	<b>Base</b>	<b>Menor valor</b>	<b>Maior valor</b>
Taxa de desconto – desfecho em saúde	R\$ 303.985,08	R\$ 180.205,36	R\$ 465.953,58
Horizonte temporal	R\$ 303.985,08	R\$ 357.657,54	R\$ 436.886,29
Taxa de desconto - custo	R\$ 303.985,08	R\$ 434.585,06	R\$ 230.131,08
Mortalidade em CF III - Placebo	R\$ 303.985,08	R\$ 319.534,99	R\$ 227.663,71
Idade inicial	R\$ 303.985,08	R\$ 306.882,83	R\$ 372.578,59
Custo de riociguate (Ciclos subsequentes)	R\$ 303.985,08	R\$ 243.828,52	R\$ 364.141,65
Duração do ciclo	R\$ 303.985,08	R\$ 284.044,69	R\$ 322.043,14
Descontinuação riociguate (ciclo 2)	R\$ 303.985,08	R\$ 310.985,68	R\$ 297.428,45
Mortalidade em CF IV (placebo)	R\$ 303.985,08	R\$ 311.076,58	R\$ 298.196,20
Mortalidade em CF III (riociguate)	R\$ 303.985,08	R\$ 298.173,46	R\$ 309.847,09

Figura 17. Diagrama tornado com os 10 parâmetros mais influentes no modelo

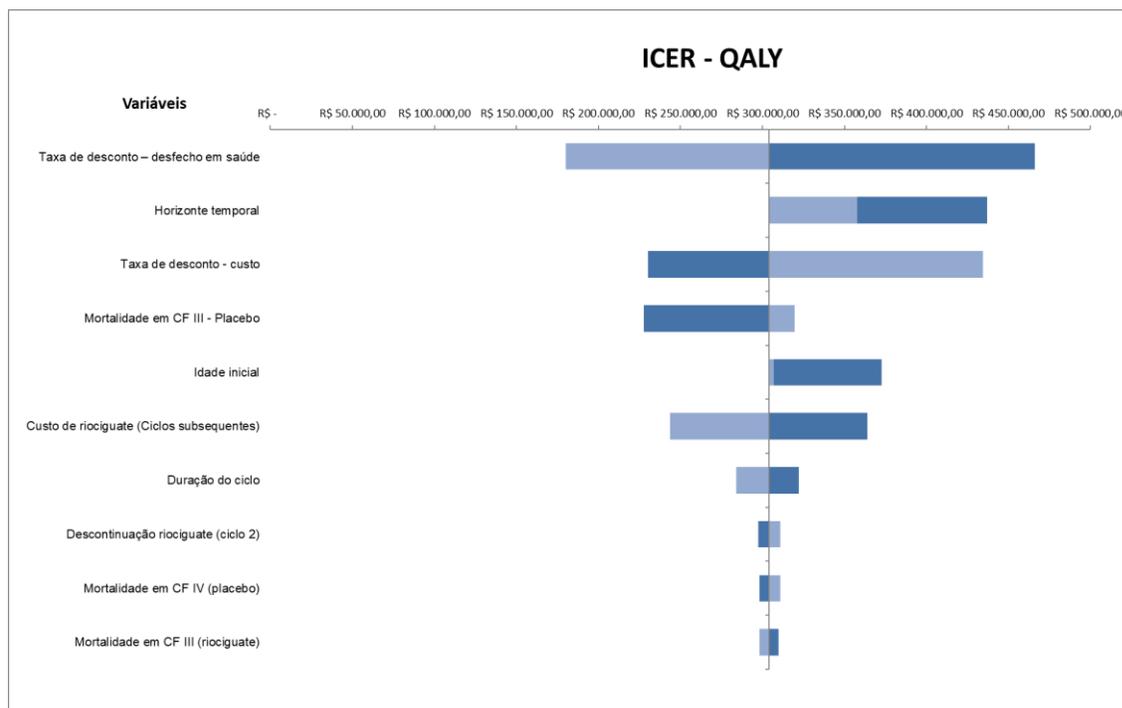
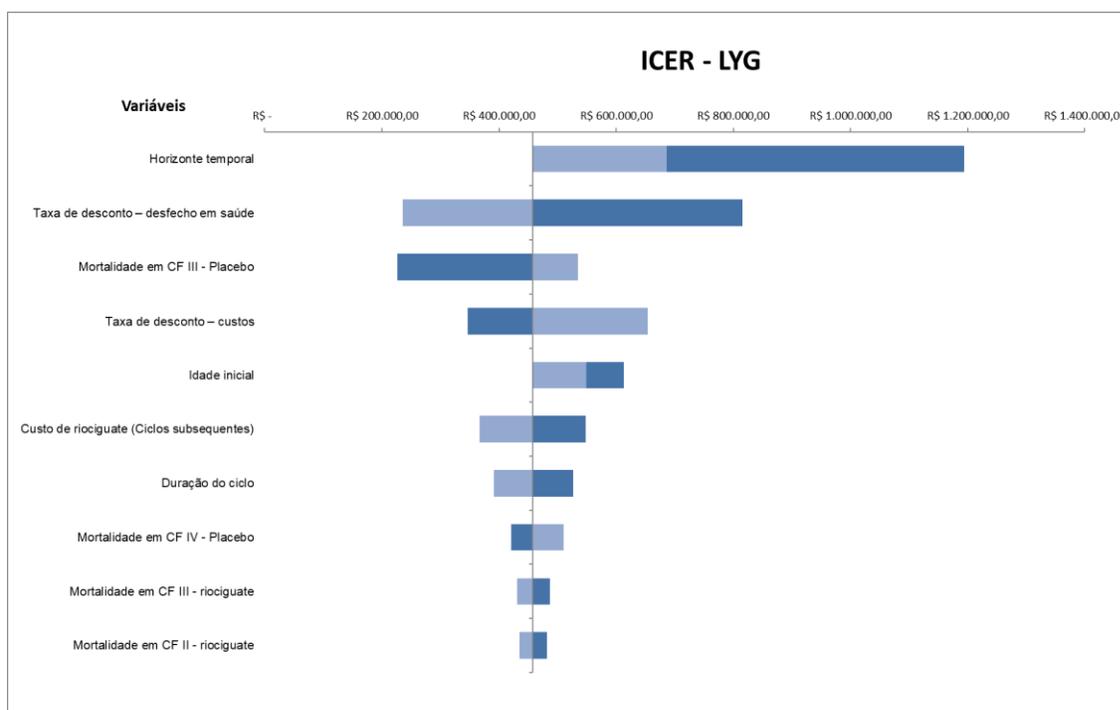


Tabela 28. Análise de sensibilidade determinística- LYGs - Parâmetros mais influentes do modelo

Nome	Base	Menor valor	Maior valor
Horizonte temporal	R\$ 457.590,35	R\$ 686.357,33	R\$ 1.194.088,31
Taxa de desconto – desfecho em saúde	R\$ 457.590,35	R\$ 235.866,85	R\$ 815.286,16
Mortalidade em CF III - Placebo	R\$ 457.590,35	R\$ 535.126,46	R\$ 226.481,10
Taxa de desconto – custos	R\$ 457.590,35	R\$ 654.183,19	R\$ 346.417,53
Idade inicial	R\$ 457.590,35	R\$ 549.109,51	R\$ 613.042,90
Custo de riociguate (Ciclos subsequentes)	R\$ 457.590,35	R\$ 367.036,36	R\$ 548.144,35
Duração do ciclo	R\$ 457.590,35	R\$ 391.783,23	R\$ 526.773,21
Mortalidade em CF IV - Placebo	R\$ 457.590,35	R\$ 510.140,45	R\$ 420.694,08
Mortalidade em CF III - riociguate	R\$ 457.590,35	R\$ 430.851,13	R\$ 486.799,58
Mortalidade em CF II - riociguate	R\$ 457.590,35	R\$ 435.236,41	R\$ 481.791,21

Figura 18. Diagrama tornado com os 10 parâmetros mais influentes no modelo- LYG



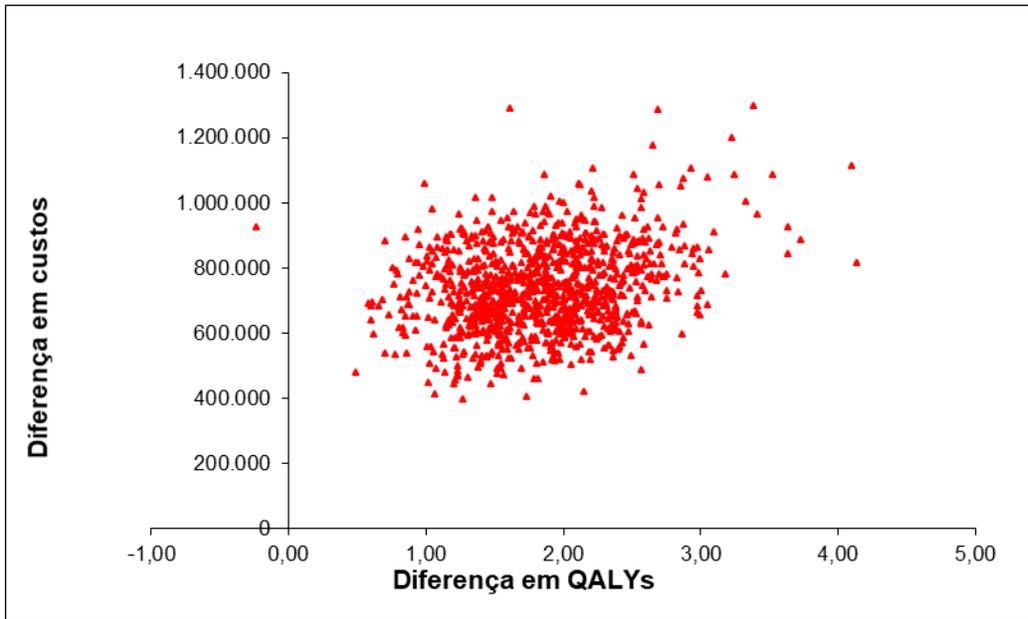
A frequência de uso de oxigênio de 26% utilizada no modelo para todas as CFs, foi reportada em um estudo de registro europeu.<sup>54</sup> No entanto, esta frequência pode estar subestimada para pacientes em estádios mais graves na prática clínica. Dessa forma, afim de verificar o impacto da variação deste parâmetro nos resultados econômicos, foi realizada uma análise adicional, variando a frequência de uso de oxigênio em 10% para CF II, 30% para CF III e 60% para CF IV. Os resultados de RCEI para QALY e LYG foram R\$ 302.192,63 e R\$ 454.892,16, respectivamente.

### 3.2.3. Sensibilidade probabilística

#### 3.2.3.1. Custo efetividade por QALYs

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística nota-se que riociguat encontra-se no primeiro quadrante do plano de custo-efetividade na maioria das iterações. O riociguat em relação ao melhor cuidado de suporte apresenta uma RCEI média de R\$ 402.569,52 após 1.000 iterações (Figura 19).

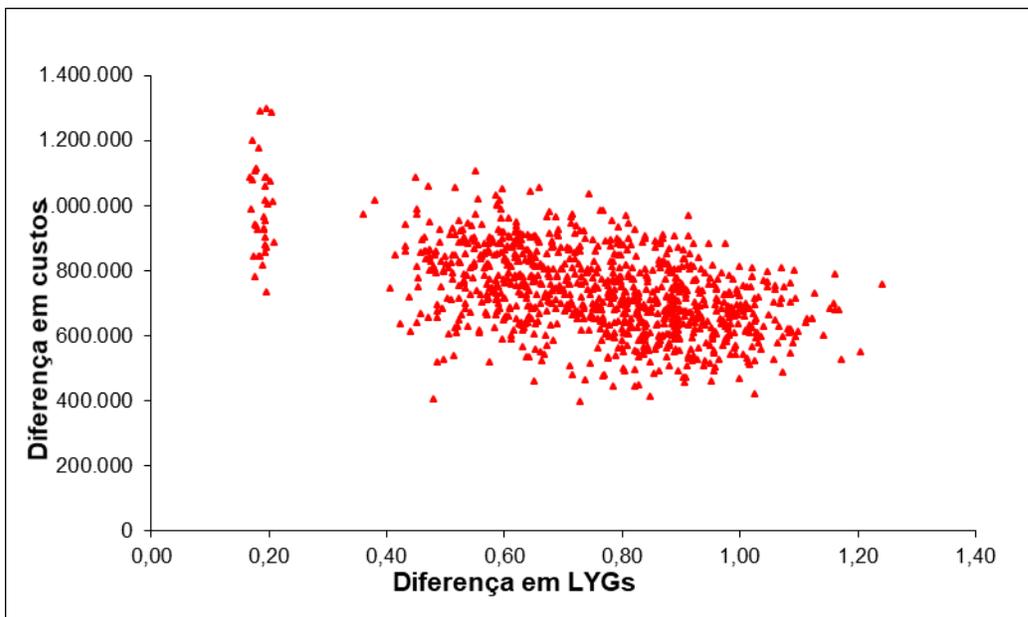
Figura 19. Custo efetividade por QALY



### 3.2.3.1. Custo efetividade por LYGs

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística vemos que em 100% das iterações o riociguate encontra-se no primeiro quadrante do plano de custo-efetividade por LYGs. O riociguate em relação ao melhor cuidado de suporte apresenta uma RCEI média de R\$ 987.601,34 após 1.000 iterações (Figura 20).

Figura 20. Custo efetividade por LYGs



### 3.3. Considerações finais

Com base na adaptação do modelo do time global, vemos que os resultados atuais da análise sugerem que o riociguate pode ser usado como terapia de primeira linha para tratar pacientes com HPTEC considerados inoperáveis ou com HPTEC persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, visto que fornece benefícios muito claros em termos de LYG e QALY em relação aos melhores cuidados de saúde.

No contexto de doenças raras, dificilmente uma opção terapêutica para patologias específicas que afetam pequena parte da população, será custo-efetiva. Algumas entidades já não reconhecem o conceito de custo-efetividade para a determinação de valor destes produtos, e enfatizam o valor clínico das novas tecnologias, além de recorrerem a outras metodologias para avaliação destes casos.<sup>104, 105</sup> Portanto, é reconhecido que essa ferramenta econômica não seja a mais adequada durante o processo de avaliações desses medicamentos no contexto de condições raras, e que outros aspectos também devem ser considerados durante a avaliação. Neste contexto, a Bayer realizou uma análise de decisão multi-critério (MCDA) em 2018, que é uma ferramenta que realiza a identificação de considerações sistemáticas e explícitas de múltiplos fatores que podem influenciar uma decisão, permitindo uma avaliação que supere aspectos econômicos. As opiniões entre os participantes foram consistentes em relação aos resultados positivos que o tratamento com riociguate pode proporcionar aos pacientes, especialmente no contexto da ausência de outros tratamentos. Além disso, forneceu uma avaliação igual dos mesmos dados e critérios, mantendo a independência da individualidade de cada participante.<sup>106</sup>

A HPTEC é uma doença rara e a expectativa de vida para os pacientes, em particular os de CF IV, raramente excede uma década, então o ganho em termos de QALY e LYG com o tratamento com riociguate deve ser extremamente valorizado.

Dada a situação pouco definida da avaliação de medicamentos voltados para doenças raras no mundo e particularmente no Brasil faz-se necessária ampla discussão de como estas avaliações ocorrerão. Quais parâmetros serão considerados mais relevantes (eficácia, segurança e qualidade de vida) ou ainda custos e as relações dele derivadas, como custo-efetividade e custo-utilidade. E ainda, caso estes últimos sejam usados, qual o limiar a ser considerado.

## 4. Impacto orçamentário

O cenário base aqui apresentado refere-se a um contexto ideal, onde todos os pacientes que desenvolvem a HPTEC seriam diagnosticados e tratados com riociguate. É entendido que por conta de barreiras como dificuldade no diagnóstico, tempo para difusão da droga no mercado, desconhecimento da doença, ausência de protocolo clínico específico para HPTEC, entre outros fatores, este cenário base torna-se incompatível com a realidade do Brasil. Dessa forma, é apresentada aqui também uma análise baseada na realidade brasileira, **cenário proposto**, que reflete o real contexto do tratamento da HPTEC no Brasil.

### 4.1. Métodos

Para a análise de impacto orçamentário do uso do riociguate para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente no Sistema Único de Saúde, optou-se pela adoção de um modelo estatístico seguindo as orientações da Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário<sup>107</sup> e a diretriz da ISPOR.<sup>108</sup> De acordo a Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário,<sup>107</sup> os ajustes para a inflação e para taxa de descontos não são recomendados, e por isso, não foram utilizados na análise de impacto orçamentário.

O modelo incluiu custos com medicamentos e manejo de eventos adversos relacionados ao tratamento. Adicionalmente, foram considerados também os custos com consultas médicas relacionadas ao período inicial de titulação para os pacientes em tratamento com riociguate, uma vez que durante este período os pacientes estão sujeitos a um monitoramento mais frequente.

#### 4.1.1. Definição da população

A coorte é a mesma descrita no item 3.1.1, pacientes adultos, de ambos os sexos, com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar.

Conforme já mencionado, o desenvolvimento da HPTEC está relacionado a uma sequela do tromboembolismo pulmonar, por isso para estimar o número de casos de HPTEC é necessário estimar qual número de pacientes que sobrevivem à embolia pulmonar aguda. Para isso, inicialmente foi estimado o número de novos pacientes com embolia pulmonar (EP) a partir da aplicação da taxa de incidência de EP de 0,05% (Diretriz de Embolia Pulmonar 2004)<sup>109</sup> na estimativa da população brasileira adulta em 2018 de acordo com o IBGE. Posteriormente, consultados o número de internações para

o CID I26 (Embolia Pulmonar) pelo sistema DATASUS (período de 2015), foi estimada a probabilidade do paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar (80%), a partir da qual aplicou-se a incidência de 3,21% de HPTEC para estes pacientes que sobreviveram a um evento de embolia pulmonar<sup>50</sup> (Tabela 29).

Finalmente, foi necessário considerar a taxa de pacientes inoperáveis ou recorrentes/persistentes pós-cirurgia para obtenção da população de pacientes de interesse. Mayer et al. em 2011<sup>56</sup> avaliaram prospectivamente do período de 2007 a 2009 os resultados dos pacientes com HPTEC que realizaram cirurgia, mostrando que dos 679 pacientes com HPTEC, 427 foram considerados operáveis, restando 37,1% pacientes inoperáveis. Além disso, Hoepfer et. al. em 2015<sup>57</sup> mostraram que até 35% dos pacientes podem ter HPTEC persistente/recorrente após cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar. Considerando essas informações, obteve-se a estimativa de novos pacientes que se beneficiariam do tratamento com riociguat (Tabela 30).

Para a análise de impacto orçamentário não foi considerada a demanda por judicialização, por estas serem difíceis de mensurar.

Figura 20. Fluxograma para cálculo de novos pacientes/ano com HPTEC inoperável e/ou recorrente.



Tabela 29. Estimativa de novos pacientes com HPTEC

	2020	2021	2022	2023	2024	Fonte
População brasileira adulta	157.777.008	159.852.605	161.857.649	163.790.796	165.649.923	Estimativa da população brasileira adulta segundo IBGE - Projeção 2013
Incidência de embolia pulmonar	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	Diretriz 2004 - Incidência de EP. <sup>51</sup>
Casos de Embolia Pulmonar	78.889	79.926	80.929	81.895	82.825	Cálculo
% sobreviver a embolia pulmonar	80%	80%	80%	80%	80%	DataSUS 2015 <sup>60</sup>
Casos de Embolia Pulmonar - vivos	63.207	64.038	64.842	65.616	66.361	Cálculo
Incidência de HPTEC (em %)	3,21%	3,21%	3,21%	3,21%	3,21%	Ende-Verhaar 2017 <sup>50</sup>
População com HPTEC	2.029	2.056	2.081	2.106	2.130	Cálculo
% pacientes inoperáveis	37,1%	37,1%	37,1%	37,1%	37,1%	Mayer E, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 <sup>56</sup>
Nº pacientes inoperáveis	753	763	772	781	790	Cálculo
% pacientes recorrentes/persistentes após cirurgia	35%	35%	35%	35%	35%	Hoeper MM. Eur Respir Rev. 2015 <sup>57</sup>
Nº pacientes recorrentes/persistentes após cirurgia	447	453	458	464	469	Cálculo: porcentagem aplicada aos pacientes considerados operáveis (número total de pacientes com HPTEC menos os pacientes inoperáveis)

Tabela 30. Estimativa de novos pacientes com HPTEC inoperável ou resiste à cirurgia por ano

	2020	2021	2022	2023	2024
<b>População alvo (novos pacientes)</b>	1.199	1.215	1.230	1.245	1.259

Conforme disposto anteriormente, entende-se que este cenário não reflete corretamente a realidade brasileira. Desta forma, apresenta-se um **cenário proposto** que considera a avaliação de uma especialista sobre o acesso destes pacientes ao diagnóstico, estimando-se que o diagnóstico do HPTEC seja realizado corretamente em cerca de 50% dos pacientes (Anexo D). Assumiu-se que este percentual seria progressivo durante os anos da incorporação, considerando que disponibilidade de um medicamento no mercado e protocolos e diretrizes que orientarão os cuidados, diagnóstico e tratamento do HPTEC no SUS colaboram para o aumento desta taxa de diagnóstico.

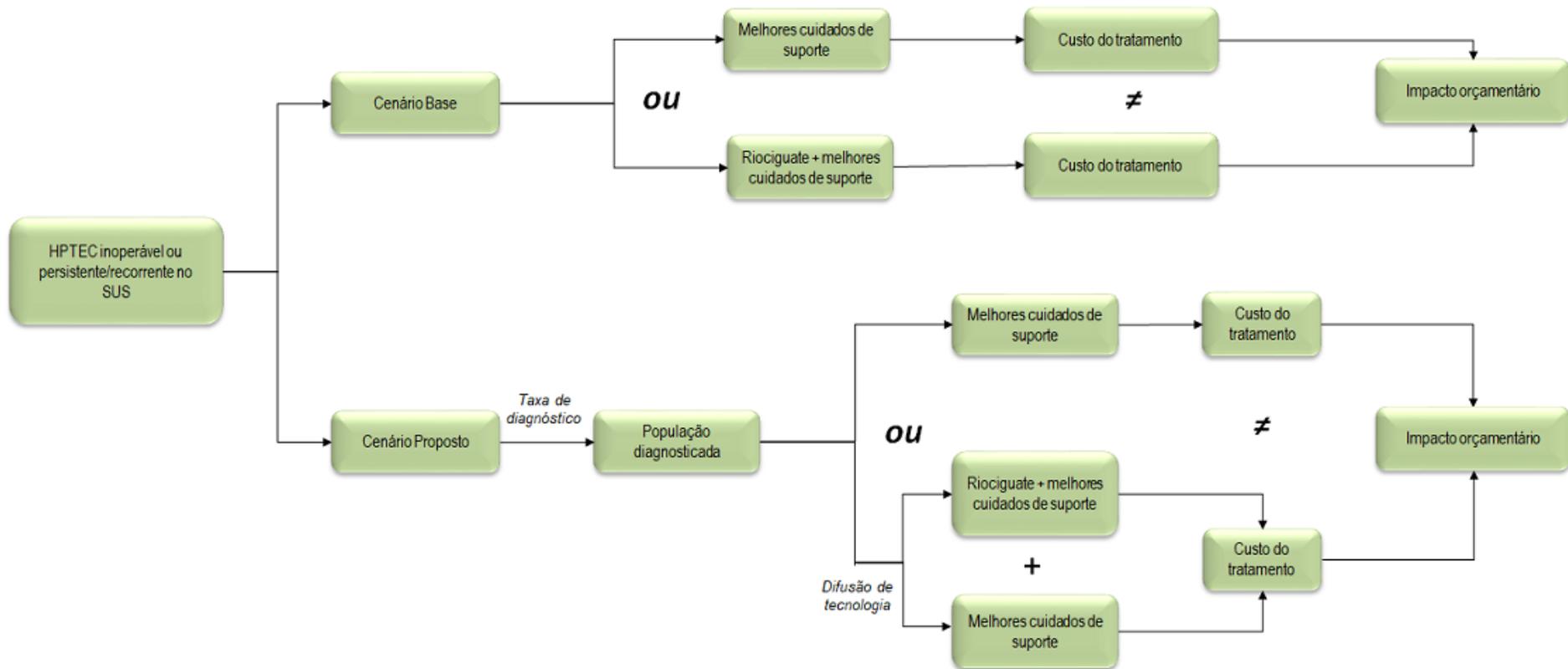
Além disso, de acordo com um estudo realizado em 2015 pela Interfarma a respeito de medicamentos para o tratamento de doenças raras<sup>110</sup>, mesmo após a incorporação de um medicamento no SUS, o acesso ao tratamento pode enfrentar dificuldades de gestão e logística. Há ainda a possibilidade de resistência por parte dos médicos ou pacientes. Dessa forma, foi aplicada uma taxa progressiva de difusão da droga no mercado, iniciando em 40%.

Para visualização das taxas de acesso ao diagnóstico e tratamento propostas a cada ano, assim como para apresentação dos resultados, segue descrição dos dois cenários considerados para avaliação, assim como um fluxograma para exemplificação dos mesmos:

- **Cenário base:** considera o número total de pacientes de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, ou seja, assume-se que 100% dos pacientes teriam acesso ao diagnóstico e tratamento. O impacto orçamentário neste cenário resultará da diferença entre o tratamento com riociguatate *versus* melhores cuidados de suporte;
- **Cenário proposto:** adequação à realidade brasileira considerando taxas progressivas de acesso ao diagnóstico e tratamento. Neste cenário, parte dos pacientes é tratado com riociguatate e o restante recebe apenas melhores cuidados de suporte, de acordo com a difusão da tecnologia proposta a cada ano. O impacto orçamentário resultará, então, da diferença

entre o tratamento com riociguate ou MCS (ponderados pela taxa de difusão) *versus* apenas MCS para todos os pacientes.

Figura 21. Fluxograma para descrição dos cenários analisados no modelo de impacto orçamentário.



Desta forma, as taxas de diagnóstico consideradas e a difusão da droga no **cenário proposto**, descritas na Tabela 31 e Tabela 32, respectivamente, foram aplicadas à população total de novos pacientes por ano (Tabela 30), obtendo-se a nova população alvo, descrita na Tabela 33.

Tabela 31. Taxa de diagnóstico de HPTEC – **cenário proposto**

	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Taxa de diagnóstico</b>	50%	51%	52%	53%	54%

Tabela 32. Difusão progressiva da droga no mercado – **cenário proposto**

<b>Cenário atual</b>					
<b>Participação de mercado</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Riociguate	0%	0%	0%	0%	0%
Melhores cuidados de suporte	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário com riociguate</b>					
<b>Participação de mercado</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Riociguate	40%	43%	45%	48%	53%
Melhores cuidados de suporte	60%	57%	55%	52%	47%

Tabela 33. Estimativa de população alvo (novos pacientes) após aplicação de taxa de diagnóstico por ano e participação de mercado progressiva do riociguate – **cenário proposto**

<b>Cenário atual</b>					
	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Riociguate</b>	0	0	0	0	0
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	600	620	640	660	680
<b>Cenário com riociguate</b>					
	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
<b>Riociguate</b>	240	266	288	317	360
<b>Melhores cuidados de suporte</b>	360	353	352	343	320

#### 4.1.1. Mortalidade e estados de saúde

A partir da população alvo (novos pacientes por ano), os pacientes foram alocados nas classes funcionais, de acordo com os dados de linha de base obtidos através do estudo CHEST-1. As taxas de mortalidade por CF foram utilizadas a partir do segundo ano de incorporação para estimativa do total de pacientes vivos que seriam tratados nos cenários atuais (sem incorporação de riociguate) e nos cenários com incorporação de riociguate. Vale ressaltar que, para os pacientes incidentes, isto é, novos pacientes a cada ano, não foi aplicada a taxa de mortalidade, considerando um cenário conservador onde, no primeiro ano de tratamento, todos os pacientes recebem tratamento durante o ano inteiro.

Uma vez que as taxas de mortalidade entre as CFs são diferentes, faz-se necessário também a utilização das probabilidades de transição nos estados de saúde, considerando que a terapia proposta para incorporação resulta em ganhos de qualidade de vida que refletem na mudança de classe funcional, consequentemente evitando mortalidade, em conformidade com os resultados obtidos no modelo de custo-efetividade.

As taxas de mortalidade obtidas através do estudo CHEST-2 foram incorporadas para estimar o número de pacientes a partir do segundo ano de incorporação (Tabela 34), bem como as probabilidades de transição, obtidas através do estudo CHEST-1, também utilizadas no modelo de custo efetividade.

Tabela 34. Taxas de mortalidade anual por classe funcional

<b>Risco de morte (por ano)*</b>	<b>CF II</b>	<b>CF III</b>	<b>CF IV</b>
Medicamentos de suporte + oxigenioterapia	1,2%	6,4%	6,4%
riociguate	1,2%	6,4%	6,4%

\*As taxas por ciclo foram extrapoladas para 1 ano.

As taxas de transição entre as classes funcionais utilizadas no modelo de impacto orçamentário foram oriundas da estimativa das probabilidades de transição do modelo de custo-efetividade (que acontece num ciclo de 16 semanas) em 1 ano, conforme Tabela 35. Estas taxas foram utilizadas para alocar os pacientes nas respectivas classes funcionais durante os anos, uma vez que seria possível permanecer no mesmo estado de saúde, progredir ou regredir para a classe funcional adjacente. Por fim, foi possível estimar o número total de pacientes que seriam tratados em cada cenário.

Tabela 35 - Probabilidade de transição entre os estados de saúde utilizados no impacto orçamentário

<b>Transições para tratamento com melhores cuidados de suporte</b>			
	<b>CF II</b>	<b>CF III</b>	<b>CF IV</b>
<b>CF II</b>	60,76%	39,24%	0%
<b>CF III</b>	64,27%	20,93%	14,80%
<b>CF IV</b>	0%	92,01%	7,99%
<b>Transições para tratamento com riociguat</b>			
	<b>CF II</b>	<b>CF III</b>	<b>CF IV</b>
<b>CF II</b>	66,99%	33,01%	0%
<b>CF III</b>	83,29%	6,32%	10,39%
<b>CF IV</b>	0%	98,95%	1,05%

#### **4.1.2. Tecnologias consideradas**

Como descrito no item 3.1.4, a intervenção de interesse no modelo é o riociguat + MCS como tratamento de primeira linha para pacientes com HPTEC inoperáveis ou que persistem com HPTEC após cirurgia em relação ao tratamento somente com melhores cuidados de suporte. Para os melhores cuidados de suporte considerou-se o uso de terapia de suporte, com varfarina, furosemida, digoxina e oxigenoterapia. No cenário de incorporação, foram acrescentados custos com consultas médicas durante o período de titulação de dose com riociguat, que ocorre durante as primeiras 8 semanas de tratamento.

#### 4.1.3. Descrição dos tratamentos

Para o tratamento com melhores cuidados de suporte, foi considerado apenas o uso de terapia de suporte com varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia, conforme descrito na Tabela 36.

Tabela 36. Frequência de uso das terapias de melhor cuidado de suporte.

<b>Terapia</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
varfarina	63%	63%	63%	63%	63%
furosemida	59%	59%	59%	59%	59%
digoxina	2%	2%	2%	2%	2%
Oxigenioterapia (CF II)	26%	26%	26%	26%	26%
Oxigenioterapia (CF III)	26%	26%	26%	26%	26%
Oxigenioterapia (CF IV)	26%	26%	26%	26%	26%

Para o tratamento com riociguate mais melhores cuidados de suporte, além do uso de terapia de suporte com varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia, adicionou-se o uso do riociguate, conforme descrito na Tabela 37.

Tabela 37. Frequência de uso das terapias no tratamento com riociguate.

<b>Terapia</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Riociguate	100%	100%	100%	100%	100%
Varfarina	63%	63%	63%	63%	63%
Furosemida	59%	59%	59%	59%	59%
Digoxina	2%	2%	2%	2%	2%
Oxigenioterapia (CF II)	26%	26%	26%	26%	26%
Oxigenioterapia (CF III)	26%	26%	26%	26%	26%
Oxigenioterapia (CF IV)	26%	26%	26%	26%	26%

#### 4.1.4. Perspectiva da análise

A perspectiva primária do estudo foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### **4.1.5. Horizonte temporal da análise**

O período avaliado foi de cinco anos (2020, 2021, 2022, 2023 e 2024), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário.<sup>107</sup>

#### **4.1.6. Custos**

Foram considerados os custos dos tratamentos conforme descrito nas tabelas abaixo.

Tabela 38. Cálculo de custo de tratamento com riociguate.

Medicamento	riociguate					Ref
	2020	2021	2022	2023	2024	
Preço proposto/ comprimido	R\$ 100,35	Preço proposto				
Nº de comprimidos/ dia	3	3	3	3	3	Bula
<b>Custo total anual</b>	R\$ 109.883,25	Cálculo				

Tabela 39. Custos durante o período de titulação de dose.

	Custo	Frequência anual	Total	Ref
<b>Consulta médica para titulação (somente nas 8 primeiras semanas)</b>	R\$ 10,00	4	R\$ 40,00	03.01.01.007-2 CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Tabela 40. Custos e frequências de eventos adversos relevantes ao tratamento.

Riociguate	Eventos adversos	Custo	Frequência nas 16 primeiras semanas	Frequência nas 36 semanas subsequentes	Frequência anual	Ref
	Insuficiência ventricular	R\$ 1.559,44	3,5%	3,60%	5,20%	Custos: DATASUS - I50 - Insuficiência cardíaca; R55 - Síncope e colapso
R\$ 548,90		2,3%	2,03%	2,93%		
Melhores cuidados de suporte	Eventos adversos	Custo	Frequência nas 16 primeiras semanas	Frequência nas 36 semanas subsequentes	Frequência anual	Ref
	Insuficiência ventricular	R\$ 1.559,44	3,4%	0,00%	0,00%	Frequência em 16 semanas: CHEST-1  Frequência em 36 semanas e

Sincope	R\$	548,90	3,4%	0,00%	0,00%	anual: As incidências foram adaptadas considerando duração média do tratamento de 391 dias.
---------	-----	--------	------	-------	-------	---

Tabela 41. Cálculo de custo terapia de suporte.

	Medicamento de suporte					Ref
	2020	2021	2022	2023	2024	
<b>varfarina (5 mg/dia)</b>						
Preço/comprimido	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	R\$ 0,06	BPS (Período de consulta Nov-2017 – Mai-2019)
Nº de comprimidos/dia	1	1	1	1	1	Comprimido de 5 mg.
<b>Custo anual</b>	<b>R\$ 21,90</b>	<b>R\$ 21,90</b>	<b>R\$ 21,90</b>	<b>R\$ 21,90</b>	<b>R\$ 21,90</b>	Cálculo
<b>furosemida (40 mg/dia)</b>						
Preço/comprimido	R\$ 0,0005	R\$ 0,0005	R\$ 0,0005	R\$ 0,0005	R\$ 0,0005	BPS (Período de consulta Nov-2017 – Mai-2019)
Nº de comprimidos/dia	1	1	1	1	1	Comprimido de 40 mg
<b>Custo</b>	<b>R\$ 0,18</b>	<b>R\$ 0,18</b>	<b>R\$ 0,18</b>	<b>R\$ 0,18</b>	<b>R\$ 0,18</b>	Cálculo
<b>digoxina (0,125 mg/dia)</b>						
Preço/comprimido	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	R\$ 0,03	BPS (Período de consulta Nov-2017 – Mai-2019)
Nº de comprimidos/dia	1	1	1	1	1	Comprimido de 0,125 mg
<b>Custo</b>	<b>R\$ 10,95</b>	<b>R\$ 10,95</b>	<b>R\$ 10,95</b>	<b>R\$ 10,95</b>	<b>R\$ 10,95</b>	Cálculo

<b>Oxigenioterapia</b>						BPS (Período de consulta Nov-2017 – Mai-2019)
Preço/m³	R\$ 4,47					
M³ por dia (CFII)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	Opinião de especialista
M³ por dia (CFIII)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	Opinião de especialista
M³ por dia (CFIV)	2,122	2,122	2,122	2,122	2,122	Opinião de especialista
<b>Custo/CFII</b>	<b>R\$ 2.218,91</b>	Cálculo				
<b>Custo/CFIII</b>	<b>R\$ 2.218,91</b>	Cálculo				
<b>Custo/CFIV</b>	<b>R\$ 3.462,15</b>	Cálculo				

## 4.2. Resultados

Considerando o número de novos pacientes estimados para cada ano do modelo e agregando-se as probabilidades de transição entre as classes funcionais e suas respectivas taxas de mortalidade, foi obtido o número total de pacientes em tratamento com riociguate e melhores cuidados de suporte a cada ano da análise de impacto orçamentário. Estas estimativas podem ser encontradas nas abas numeradas 6.1, 6.2 e 6.3 do modelo de impacto orçamentário anexo, a depender do cenário desejado.

Os custos anuais de tratamento para cada cenário estão descritos na Tabela 42. O impacto incremental do **cenário proposto** versus cenário atual, considerando taxa de diagnóstico e difusão da tecnologia, será de R\$ 26,3 milhões em 2020 e R\$ 154,1 milhões, em 2024, conforme apresentado na Tabela 43.

Tabela 42. Custo dos cenários base e proposto em 5 anos.

Ano	Cenário proposto (com taxa de diagnóstico e difusão da tecnologia)		Cenário base (sem taxa de diagnóstico)	
	Cenário atual	Cenário com riociguate	Cenário atual	Cenário com riociguate
2020	R\$ 1.283.161,12	R\$ 27.666.802,79	R\$ 2.566.322,24	R\$ 134.484.530,60
2021	R\$ 2.525.558,52	R\$ 57.550.466,95	R\$ 4.999.115,37	R\$ 267.226.082,61
2022	R\$ 3.766.306,67	R\$ 88.951.269,79	R\$ 7.378.693,66	R\$ 397.726.851,04
2023	R\$ 5.007.367,07	R\$ 122.705.196,43	R\$ 9.709.525,28	R\$ 526.329.414,44
2024	R\$ 6.248.320,68	R\$ 160.355.498,45	R\$ 11.991.293,27	R\$ 652.904.535,93

Tabela 43. Impacto orçamentário incremental ano-a-ano nos cenários base e proposto.

Ano	Impacto (cenário proposto)	Impacto (cenário base)
2020	R\$ 26.383.641,67	R\$ 131.918.208,35
2021	R\$ 55.024.908,43	R\$ 262.226.967,24
2022	R\$ 85.184.963,12	R\$ 390.348.157,38
2023	R\$ 117.697.829,36	R\$ 516.619.889,16
2024	R\$ 154.107.177,77	R\$ 640.913.242,66

### **4.3. Análise de sensibilidade univariada**

Recentemente, em 2017, uma revisão sistemática com metanálise demonstrou que a incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda foi de 0,56% podendo chegar a 3,21% na população que sobreviveu ao evento de embolia pulmonar.<sup>50</sup> Nesta meta-análise, apenas os estudos em que o diagnóstico de HPTEC estivesse de acordo com as diretrizes correntes (inclusive com cateterismo cardíaco direito) foram incluídos na análise, sendo, portanto, a referência mais adequada para utilização no caso base para estimativa da população de HPTEC.

Em contrapartida, conforme discorrido no corpo deste documento, a incidência de HPTEC é incerta, podendo variar de 0,1% a 9,1% em pacientes que sobreviveram a um episódio de embolia pulmonar, conforme reportado por Gall et al. 2017 em uma revisão da literatura a respeito de dados epidemiológicos de HPTEC em países da Europa, EUA e Japão.<sup>111</sup> Na metanálise de Ende-Verhaar et al. em 2017, a referência que reportou incidência de HPTEC de 9,1% não foi adicionada à avaliação, uma vez que seu valor foi considerado superestimado pelos autores e descartado da própria análise.<sup>50</sup>

O mesmo ocorre em relação às estimativas de incidência de embolia pulmonar diagnosticadas, também citadas na revisão em questão, reportadas variando de 0,06% no Reino Unido a 0,1% nos EUA.<sup>50</sup>

Considerando os dados apontados no referido artigo<sup>111</sup> e no Relatório Final de recomendação de riociguat pela CONITEC em 2018<sup>112</sup>, realizamos uma análise de sensibilidade univariada para estimar os fatores que mais influenciariam os resultados do impacto orçamentário acumulado em 5 anos se assim variados. Para alguns deles, o valor utilizado no caso base já representa um dos extremos em comparação aos achados de literatura, sendo assim variado apenas unilateralmente. Os valores das variações e os resultados do impacto orçamentário ano a ano são apresentados nas tabelas abaixo. O parâmetro que teve maior influência nos resultados foi a variação da incidência da HPTEC, porém, conforme mencionado acima, deve-se levar em consideração que a incidência 9,1% foi considerada superestimada pelos autores do estudo de Ende-Verhaar et al.2017.<sup>50</sup>

Tabela 44. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada – cenário base

<b>Parâmetro</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Caso-Base</b>	<b>Limite Superior</b>
<b>Incidência de Embolia pulmonar aguda</b>	0,05% <sup>a</sup>	0,05% <sup>109</sup>	0,1% <sup>111,112</sup>
<b>% Sobrevivência à EP aguda</b>	80% <sup>a</sup>	80% <sup>60</sup>	92% <sup>111</sup>
<b>Incidência de HPTEC</b>	0,1% <sup>111,112</sup>	3,21% <sup>50</sup>	9,1% <sup>111,112</sup>
<b>Taxa de HPTEC Inoperável</b>	24,0% <sup>111</sup>	37,10% <sup>56</sup>	37,10% <sup>b</sup>
<b>Taxa de HPTEC recorrente/persistente após cirurgia</b>	17,0% <sup>111</sup>	35,00% <sup>57</sup>	51% <sup>111</sup>

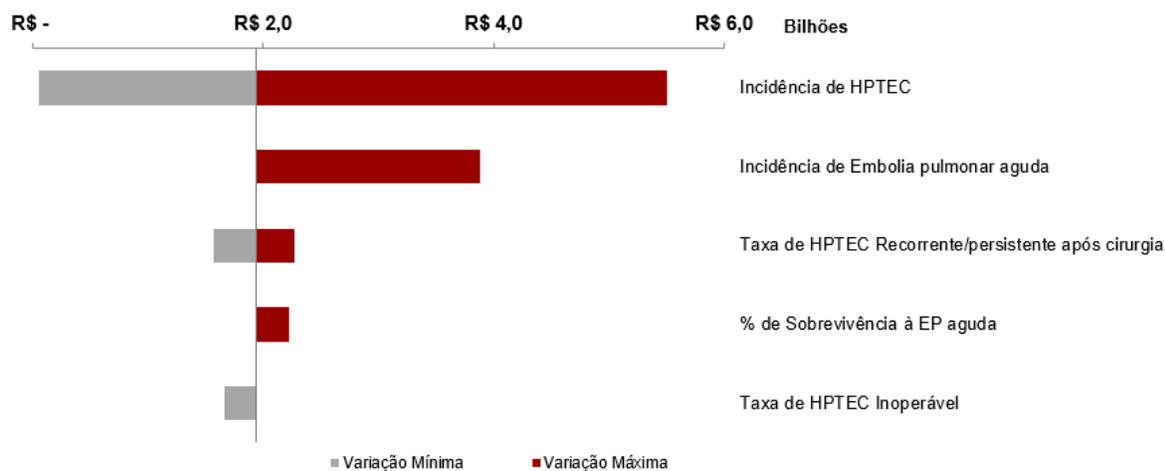
<sup>a</sup> O valor utilizado no caso base já assume o limite inferior comparado aos achados em literatura.

<sup>b</sup> A taxa utilizada no caso base já assume o limite superior comparado aos achados em literatura.

Tabela 45. Resultados da Análise de Sensibilidade univariada – cenário base

	<b>Limite inferior</b>	<b>Caso-Base (Impacto orçamentário em 5 anos)</b>	<b>Limite Superior</b>
<b>Incidência de Embolia pulmonar aguda</b>	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 3.884.052.929,58
<b>% Sobrevivência à EP aguda</b>	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 2.229.934.907,93
<b>Incidência de HPTEC</b>	R\$ 60.499.266,82	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 5.505.433.280,24
<b>Taxa de HPTEC Inoperável</b>	R\$ 1.662.294.495,78	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 1.942.026.464,79
<b>Taxa HPTEC recorrente/persistente após cirurgia</b>	R\$ 1.570.079.858,44	R\$ 1.942.026.464,79	R\$ 2.272.645.670,43

Figura 22. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada – cenário base



Adicionalmente, conforme relatado na seção de descrição do modelo de custo-efetividade, foi realizada a variação da frequência de uso de oxigênio entre as classes funcionais, seguindo o mesmo padrão descrito anteriormente: 10% em CF II, 30% em CF III e 60% para CF IV. Os resultados do impacto orçamentário foram de R\$ 131.918.208,35 em 2020 e R\$ 640.978.091,79 em 2024.

Também foi realizada uma análise de sensibilidade para o **cenário proposto**, que considera taxa de diagnóstico e difusão do tratamento, a fim de verificar os parâmetros que teriam maior impacto nos custos após incorporação do medicamento no SUS.

O mesmo racional para os parâmetros do caso base foram aplicados. Para os valores de taxa de diagnóstico e participação de mercado, aplicou-se uma variação de  $\pm 10\%$ . Da mesma forma que na análise de sensibilidade do caso-base, a variação da incidência de HPTEC foi o parâmetro que gerou maior impacto nos custos finais.

Tabela 46. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada – **cenário proposto**

Parâmetro	Limite inferior	Caso-Base	Limite Superior
<b>Incidência de Embolia pulmonar aguda</b>	0,05% <sup>a</sup>	0,05% <sup>109</sup>	0,1% <sup>111,112</sup>
<b>% Sobrevivência à EP aguda</b>	80% <sup>a</sup>	80% <sup>60</sup>	92% <sup>111</sup>
<b>Incidência de HPTEC</b>	0,1% <sup>111,112</sup>	3,21% <sup>50</sup>	9,1% <sup>111,112</sup>

<b>Taxa de diagnóstico</b>	<b>40% a 44%</b>	<b>50% a 54%</b>	<b>60% a 64%</b>
<b>Taxa de HPTEC inoperável</b>	24,0% <sup>111</sup>	37,10% <sup>56</sup>	37,10% <sup>b</sup>
<b>Taxa de HPTEC recorrente/persistente após cirurgia</b>	17,0% <sup>111</sup>	35,00% <sup>57</sup>	51% <sup>111</sup>
<b>Participação de mercado de riociguate no cenário proposto</b>	<b>30% a 43%</b>	<b>40% a 53%</b>	<b>50% a 63%</b>

<sup>a</sup> O valor utilizado no caso-base já assume o limite inferior comparado aos achados em literatura.

<sup>b</sup> A taxa utilizada no caso-base já assume o limite superior comparado aos achados em literatura.

Tabela 47. Resultados da análise de sensibilidade univariada – **cenário proposto**

	<b>Limite inferior</b>	<b>Caso Base</b>	<b>Limite Superior</b>
<b>Incidência de Embolia pulmonar</b>	R\$ 438.398.520,36	R\$ 438.398.520,36	R\$ 876.797.040,71
<b>% Sobrevivência à EP aguda</b>	R\$ 438.398.520,36	R\$ 438.398.520,36	R\$ 503.391.782,68
<b>Incidência de HPTEC</b>	R\$ 13.657.274,78	R\$ 438.398.520,36	R\$ 1.242.812.004,75
<b>Taxa de diagnóstico</b>	R\$ 353.237.675	R\$ 438.398.520,36	R\$ 523.559.365
<b>Taxa de HPTEC inoperável</b>	R\$ 375.251.038,32	R\$ 438.398.520,36	R\$ 438.398.520,36
<b>Taxa de HPTEC recorrente/persistente após cirurgia</b>	R\$ 354.434.247	R\$ 438.398.520,36	R\$ 513.033.430,43
<b>Participação de mercado de riociguate no cenário proposto</b>	R\$ 338.628.226	R\$ 438.398.520,36	R\$ 538.168.815

Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada – cenário proposto



Assim como no caso base, a frequência de uso de oxigênio foi variada entre as CF nas mesmas proporções e o resultado de impacto orçamentário foi de R\$ 26.383.641,67 para 2020 e R\$ 154.121.428,96 em 2024.

#### 4.4. Limitações da análise e considerações finais

A HPTEC, conforme discorrido no curso deste documento, é uma doença rara, com taxas de incidência incertas, que deriva de um episódio de embolia pulmonar, cujas taxas de incidência também são variadas entre as fontes. Para a incidência de embolia pulmonar, os valores de referência presentes na diretriz brasileira da embolia pulmonar aguda foram utilizados no caso base para seguir um modelo referenciado por uma organização brasileira, porém é sabido que este número confere uma limitação do modelo, quando comparado aos achados mais recentes.<sup>54</sup> Adicionalmente, a ausência de dados robustos para estimativa da população com embolia pulmonar silenciosa, principalmente devido à dificuldade de diagnóstico de pacientes nesta condição, foi um fator que permitiu a conclusão de que essa informação não seria adequada para inclusão ao racional do fluxograma de pacientes elegíveis. A respeito da probabilidade de sobreviver a um episódio agudo de embolia pulmonar, apesar do dado utilizado ser menor do que aqueles encontrados na literatura, o mesmo foi coletado através de uma análise do DATASUS em 2015, estimando-se, portanto, a realidade brasileira.

No que se refere à incidência de HPTEC, o valor utilizado no caso-base foi considerado adequado, por se tratar de uma revisão sistemática com metanálise, isto é,

com alto nível de evidência. Apesar deste fato, os valores encontrados por Gall et al. 2017<sup>111</sup> foram utilizados para explorar os valores extremos.

Em relação ao racional utilizado para estimar os novos pacientes que entrariam a cada ano, consideramos o cenário mais conservador, em que todos os incidentes seriam tratados durante todo o primeiro ano. Assim, essa premissa pode estar superestimando o número de pacientes tratados.

Cerca de 20% das mais de 8.000 doenças raras conhecidas são de origem não genética. Dentro deste grupo, propõem-se subdivisões de acordo com a provável causa, sendo elas: infecciosas, inflamatórias, autoimunes e outras. Portanto, quando se fala em doenças raras de origem não genética, deve-se ter em mente que há uma diversidade de doenças, com as mais variadas prevalências e incidências populacionais, tratamentos disponíveis e conhecimento científico. Nesse contexto, a escassez de literatura para determinadas doenças implica a utilização de dados epidemiológicos de outros países, que podem não representar a realidade de pessoas afetadas no país, afetando as políticas de saúde voltadas para essas doenças, como foi o caso utilizado para estimativa da população de alvo de novos pacientes elegíveis ao riociguat por ano. Além disso, em muitas situações as doenças raras de origem não genética podem manifestar-se após anos e até mesmo décadas de vida – a exemplo da esclerose lateral amiotrófica (ELA), que costuma surgir após os 40 anos de idade.<sup>113</sup> Nesses casos, o diagnóstico da doença pode levar muito tempo, seja por falta de suspeita de uma doença rara, ou mesmo pela falta de centros especializados que possam concluir o diagnóstico e iniciar o tratamento. Ainda utilizando como exemplo o ELA, cuja sobrevida média é de 3 a 5 anos após o diagnóstico<sup>113</sup> – já que 80% ou mais dos neurônios motores já tenham sido perdidos na ocasião do primeiro sintoma – o tempo até o diagnóstico e tratamento é extremamente valioso, e quando o acesso a essas condições é dificultado, pode resultar na piora do paciente e até mesmo levar a óbito de forma mais rápida.

No cenário base utilizado no cálculo do impacto orçamentário, assume-se que todos os pacientes com HPTEC serão diagnosticados e tratados com riociguat. Considerando esses aspectos e como a HPTEC também é considerada uma doença rara, com poucos centros de referência de tratamento no Brasil, o **cenário proposto** considerou a aplicação de taxas de diagnóstico e difusão da tecnologia no mercado, pois supõem-se que uma pequena parcela dos pacientes estimados é verdadeiramente diagnosticada e tratada.

## 5. Conclusão

A eficácia clínica e a segurança do riociguate no tratamento de pacientes com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente foram comprovadas nas análises dos estudos primários CHEST-1 e CHEST-2.

De acordo com as evidências científicas, após as 16 semanas de acompanhamento, os pacientes que receberam riociguate aumentaram significativamente a distância percorrida no teste de caminhada em 6 minutos, apresentaram diminuição significativa da resistência vascular pulmonar, melhora significativa no nível NT-proBNP e da classe funcional definida pela OMS; além de apresentarem baixa incidência de eventos adversos graves. Além disso, um estudo de extensão mostrou que a sobrevida global estimada dos pacientes que utilizaram o riociguate em dois anos foi de 93% (IC 95% 89-96).<sup>80</sup>

Em relação ao perfil de segurança, o tratamento com riociguate foi bem tolerado para tratamento da HPTEC em curto e longo prazo, com eventos adversos (EAs) reportados como leves a moderados e baixas taxas de descontinuação devido a EAs.

Adicionalmente, uma avaliação de custo-efetividade, elaborada através de um modelo de Markov, foi desenvolvida e observou-se que os resultados da análise sugerem que o riociguate pode ser usado como terapia de primeira linha para tratar pacientes com HPTEC considerados inoperáveis ou com HPTEC persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, visto que fornece benefícios muito claros em termos de LYG (aumento de 1,81) e QALY (aumento de 2,73) em relação aos melhores cuidados de suporte.

Através da análise de impacto orçamentário adaptada para a realidade brasileira, considerando que a HPTEC se trata de uma doença rara de difícil diagnóstico e com poucos centros de referência no Brasil, observa-se que o impacto da incorporação do riociguate será de R\$ 26,4 milhões no primeiro ano de incorporação, e de R\$ 154,1 milhões no quinto ano. Importante notar que dado o amplo benefício em termos de LYG e QALY demonstrados no modelo de custo utilidade, o modelo de impacto orçamentário mostra que mais pacientes permanecem por mais tempo em classes funcionais menos graves da doença (II e III) e, conseqüentemente, em tratamento com riociguate mais MCS em detrimento à somente melhores cuidados de suporte, levando a um aumento dos custos de tratamento atrelado a um aumento de eficácia.

Em um contexto em que a HPTEC é um fator de exclusão do atual PCDT, o acesso ao riociguate é de extrema importância visto que ele apresenta valor clínico e traz benefícios consideráveis à qualidade de vida dos pacientes.

Desta forma, recomendamos a incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes adultos com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no SUS.

Adicionalmente, considerando a abertura do Ministério da Saúde em proporcionar acesso ao tratamento de doenças raras através de modelos inovadores, a Bayer se disponibiliza a viabilizar um relatório de monitoramento dos pacientes em tratamento com riociguate nos centros de referência de HPTEC pelo período de 2 anos. Este levantamento permitirá que o Ministério da Saúde avalie o uso da droga através de indicadores de *performance* quantitativos e qualitativos de forma a auxiliar nas tomadas de decisão no momento de ampliação, restrição ou retirada do produto do protocolo de diretrizes terapêuticas em HPTEC. Além disso, o Ministério da Saúde terá material científico para publicação em revista de referência na área de saúde sobre tratamento de HPTEC no SUS.

Em paralelo, visando auxiliar o Ministério da Saúde com a previsibilidade orçamentária, a Bayer poderá fazer um acordo sob o modelo de “*captation*” para disponibilizar o produto enquanto desenvolvemos o relatório acima descrito.

**Anexo A: *EVM-12468\_CTEPH Full Technical Report\_11Dec2015***

Vide anexo em pendrive.

## **Anexo B: Mathematical Formulae for Parametric Fittings**

Lognormal:  $S(t) = 1 - \text{NORMDIST}(\text{LN}(t), \text{Intercept}, \text{Scale}, \text{TRUE})$

t in days, intercept and scale derived from statistical analysis of CHEST-1 data, and TRUE denotes the function is cumulative.

Weibull:  $S(t) = \text{EXP}(-\text{EXP}(-\text{Intercept} * \text{Shape}) * t^{\text{Shape}})$

Exponential:  $S(t) = \text{EXP}(-\text{EXP}(-\text{Intercept}) * t)$

Odds ratio for first 16 weeks to 30 years

$$\text{OR} = (\text{pPla} / (1 - \text{pPla})) / (\text{pRio} / (1 - \text{pRio}))$$

Where pRio = probability of FC change for Riociguat, pPla = probability of FC change for placebo

Per cycle transition probabilities for Riociguat were calculated from the survival curves using the following equation:

$$P(t) = 1 - S(t) / S(t-1)$$

Where P(t) = probability at time t, S(t) = survival at time t

**Anexo C: Riociguat long term extrapolation for transitions in WHO Functional Class for patients from CHEST I/II – Technical details to fitted models**

Vide anexo em pendrive.

## Anexo D

Prezado Sr Tiago Santaella - Bayer SA,

Conforme informação solicitada, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, através do **Grupo de Estudos em Circulação Pulmonar- GECIP** vem, por meio desta, apresentar estimativa para tratamento farmacológico de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

O relatório de recomendação da CONITEC emitido em fevereiro de 2018 apresentou a estimativa da população-alvo para tratamento farmacológico em 2018. Utilizamos o mesmo cálculo para estimativa de população-alvo para 2019, baseado em informações epidemiológicas de HPTEC mundiais, uma vez que até o momento não existem dados epidemiológicos brasileiros para esta população.

Estimativa da população brasileira adulta 2019 (IBGE) = 156.387.668

População com embolia pulmonar (EP) aguda: 0,05% = 78.194

Probabilidade de sobrevivência após EP: 80% = 62.555

HPTEC: incidência de 3,2% = 2.008

HPTEC operável: 62,9% = 1263

HPTEC inoperável: 37,1% = 745

HPTEC persistente/recorrente: 35% dos casos cirúrgicos = 442

Total HPTEC inoperável ou persistente/recorrente = 1187

No entanto, sabemos que esta doença é mundialmente subdiagnosticada (Kim N, Delcroix M; Eur Respir J 2018). No Brasil, esta realidade não é diferente; possivelmente pior, por isso, estimamos que o diagnóstico seja realizado corretamente em torno de 50% dos pacientes, o que leva a uma estimativa de população-alvo para tratamento farmacológico ao máximo de 593 pacientes no ano de 2019. Utilizando-se o mesmo cálculo, porém com a estimativa da

população para 2020, chegamos ao número de 599 pacientes para o respectivo ano.

Aproveitamos para informar que o Registro Sul Brasileiro de Pacientes com Hipertensão Pulmonar - ResPHirar – registro CAAE Plataforma Brasil 73321517.7.1001.5335, está em fase de aquisição de dados. É o primeiro registro epidemiológico de hipertensão pulmonar da região sul do país, o qual apresentará informações sobre prevalência e incidência de todos os tipos de hipertensão pulmonar, inclusive HPTEC. Estes dados irão possibilitar uma melhor projeção da população de HPTEC com base na realidade brasileira.

Atenciosamente,

Diretoria do GECIP – 2018/2019

**Gisela Martina Bohns Meyer** – médica cardiologista CREMERS 21879

- Coordenadora do Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
- Cardiologista e Intensivista atuante nos Hospitais Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Instituto de Cardiologia e Fundação Universitária de Cardiologia.

Email: [gimeyer@terra.com.br](mailto:gimeyer@terra.com.br)

Fone: (051) 3213 70 68 – (051) 999815380

**Angela Maria Pontes Bandeira de Oliveira** – médica cardiologista CREMEPE 8093

- Coordenadora do Centro de Hipertensão Pulmonar do PROCAPE-UPE
- Cardiologista do Hospital Memorial São José – Recife-PE

E-mail: [angelapbo@gmail.com](mailto:angelapbo@gmail.com)

Fone: (081) 995134121

## **Anexo E: Bula riociguate (Adempas®)**

**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. As concentrações de 0,5 mg e 1,0 mg são apresentadas em embalagem com 42 comprimidos revestidos e as concentrações de 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg são apresentadas em embalagem com 42 ou 84 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 riociguat.

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<sup>®</sup> 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.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **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.

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<sup>®</sup> (riociguate) (TDI) até 2,5 mg, três vezes por 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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)**

<b>População total de pacientes</b>	<b>Adempas® (riociguate) (TDI) (n=173)</b>	<b>placebo (n=88)</b>
Período basal (m) [DP]	342 [82]	356 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	39 [79]	-6 [84]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%; [valor de p]	46 25 m a 67 m; [<0,0001]	
<b>População de paciente inoperável</b>	<b>Adempas® (riociguate) (TDI) (n=121)</b>	<b>placebo (n=68)</b>
Período basal (m) [DP]	335 [83]	351 [75]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	44 [84]	-8 [88]
Diferença placebo-corrigida (m) IC 95%	54 29 m a 79 m	
<b>População de paciente com HPTEC pós-endarterectomia pulmonar</b>	<b>Adempas® (riociguate) (TDI) (n=52)</b>	<b>placebo (n=20)</b>
Período basal (m) [DP]	360 [78]	374 [72]
Alteração a partir do período basal (m) [DP]	27 [68]	2 [73]
Diferença placebo-corrigida (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 riociguate sobre o placebo:

- Resistência vascular pulmonar (RVP): redução significativa na RVP ( $p < 0,0001$ , alteração média placebo-coriçada 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-coriçada a partir do período basal  $-444 \text{ ng/L}$ , IC  $-843$  a  $-45$ ; veja Tabela 2).
- Classe funcional OMS: melhora significativa de pelo menos uma classe funcional no grupo riociguate 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 riociguate vs. 7% no grupo placebo ( $p = 0,0026$ ; veja Tabela 3). A classe funcional foi inalterada em 62% dos pacientes no grupo riociguate vs. 78% no grupo placebo.

Foi mostrado efeito a favor do grupo riociguate (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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) (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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) no estudo CHEST-1 no RVP e NT-proBNP na semana 16 (última visita)**

População do estudo	Período basal [DP]	Alteração a partir do	Diferença placebo	IC 95%	Valor de p
---------------------	--------------------	-----------------------	-------------------	--------	------------

		<b>período basal [DP]</b>	<b>corrigida</b>		
RVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	791	-226	-246	-303 a -190	<0,0001
Adempas <sup>®</sup> (riociguate) (TDI) (n=151)	[432]	[248]			
RVP (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	779	23	-	-	-
placebo (n=82)	[401]	[274]			
NT-proBNP (ng/L)	1508	-291	-444	-843 a -45	<0,0001
riociguate (TDI) (n=150)	[2338]	[1717]			
NT-proBNP (ng/L)	1706	76	-	-	-
placebo (n=73)	[2567]	[1447]			

**Tabela 3: Efeitos do Adempas<sup>®</sup> (riociguate) na alteração da classe funcional no estudo CHEST-1 na semana 16 (última visita; conjunto da análise ITT)**

<b>Alteração na classe funcional</b>	<b>Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (n=173)</b>	<b>placebo (n=87)</b>
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<sup>®</sup> (riociguate) no estudo CHEST-1 nos eventos de piora clínica (conjunto da análise ITT)**

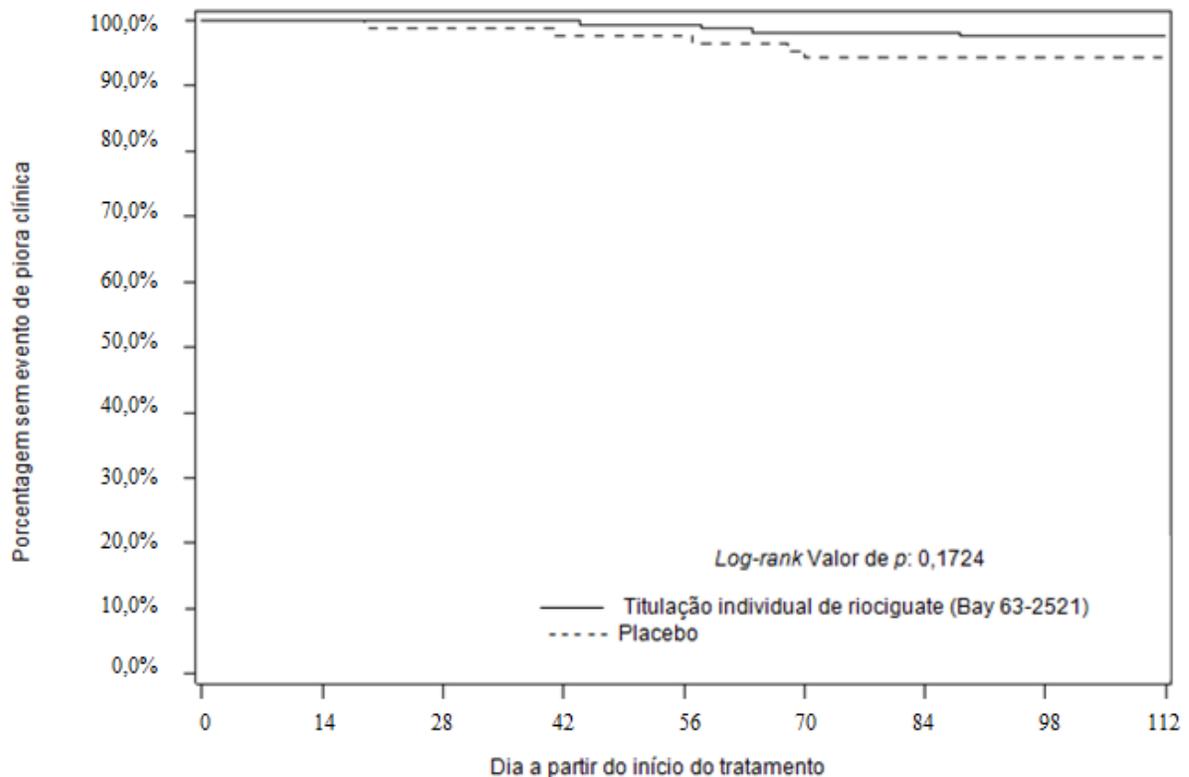
<b>Eventos de piora clínica</b>	<b>Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (TDI) (n=173)</b>	<b>placebo (n=88)</b>
Pacientes com qualquer piora clínica*	4 (2,3%)	5 (5,7%)

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<sub>média</sub>) (-5,0 mmHg,  $p < 0,0001$ ) e um aumento no índice cardíaco ( $0,47 \text{ L/min/m}^2$ ;  $p < 0,0001$ ) no grupo riociguatate 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 <sub>sist</sub> (pressão arterial pulmonar sistólica) (mmHg)	-6,84	0,95	-7,52	-10,88 a -4,16	<0,0001	<0,0001
PAP <sub>diast</sub> (pressão arterial pulmonar diastólica)	-3,05	0,67	-3,62	-5,30 a -1,95	<0,0001	0,0002

(mmHg)						
PAP <sub>m</sub> (pressão arterial pulmonar média)	-4,31	0,76	-4,96	-6,75 a -3,16	<0,0001	<0,0001
(mmHg)						
PA <sub>m</sub> (pressão arterial média) (mmHg)	-9,27	-0,29	-9,15	-11,83 a -6,46	<0,0001	<0,0001
SvO <sub>2</sub> (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 <sup>2</sup> )	0,45	-0,01	0,47	0,33 a 0,62	<0,0001	<0,0001
RVP* (resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-226	23,1	-246,43	-303,33 a -189,53	<0,0001	<0,0001
IRVP (índice de resistência vascular pulmonar) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-397	48,3	-448,95	-553,62 a -344,27	<0,0001	<0,0001
RVS (resistência vascular sistêmica) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> )	-445	16,6	-478,24	-602,30 a -354,19	<0,0001	<0,0001
IRVS (índice de resistência vascular sistêmica) (dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	-799	53,7	-914,16	-1140,97 a -687,35	<0,0001	<0,0001

---

\*RVP foi um desfecho secundário no estudo

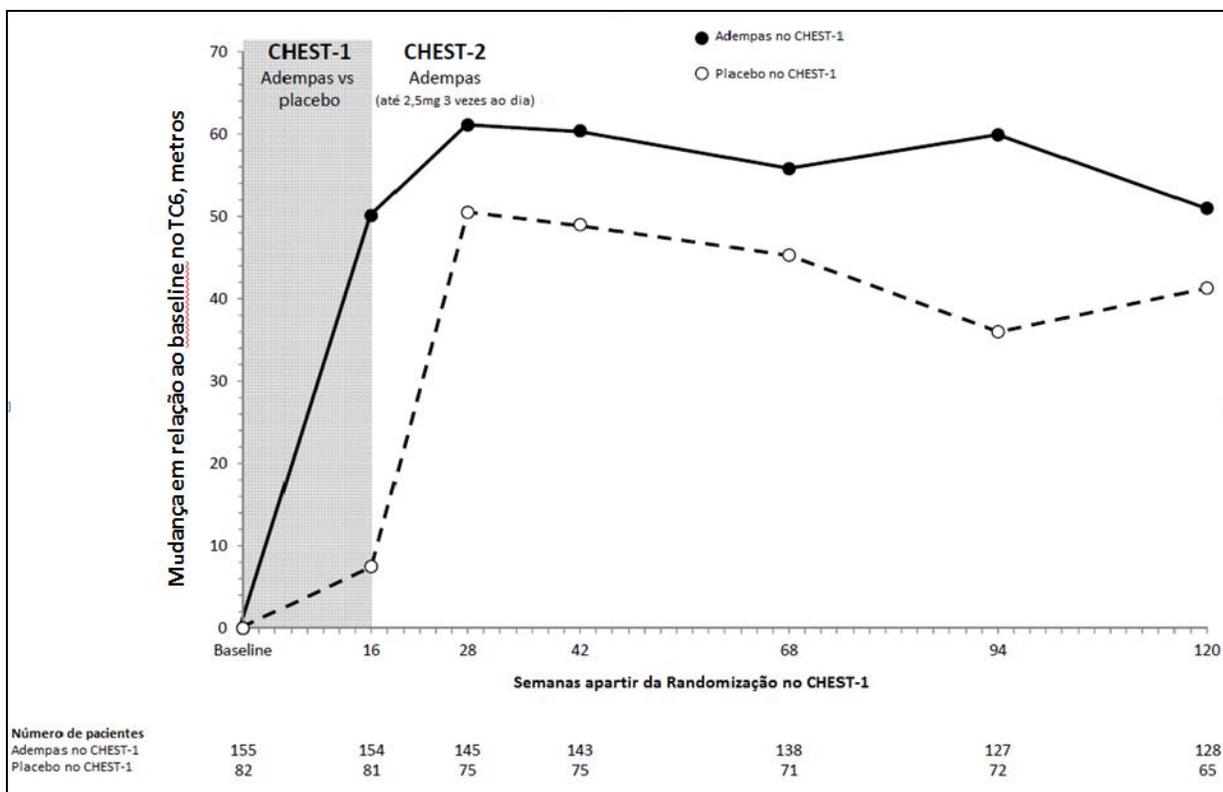
Todos os outros parâmetros não foram pré-especificados como desfechos.

### **Tratamento de HPTEC em longo prazo**

Um estudo aberto de extensão (CHEST-2) incluiu 237 pacientes que completaram o CHEST-1. A duração média de tratamento na data de corte foi 1077 dias com duração mediana de 1071 dias (variação de 15 a 1953 dias) e uma exposição total de riociguate de 699 pacientes ao ano.

O perfil de segurança no CHEST-2 foi semelhante ao observado nos estudos pivotais. Após dois anos de tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate), como monoterapia em 91% da população do estudo, o TC6 médio melhorou em 48 m (n = 193) em comparação com o basal (veja Figura 2). A classe funcional da OMS melhorou em 39%, foi estável em 58% e piorou em 2% dos pacientes (n = 204) em comparação com o basal. A probabilidade de sobrevivida foi de 97% após 1 ano e 93% após 2 anos de tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate).

**Figura 2**



### 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 riociguate (73) ao placebo (74). O estudo foi interrompido prematuramente devido ao aumento do risco de mortalidade e eventos adversos graves em pacientes tratados com riociguate e falta de eficácia. Um número maior de pacientes em uso de riociguate 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 riociguate (21%) morreram do que aqueles que continuaram no grupo do riociguate (3%) (veja item "Contraindicações").

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **➤ Propriedades farmacodinâmicas**

##### **- Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos**

O riociguate 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 riociguate 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 riociguate restaura a via NO-GCs-GMPc e leva ao aumento da geração de GMPc.

#### **➤ Propriedades farmacocinéticas**

##### **- Absorção**

A biodisponibilidade absoluta de riociguate é alta (94%). O riociguate é rapidamente absorvido com concentração máxima ( $C_{máx}$ ) 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  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$ ) é comparável entre Adempas<sup>®</sup> (riociguat) administrado oralmente como comprimido inteiro e como comprimido triturado misturado em purê de maçã ou água (veja item “Posologia”).

#### **- Distribuição**

A ligação à proteína plasmática em humanos é alta, de aproximadamente 95%, com a albumina sérica, sendo a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida o principal componente ligante.

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 metabólitos) 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 ( $\geq 65$  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 saudável (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<sup>®</sup> (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 saudáveis. 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 riociguato (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 riociguato às proteínas plasmáticas não se espera que este seja dialisável.

#### **Categorias de sexo, diferenças interétnicas, peso**

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

#### **Relação farmacocinética / farmacodinâmica**

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

O riociguato é rapidamente absorvido com concentração máxima ( $C_{máx}$ ) 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 riociguato (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 riociguatate 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 riociguatate. 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 ( $ASC_{\text{não ligado}}$  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 ( $ASC_{\text{não ligado}}$  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<sup>®</sup> (riociguatate) 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<sup>®</sup> (riociguatate) é contraindicado durante a gravidez (veja itens “Características farmacológicas - Dados pré-clínicos de segurança” e “Advertências e precauções - Gravidez”).**

**A coadministração de Adempas<sup>®</sup> (riociguatate) com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada (veja item “Interações medicamentosas”).**

**A coadministração de riociguatate com inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada. (veja item “Interações medicamentosas”).**

Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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**

### **- 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<sup>®</sup> (riociguate) nesses pacientes. Caso ocorram sinais de edema pulmonar, deve-se considerar a possibilidade de PVOD associada e o tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (riociguate) tem propriedades vasodilatadoras o que pode resultar em queda da pressão arterial. Antes de prescrever Adempas<sup>®</sup> (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).

**- Uso concomitante com outros produtos medicinais**

Não é recomendado o uso concomitante de riociguat 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), devido ao aumento pronunciado à exposição de riociguat (veja item “Interações medicamentosas”).

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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (riociguat) não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas<sup>®</sup> (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/suspensão, 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 / Contraceção**

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<sup>®</sup> (riociguate), antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **➤ Interações farmacocinéticas - Efeito de outras substâncias sobre riociguate**

O riociguate 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 riociguate 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 riociguate.

*In vitro*, cetoconazol, classificado como 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 riociguate (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 riociguate e um aumento de 46% na  $C_{máx}$  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.

Portanto, não é recomendado o uso concomitante com potentes inibidores das múltiplas vias de CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores de protease do HIV (por exemplo, ritonavir) (veja itens “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas”).

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 riociguate. 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-medicamento 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.

O riociguat exibe uma solubilidade reduzida em pH neutro comparado ao meio ácido. A coadministração com medicamentos que aumentam o pH do trato gastrointestinal superior podem 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 riociguat em 26% e  $C_{máx}$  média em 35%. Este fato não é considerado clinicamente relevante.

A coadministração de antiácido hidróxido de alumínio / magnésio reduziu a ASC média do riociguat em 34% e a  $C_{máx}$  média em 56% (veja item “Posologia e modo de usar”). Antiácidos devem ser administrados pelo menos 1 hora após Adempas<sup>®</sup> (riociguat).

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

O uso concomitante de riociguat 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 riociguat.

**- Efeitos de riociguat sobre outras substâncias**

O riociguate 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 riociguate e o substrato do CYP3A4 de midazolam.

As pacientes não devem engravidar durante o tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (veja item “Contraindicações”). O riociguate (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 riociguate 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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 riociguate foi combinado tanto com sildenafil quanto com vardenafila. 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 por dia) e dose única de riociguate (0,5 mg e

1 mg sequencialmente) mostrou efeitos hemodinâmicos aditivos. Neste estudo não foram investigadas doses acima de 1 mg de riociguate.

Foi conduzido um estudo de combinação de 12 semanas em 18 pacientes com HAP em tratamento estável com sildenafil (20 mg, três vezes por dia) e riociguate (1,0 mg – 2,5 mg, três vezes por dia) comparado à sildenafil apenas. Em uma extensão de longo prazo (não-controlada), o uso concomitante de sildenafil e riociguate 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 riociguate com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) é contraindicada (veja item “Contraindicações”).

#### **- Varfarina/ Femprocumona**

O tratamento concomitante de riociguate 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 riociguate com outros derivados cumarínicos (por exemplo, femprocumona).

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

#### **- Ácido acetilsalicílico**

O riociguate 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 riociguate 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) 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.

#### **- 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  $\geq 95$  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<sup>®</sup> (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.

##### **Comprimidos triturados**

Para pacientes que não conseguem engolir comprimidos inteiros, os comprimidos de Adempas<sup>®</sup> (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.

**- Pacientes pediátricos**

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

**- Pacientes geriátricos**

Em idosos ( $\geq 65$  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 riociguate quando comparados a controles saudáveis.

Pacientes com disfunção hepática moderada (Child Pugh B) mostraram uma maior exposição ao Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) (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<sup>®</sup> (riociguate) nesses pacientes (veja item “Advertências e precauções”).

#### **- Fumantes**

Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. As concentrações plasmáticas de riociguate em fumantes são reduzidas quando comparadas aos não-fumantes. O ajuste de dose do riociguate 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<sup>®</sup> (riociguate) foi avaliada em estudos Fase III em mais de 650 pacientes com HPTEC ou HAP recebendo pelo menos uma dose de riociguate (veja item “Propriedades farmacodinâmicas”).**

**O perfil de segurança de Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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 gastrintestinal.**

**As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em  $\geq 10\%$  dos pacientes em tratamento com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) (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<sup>®</sup> (riociguate) 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<sup>®</sup> (riociguate) e 5,1% para placebo).

➤ **Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas observadas com Adempas<sup>®</sup> (riociguate) 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)**

<b>Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA)</b>	<b>Muito comum</b>	<b>Comum</b>	<b>Incomum</b>
---	--------------------	--------------	----------------

<b>Infecções e infestações</b>		<b>Gastroenterites</b>	
<b>Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático</b>		<b>Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)</b>	
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	<b>Tontura Cefaleia</b>		
<b>Distúrbios cardíacos</b>		<b>Palpitações</b>	
<b>Distúrbios vasculares</b>		<b>Hipotensão</b>	
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		<b>Hemoptises Epistaxe Congestão nasal</b>	<b>Hemorragia pulmonar*</b>
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Dispepsia Diarreia Náusea Vômito</b>	<b>Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Disfagia Dores abdominais e gastrintestinais Constipação Distensão abdominal</b>	
<b>Condições e distúrbios gerais no local da administração</b>	<b>Edema periférico</b>		

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

**“Atenção: este produto é um medicamento novo 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”**

## **10. SUPERDOSE**

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

As reações adversas foram similares às aquelas 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 riociguate 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 n° 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. n° 18.459.628/0001-15

**[www.bayerhealthcare.com.br](http://www.bayerhealthcare.com.br)**

**SAC 0800 7021241**

**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/04/2019.**



VE0118-CCDS5

## Referências

---

- <sup>1</sup> McLaughlin VV, Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 12;65(18):1976-97.
- <sup>2</sup> Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>].
- <sup>3</sup> D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343-9.
- <sup>4</sup> Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-8
- <sup>5</sup> Romano SE. Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar. *Pulmão RJ*. 2010;19(1–2):33–9.
- <sup>6</sup> Kim et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018
- <sup>7</sup> Medrek S , Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2016 Oct-Dec; 12(4):195–198.
- <sup>8</sup> Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017 Mar 29;26(143).
- <sup>9</sup> Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. Cardiol Clin* 2016;34:435-441.
- <sup>10</sup> Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–81.
- <sup>11</sup> Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):462-8.
- <sup>12</sup> Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors. Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jul;13 Suppl 3:S201-6.
- <sup>13</sup> 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): Endor. *Eur Hear J*. 2016;37(1):67–119.

---

<sup>14</sup> Escribano-Subia P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómex-Sanchez MA BJ. Survival in pulmonary hypertension in Spain: Insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596–603.

<sup>15</sup> Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9.15. McNeil K DJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Educ Hear*. 2007;93:1152–8.

<sup>16</sup> McNeil K DJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Educ Hear*. 2007;93:1152–8.

<sup>17</sup> Kim N. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis. Medscape Education. 2007. Available at: <http://www.medscape.org/viewarticle/556058>. Acesso em 16/05/2019.

<sup>18</sup> Piazza G and Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011;364(4):351–60.

<sup>19</sup> Pepke-Zaba J. Diagnostic testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state of the art. *Eur Respir Rev*. 2010;19(115):55–8.

<sup>20</sup> World Health Organization (WHO) – The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. Disponível em < [https://www.who.int/gard/news\\_events/3-15\\_\\_Plumonary%20hyperthension-Dr%20M.%20Hmpert.pdf](https://www.who.int/gard/news_events/3-15__Plumonary%20hyperthension-Dr%20M.%20Hmpert.pdf) >. Acesso em 07/05/2019

<sup>21</sup> American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (2002), pp. 111-117

<sup>22</sup> Solway, S. et al. A Qualitative Systematic Overview of the Measurement Properties of Functional Walk Tests Used in the Cardiorespiratory Domain. *Chest*. 119(1), 2001,256-270

<sup>23</sup> Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):349-56.

<sup>24</sup> Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001 Apr;17(4):647–652.

<sup>25</sup> Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb;161(2, pt 1):487–492.

<sup>26</sup> Chabot F SF, Borgna M, Malvestio P, Polu JM. Six minute walking test is related to pulmonary haemodynamic data on exercise in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;2002(165):A37.

<sup>27</sup> Sitbon O et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1). pii: 1801908. doi: 10.1183/13993003.01908-2018.

---

<sup>28</sup> Delcroix M et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018 Nov 8;52(5). pii: 1800248. doi: 10.1183/13993003.00248-2018.

<sup>29</sup> Ghofrani HA et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-794

<sup>30</sup> AMBER I - Ambrisentan for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinical Trial*. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01884675>. Acesso em 13/05/2019

<sup>31</sup> SELECT - A Study to Find Out if Selexipag is Effective and Safe in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension When the Disease is Inoperable or Persistent/Recurrent After Surgery. *Clinical trial*. Disponível em < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03689244>>. Acesso em 13/05/2019

<sup>32</sup> Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330-340.

<sup>33</sup> Pulido et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809-18.

<sup>34</sup> Sitbon et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:2522-2533

<sup>35</sup> Galiè N et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373:834-844

<sup>36</sup> Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64.

<sup>37</sup> Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358:1037–1052

<sup>38</sup> Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarró C, Sánchez D, Sam A, Briongos S, Gaudó J, Sueiro A, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2010;46:628–633.

<sup>39</sup> Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009;124:256–258.

<sup>40</sup> Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jiménez D, Uresandi F, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Elías T, Jara L, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;127:303–308.

<sup>41</sup> Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325–1330.

---

<sup>42</sup> Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598–605.

<sup>43</sup> Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8:1248–1255.

<sup>44</sup> Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:281–288.

<sup>45</sup> Surie S, Gibson NS, Gerdes VEA, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Buller HR, Bresser P. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e202–e205.

<sup>46</sup> Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:253–262.

<sup>47</sup> Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172–175.

<sup>48</sup> Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970–975.

<sup>49</sup> Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, Miniati M. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30:294–299

<sup>50</sup> Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):pii: 1601792.

<sup>51</sup> Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 83, Suplemento I, Agosto 2004.*

<sup>52</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da federação por sexo e idade: 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acesso em 31 de outubro de 2018.

<sup>53</sup> Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1605-13.

- 
- <sup>54</sup> Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Gabriel A, Berg J, Sikirica M. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14: 246.
- <sup>55</sup> Teixeira RHOB, Filho MT, Filho OF, Jatene FB Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. *Pulmão RJ* 2015;24(2):61-66.
- <sup>56</sup> Mayer E et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3):702–10.
- <sup>57</sup> Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015
- <sup>58</sup> Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, W??jciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119(3):818–23.
- <sup>59</sup> Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 263–271.
- <sup>60</sup> Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).
- <sup>61</sup> CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão arterial pulmonar. 2014.
- <sup>62</sup> Associação Brasileira De Amigos E Familiares De Portadores De Hipertensão Arterial Pulmonar. Centros de Tratamento. Disponível em <http://www.respirareviver.org.br/saiba-mais/centros-de-tratamento-saiba-onde-buscar-ajuda>.
- <sup>63</sup> Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. Centros de Tratamento de HAP no Estado de São Paulo. Disponível em: <http://sppt.org.br/indexredirector.php?op=paginas&tipo=pagina&secao=1&pagina=41>
- <sup>64</sup> Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, Darteville P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357–362.
- <sup>65</sup> Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007;5:483–489.
- <sup>66</sup> Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;1.

---

<sup>67</sup> Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363–2367

<sup>68</sup> Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138–143.

<sup>69</sup> Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, Lang IM. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2599–2603

<sup>70</sup> Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007;74:287–292.

<sup>71</sup> Post MC, Plokker HW, Kelder JC, Snijder RJ. Long-term efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 2009;17:329–333.

<sup>72</sup> Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229–236

<sup>73</sup> Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127–34.

<sup>74</sup> Pepke-Zaba J, Jais X and Channick R. Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Thoracic Soc* 2016;13(supple 3):S248-254.

<sup>75</sup> ADEMPAS. Responsável técnico: Dra. Dirce Eiko Mimura. Local: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemanha [BULA REMÉDIO].

<sup>76</sup> Conole D, Scott LJ. Riociguat: first global approval. *Drugs*, n. 73, p. 1967-75, 2013.

<sup>77</sup> Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem*. 2009;4(5):853–65.

<sup>78</sup> Frey R, Muck W, Unger S, et al. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: an ascending-dose study in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:926–34.

<sup>79</sup> Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36(4):792–9

---

<sup>80</sup> Halank M, Hoeper MM, Ghofrani H-A, Meyer FJ, St G, Ahler €, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med* [Internet]. 2017;128:50–6.

<sup>81</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4o ed. – Brasília, 2014.

<sup>82</sup> Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(4):319–29.

<sup>83</sup> D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. Elsevier; 2015;34(3):348–55.

<sup>84</sup> Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P, et al. effects Haemodynamic of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart Published Online First*: December 23, 2016;0:1–8.

<sup>85</sup> Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* [Internet]. 2015;45(5):1293–302.

<sup>86</sup> Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372–80.

<sup>87</sup> McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216.

<sup>88</sup> Prospective, Non-interventional, Multi-center Post-authorization Safety Study of Riociguat for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) (JPMS-CTEPH). Acesso em 07 de maio de 2019: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02117791>

<sup>89</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: riociguat (Adempas — Bayer HealthCare). 2014.

<sup>90</sup> Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – riociguat (Adempas). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/riociguat-adempas-fullsubmission-100114/>. Acesso em 31 de outubro de 2018.

<sup>91</sup> Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme – Recommendations made by the PBAC – March 2016. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-pbac-march-2016>. Acesso em 31 de outubro de 2018.

---

<sup>92</sup> Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité – 2014. Transparency Committee - Riociguat (Adempas). Disponível em: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas\\_en\\_ct13594.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas_en_ct13594.pdf). Acesso em 31 de outubro de 2018.

<sup>93</sup> Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Governo do México. Disponível em [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/actualizaciones/2017/5a\\_Act\\_Ed\\_2016\\_CByCM.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/actualizaciones/2017/5a_Act_Ed_2016_CByCM.pdf). Acesso em 15/05/2019

<sup>94</sup> CHEST-1: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Riociguat (BAY63-2521) in Patients With CTEPH. ClinicalTrials.gov ID: NCT00855465. Sponsor: Bayer. Study Start Date: February 2009. Study Completion Date; June, 2012. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00855465>.

<sup>95</sup> Taichman DB, Shin J, Hud L, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Res.* 2005;6:92.

<sup>96</sup> Hassoun PM, Nikkho S, Rosenzweig EB, et al. Updating clinical endpoint definitions. *Pulm Circ.* 2013;3(1):206-216

<sup>97</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed.-. 2014. 132 p.

<sup>98</sup> CHEST-2: Riociguat (BAY63-2521)—Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. ClinicalTrials.gov ID NCT00910429. Sponsor: Bayer. Study Start Date: July, 2009. Estimated Study Completion Date: December, 2018. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910429>.

<sup>99</sup> IBGE. Diretoria de Pesquisas (DPE), Coordenação de População e Indicadores Sociais (COPIS). Tábua Completa de Mortalidade - 2017. Disponível em < <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>>. Acesso em 15/05/2019

<sup>100</sup> Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013;41(4):985-990.

<sup>101</sup> Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br Med Bull.* 2010;96:5-21

<sup>102</sup> Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) – Estudo QALY Brasil. Disponível em [http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page\\_id=767](http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767). Acesso em 16/05/2019.

<sup>103</sup> Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp>. Acesso em 31 de outubro de 2018

<sup>104</sup> Ollendorf, DA; Chapman, R; Pearson, SD. Assessing the effectiveness and value of drugs for rare conditions. ICER Institute for Clinical and Economic Review. May 2017

---

<sup>105</sup> Silva EM, Souza TRVS. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? Cad. Saúde Pública. 2015 Março;31(3):1-11.

<sup>106</sup> Carvalho, DN. et al. Multi-criteria decision analysis (mcda) - discussion about the incorporation of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (cteph) under the perspective of Brazilian Public Healthcare System (sus). Disponível em <[https://tools.ispor.org/research\\_pdfs/60/pdffiles/PCV107.pdf](https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdffiles/PCV107.pdf)>. Acesso em 14/05/2019

<sup>107</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2014.

<sup>108</sup> Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. Value Heal. 2007;10(5):336–47

<sup>109</sup> Caramelli, Bruno et al . Diretriz de Embolia Pulmonar. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo , v. 83, supl. 1, p. 1-8, 2004.

<sup>110</sup> INTERFARMA. Doenças raras: A urgência do acesso à saúde. 2018. Disponível em <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf> >. Acesso em 10/05/2019.

<sup>111</sup> Gall H., Hoepfer, M., Richter, M. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. Eur Respir Rev 2017; 26: 160121

<sup>112</sup> CONITEC. Relatório de recomendação final – Riociguat 2018. Disponível em <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Riociguat\\_HPTEC.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Riociguat_HPTEC.pdf)>. Acesso em 09/05/2019.

<sup>113</sup> Brasil. Ministério da Saúde. PCDT. Esclerose Lateral Amiotrófica. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esclerose-lateral-amiotr--fica-livro-2009.pdf>