



# Parecer Técnico-Científico

Riociguante adicionado aos melhores cuidados de suporte para o tratamento de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

**Autores:**

Antoine Daher<sup>1</sup>

Gisela Meyer<sup>2</sup>

Bernardo Pires<sup>3</sup>

Ana Paula Bueno<sup>4</sup>

Luciano Paladini<sup>5</sup>

Renato Picoli<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Diretor presidente, Febrararas, Brasília, DF

<sup>2</sup> Coordenadora do serviço de hipertensão pulmonar, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, RS

<sup>3</sup> Consultor científico de RWE sênior, Kantar Health Division, São Paulo, SP

<sup>4</sup> Especialista de revisão sistemática, Kantar Health Division, São Paulo, SP

<sup>5</sup> Consultor de avaliação de tecnologias em saúde, Kantar Health Division, São Paulo, SP

<sup>6</sup> Diretor de HEOR, Kantar Health Division, São Paulo, SP



## Documentação do proponente

Parecer técnico-científico preparado pela Febrararas (Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras) para a incorporação de riociguat junto aos atuais melhores cuidados de suporte para o tratamento de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

**Tipo:** Pessoa Jurídica

**Nome:** Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras

**CPF/CNPJ:** 33.715.332/0001-01

**Endereço:** Q CRS 502 BLOCO C, Nº 37, TERREOPARTE 1041



## Resumo Executivo

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

**Recomendação quanto ao uso da tecnologia:** (X) Favor ( ) Incerta ( ) Contra

**Breve justificativa para a recomendação:** No âmbito do sistema público de saúde brasileiro, a melhora da capacidade para o exercício e da classe funcional, em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente é uma necessidade não atendida. O tratamento com riociguate nesta população mostrou, em estudos clínicos e em estudos de mundo real, a capacidade de preencher esta lacuna.

**População-alvo:** Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.

**Tecnologia:** Riociguate é um medicamento indicado para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (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.

**Comparador:** Placebo, sem comparador ou melhores cuidados de suporte.

**Local de Utilização da Tecnologia** (*ex., hospitais, serviços públicos, unidades básicas de saúde, etc.*):

Uso comercial, sem necessidade de estrutura hospitalar

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram elaboradas estratégias de busca para as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed), LILACs, CENTRAL e EMBASE. A busca foi realizada por dois revisores independentes e efetuada no dia dois de outubro de 2020. Foram considerados para inclusão estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização, estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** No total, foram incluídas 17 publicações, sendo cinco delas referentes ao estudo CHEST-1 e 3 delas, ao CHEST-2, um estudo de acesso expandido e sete publicações de estudos observacionais (dois deles referentes ao estudo EXPERT). O estudo CHEST-1 (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial*) comprovou a eficácia do tratamento com riociguate por apresentar melhora significativa da capacidade de exercício medida pelo índice DTC6 (distância percorrida em 6 minutos) em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Melhoras na capacidade de exercício foram complementadas com melhoras consistentes nos desfechos secundários clinicamente relevantes, como resistência vascular pulmonar, níveis do pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (*NT-proBNP*) e classificação funcional da OMS (*WHO functional class*). Estes benefícios foram acompanhados de boa tolerabilidade e um bom perfil de segurança. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada e os eventos adversos mais comuns foram cefaleia e tonturas. Casos de hipotensão foram observados em 16 pacientes (9% do total) no grupo riociguate, dos quais 14 foram considerados diretamente relacionados ao medicamento), enquanto casos de síncope foram observados em apenas



quatro pacientes (2% do total) no mesmo grupo. Já o estudo de extensão CHEST-2 mostrou que riociguate é bem tolerado e pode ser utilizado durante longo prazo. Além disso, os índices de DTC6 e da classificação funcional da OMS foram mantidos, com uma taxa de sobrevida de 97% e 93% e uma taxa de sobrevida livre de agravamento clínico de 88% e 82% após 1 e 2 anos, respectivamente. O estudo de acesso expandido mostrou que riociguate foi bem tolerado em pacientes virgens de tratamento e em pacientes tratados previamente com terapias direcionadas à hipertensão pulmonar. O estudo EXPERT (EXPosurE Registry RiociguaT) não identificou nenhum novo evento relacionado à segurança do uso de riociguate. Estudos observacionais mostraram que o perfil de segurança de riociguate na prática clínica é consistente com o de estudos clínicos, melhora a qualidade de vida dos pacientes e é eficaz em tratamento de longo prazo. Ainda, a substituição de sildenafil por riociguate pode melhorar a hemodinâmica pulmonar de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.

**Síntese de Informações Econômicas:** O uso de riociguate + melhores cuidados de suporte para HPTEC foi estimado em análise de custo-efetividade resultando em um ganho de 2,89 anos de vida (LY) e 2,24 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.127/QALY incremental. Resultados de sensibilidade probabilística amparam o resultado de base, com razão de custo-efetividade incremental mediano de R\$ 365.409/QALY (IC95%: 355.747 a 375.761). Este resultado demonstra que riociguate pode levar a um ganho clínico aos pacientes com HPTEC inoperável ou com recorrência/persistência em relação aos tratamentos atualmente em uso. A inclusão de riociguate no SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode levar a um impacto orçamentário de R\$ 518.074.469 em cinco anos ou R\$ 103.614.894 ao ano em média, resultado amparado pela análise probabilística, com resultado de R\$ 433.651.939 (IC95%: -226.749.713; 1.499.847.511). O principal fator da maior variabilidade do resultado de impacto orçamentário quando comparado ao custo-efetividade foi a incerteza em relação à incidência de HPTEC no Brasil que pode estar entre 0,1% e 9,1%.



# Sumário

<b>Documentação do proponente</b>	<b>3</b>
<b>Resumo Executivo</b>	<b>4</b>
<b>Sumário</b>	<b>7</b>
<b>Lista de Abreviações</b>	<b>9</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>11</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>12</b>
<b>1. Objetivo</b>	<b>14</b>
<b>2. Introdução</b>	<b>15</b>
Seção 2.01 Racional para a elaboração do parecer técnico-científico	15
Seção 2.02 Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença	16
Seção 2.03 Aspectos epidemiológicos da doença	24
Seção 2.04 Profilaxia e tratamentos recomendados	27
Seção 2.05 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HAP vigente	32
<b>3. Descrição da tecnologia proposta</b>	<b>34</b>
<b>4. Revisão sistemática de literatura</b>	<b>37</b>
Seção 4.01 Revisão Sistemática de Literatura – Metodologia	37
Seção 4.02 Resultados da busca	41
Seção 4.03 Descrição dos estudos selecionados	42
Seção 4.04 Análise da qualidade das evidências	79
Seção 4.05 Resultado das avaliações de agências internacionais	86
Seção 4.06 Considerações finais	87
<b>5. Avaliação econômica</b>	<b>89</b>
Seção 5.01 Metodologia	89
Seção 5.02 Análises de sensibilidade	113
Seção 5.03 Resultados	113



Seção 5.04	Considerações finais	118
<b>6.</b>	<b>Análise de impacto orçamentário</b>	<b>120</b>
Seção 6.01	Metodologia	120
Seção 6.02	Limitações	127
Seção 6.03	Resultados	130
<b>7.</b>	<b>Conclusões</b>	<b>134</b>
	<b>Referências bibliográficas</b>	<b>137</b>
	<b>Anexo I. Avaliação da qualidade metodológica do estudo randomizado (<i>Risk of Bias</i>)</b>	<b>146</b>
	<b>Anexo II. Avaliação da qualidade metodológica de estudos não-randomizados (Newcastle-Ottawa)</b>	<b>150</b>
	<b>Anexo III. Declaração de potenciais conflitos de interesse</b>	<b>153</b>
	<b>Anexo IV. Proposta de preço de Adempas (riociguate)</b>	<b>155</b>



## Lista de Abreviações

BNP	Peptídeo natriurético cerebral, do inglês <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CDH	Cateterismo cardíaco do lado direito
CID	Classificação Internacional de Doenças
CENTRAL	Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados
CF	Classificação funcional
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DTC6	Distância percorrida em 6 minutos
EA	Eventos adversos
EMBASE	Excerpta Medica DataBase.
EP	Embolia pulmonar
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GMP	Guanosina monofosfato cíclico
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HP	Hipertensão pulmonar
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INCOR	Instituto do Coração
ITT	Intenção de tratar, do inglês <i>Intention-to-treat</i>
LILACS	Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe
LPH	<i>Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire</i>
LSMD	Média da diferença dos mínimos quadrados



LY	Ano de vida, do inglês <i>Life-year</i>
MEDLINE	Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde,
NO	<i>Nitric oxide</i>
NOS	<i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>
NT-proBNP	Nível de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Ortese, prótese e meios auxiliares de locomoção
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PDCT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDE5i	Inibidor da fosfodiesterase tipo 5
PEA	Endarterectomia pulmonar
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design</i>
PRISMA	Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos
PRO	Desfechos relatados pelos pacientes, do inglês <i>Patient-Reported Outcomes</i>
PVGM	Preços máximos de venda ao Governo
QALY	Ano de vida ajustado à qualidade, do inglês <i>Quality-adjusted life-year</i>
QoL	Qualidade de vida, do inglês <i>Quality of life</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde
ROB	Risco de viés, do inglês <i>Risk Of Bias</i>
RSL	Revisão sistemática de literatura
RVP	Resistência vascular pulmonar;
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tempo pós-tromboembolismo pulmonar
TEAP	Tromboendarterectomia pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
VAS	Escala Visual Analógica, do inglês <i>Visual Analogic Scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



## Lista de Figuras

Figura 1. Fisiopatologia da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crônica. ....	19
Figura 2. Esquema do conceito fisiopatológico da HPTEC. ....	20
Figura 3. Diagnóstico da HPTEC. ....	22
Figura 4. Desenvolvimento de HPTEC ao longo do tempo.....	25
Figura 5. Curvas das taxas de sobrevida acumuladas de acordo com a PAP inicial. ....	28
Figura 6. Kaplan-Meier de sobrevida durante tratamento com riociguate (Estudo de Extensão do Fase II). ....	28
Figura 7. Algoritmo de tratamento para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica. ....	29
Figura 8. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA). ....	42
Figura 9. Proporção de pacientes nos quais a classe funcional da Organização Mundial da Saúde melhorou/estabilizou/piorou no estudo CHEST. ....	53
Figura 10. Resultados da classe funcional da Organização Mundial da Saúde (OMS). ....	62
Figura 11. Proporção de pacientes nos quais a classe funcional da Organização Mundial da Saúde melhorou/estabilizou/piorou no estudo CHEST. ....	77
Figura 12. Variação da classe funcional da OMS em relação à linha de base. ....	78
Figura 13. Variação da classe funcional da OMS em relação à linha de base. ....	79
Figura 14. Risco de viés do estudo CHEST-1 pela ferramenta da Cochrane. ....	80
Figura 15. Curvas de tempo-para-evento de transições entre as classes funcionais em pacientes em uso de placebo + melhores cuidados de suporte.....	98
Figura 16. Curvas de tempo-para-evento de transições entre as classes funcionais em pacientes em uso de riociguate + melhores cuidados de suporte.....	99
Figura 17. Diagrama do modelo expondo as possíveis transições de estado de saúde: A. No primeiro ciclo; B. Nos demais ciclos .....	100
Figura 18. Diagrama da divisão de dados e parâmetros utilizados no modelo .....	101
Figura 19. Curvas paramétricas adotadas para a transição entre as classes funcionais .....	103
Figura 20. Risco relativo de morte por idade .....	106
Figura 21. Análise de estresse do tempo horizonte .....	114
Figura 22. Análise de custos médicos incrementais e anos de vida incrementais por tempo.....	115
Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de custo-efetividade .....	116
Figura 24. Resultados estocásticos de custo-efetividade.....	117
Figura 25. Probabilidade de ser custo-efetivo por limiar considerado.....	118
Figura 26. Fluxograma para cálculo de novos pacientes/ano com HPTEC inoperável e/ou recorrente.....	121
Figura 27. Impacto orçamentário por ano da adoção de riociguate .....	131
Figura 28. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de impacto orçamentário.....	132
Figura 29. Distribuição das simulações probabilísticas de impacto orçamentário .....	133



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar. ....	17
Tabela 2. Classes funcionais da OMS para hipertensão pulmonar. ....	23
Tabela 3. Prevalência de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) em pacientes após embolia pulmonar aguda e incidência estimada de HPTEC na população em geral. ....	25
Tabela 4. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS. ....	30
Tabela 5. Procedimentos de tromboendarterectomia pulmonar registrados no SIH/SUS por hospital. ....	30
Tabela 6. Centros de referência em HAP. ....	31
Tabela 7. Preço lista e proposto da tecnologia. ....	35
Tabela 8. Estratégia PICO para RSL sobre o valor clínico (eficácia e segurança) de riociguate. ....	37
Tabela 9. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados. ....	38
Tabela 10. Resumo dos desfechos secundários de eficácia. ....	44
Tabela 11. Resultados dos parâmetros de hemodinâmica. ....	45
Tabela 12. Resultados da análise <i>post-hoc</i> . ....	47
Tabela 13. Resumo dos desfechos secundários de eficácia. ....	48
Tabela 14. Resultados dos eventos adversos (EAs). ....	52
Tabela 15. Resultados dos eventos adversos. ....	56
Tabela 16. Resultados de eficácia. ....	57
Tabela 17. Resultados de segurança. ....	61
Tabela 18. Resultados de eficácia. ....	62
Tabela 19. Resultados de eficácia. ....	63
Tabela 20. Resultados de eficácia. ....	66
Tabela 21. Resultados de eficácia. ....	70
Tabela 22. Resultados de segurança. ....	72
Tabela 23. Estudos clínicos incluídos na análise qualitativa. ....	73
Tabela 24. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE. ....	81
Tabela 25. Classes funcionais utilizadas no modelo. ....	89
Tabela 26. Características iniciais dos pacientes. ....	90
Tabela 27. Características clínicas iniciais dos pacientes selecionados nos estudos CHEST-1 e Giessen. ....	91
Tabela 28. Descontinuação do tratamento nos estudos CHEST-1 e CHEST-2. ....	94
Tabela 29. Ocorrência de eventos adversos sérios reportados por comparador. ....	96
Tabela 30. Probabilidades de transição adotadas no primeiro ciclo do modelo. ....	101
Tabela 31. Seleção de distribuições paramétricas por transição. ....	102
Tabela 32. Características das distribuições paramétricas de progressão adotadas no modelo. ....	104
Tabela 33. Sobrevida em 5 anos por subgrupo de pacientes. ....	104
Tabela 34. Mortalidade em 16 semanas por comparador no estudo CHEST-1. ....	104
Tabela 35. Mortalidade em 3 anos por comparador na comparação indireta dos tratamentos. ....	105
Tabela 36. Utilidades relatadas no estudo CHEST-1 por classe funcional no início e fim do estudo por comparador. ....	107
Tabela 37. Utilidades por classe funcional utilizadas no modelo. ....	107
Tabela 38. Uso de recursos e custos de monitoramento por classe funcional. ....	108
Tabela 39. Uso de recursos e custos de manejo da doença. ....	109
Tabela 40. Custo por evento adverso. ....	109
Tabela 41. Preço proposto de riociguate. ....	111
Tabela 42. Uso de recursos de cuidado de suporte. ....	112
Tabela 43. Resultados de custo-efetividade por comparador. ....	115



Tabela 44. Cálculo de população elegível por ano .....	122
Tabela 45. Taxa de diagnóstico adotada e população elegível .....	123
Tabela 46. Cenários atual e proposto do impacto orçamentário .....	124
Tabela 47. Probabilidades de transição anual adotadas .....	125
Tabela 48. Custos de tratamento e manejo adotados na análise de impacto orçamentário .....	126
Tabela 49. Custos anuais por classe funcional .....	126
Tabela 50. Frequências anuais e custos de eventos adversos .....	127
Tabela 51. Principais parâmetros de sensibilidade para impacto orçamentário .....	128
Tabela 52. Resultados de impacto orçamentário por cenário de diagnóstico e adesão .....	132



# 1. Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do riociguate para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente em adultos, para a incorporação de riociguate como base clínica para submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS).



## 2. Introdução

### Seção 2.01 Racional para a elaboração do parecer técnico-científico

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) é um subtipo de hipertensão pulmonar, pertencente ao Grupo 4 da Classificação de hipertensão pulmonar conforme o IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar. Dada sua incidência esta também é classificada como uma doença rara, atualmente definida como doenças que afligem até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (1).

Todas as faixas etárias são vulneráveis a HPTEC, desde crianças até mesmo adultos jovens em fase laborativa e, também, pacientes idosos. Em todas estas faixas a doença é debilitante, levando a dependência de cuidados, a qual compromete diversas famílias, seja com os cuidados em si, seja com a enorme demanda que hoje requer obter tratamento e atendimento especializado (2).

Pacientes com HPTEC, se não tratados, possuem um prognóstico ruim (3). As taxas de sobrevivência em 5 anos foram relatadas em 30% para pacientes com pressão arterial pulmonar média (mPAP) > 40 mmHg, e 10% para pacientes com mPAP > 50 mmHg (4). Além disso, a HPTEC pode levar a uma limitação significativa na capacidade do portador para realizar até mesmo pequenos esforços, como deambular no interior de sua casa, tomar banho sem auxílio, entre tantas outras atividades essenciais do nosso dia a dia que trazem ao ser humano dignidade e refletem em qualidade de vida, sem contar que os pacientes adultos são obrigados a encerrar suas atividades laborais por invalidez. O resultado é a brusca redução de sua renda econômica, o que acaba atingindo também seus familiares, que encontram dificuldades para adequarem suas atividades laborais à nova realidade de cuidadores. Tal impacto na vida econômica familiar, intrica ainda mais o processo moroso e custoso de aquisição de tratamentos para estes pacientes, além de resultar em maiores gastos aos cofres públicos pela perda de produtividade no campo profissional (5).

Riociguat é, atualmente, o único tratamento medicamentoso comercializado no Brasil para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia (tromboendarterectomia pulmonar), sendo a única alternativa com eficácia comprovada (6) aos pacientes que atualmente estão sem tratamento adequado aos seus perfis e necessidades, correndo risco de vida decorrente do crescente agravamento do estado clínico e conseqüente redução na qualidade de vida.



Em virtude dos fatos mencionados e tendo em vista o impacto na vida das pessoas que dependem do tratamento com o riociguat, a motivação deste parecer técnico-científico é subsidiar o processo de avaliação de incorporação de riociguat para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em adultos no Sistema Único de Saúde (SUS), criando alternativas para o provimento do tratamento e garantia de acesso efetivo aos serviços de saúde e à informação, reafirmando o objetivo do Ministério da Saúde na aplicabilidade da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (7).

Para os profissionais de saúde que lidam diariamente com esta condição, é motivo de grande preocupação o fato de que pacientes que poderiam ter sua qualidade de vida e atividade cotidiana muito melhorada estão desassistidos pelo sistema público de saúde e não encontram neste o tratamento que é o único aprovado para esta patologia (8) e que é recomendado por diretrizes internacionais (9) e nacionais das sociedades de Cardiologia (10) e Pneumologia (11) para este fim.

Este dossiê é um pedido de sensibilização e atenção das autoridades de saúde pública do Brasil no que tange à avaliação da possibilidade de inclusão do medicamento riociguat no rol de medicamentos fornecidos pelo sistema público de saúde para os pacientes portadores de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após a cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar.

## **Seção 2.02 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 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) (12, 13). O reconhecimento de subgrupos de pacientes que compartilham de características específicas levou ao desenvolvimento de uma classificação para essas doenças. A Tabela 1 apresenta a mais recente



classificação que agrupa doenças com similaridades em achados patológicos, perfis hemodinâmicos e estratégias de manejo (12, 13).

**Tabela 1. Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar.**

Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)	Grupo 2. Hipertensão Pulmonar causada por Doenças do Coração Esquerdo	Grupo 3. Hipertensão Pulmonar causada por Doenças do Pulmão e/ou Hipóxia	Grupo 4. Hipertensão Pulmonar causada por Obstruções da Artéria Pulmonar	Grupo 5. Pulmonar causada por Mecanismo Multifatorial ou Causas Pouco Claras
<b>1.1. HAP idiopática</b>	2.1. HP devido à insuficiência cardíaca com fração de ejeção de VE preservada	3.1. Doença pulmonar obstrutiva 3.2. Doença pulmonar restritiva	4.1. HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica	5.1 Doenças hematológicas Anemia hemolítica crônica
<b>1.2. HAP hereditária</b>	2.2. HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida	3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo 3.4. Hipóxia sem doença pulmonar 3.5. Transtornos pulmonares do desenvolvimento	4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar	Distúrbios mieloproliferativos
<b>1.3. HAP induzida por drogas e toxinas</b>	2.3. Doença cardíaca valvar		4.2.1. Sarcoma ou angiossarcoma	5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos Histiocitose de células de Langerhans Pulmonares
<b>1.4. HAP associada a:</b>	2.4. Condições cardiovasculares congênicas/adquiridas que levam à HP pós-capilar		4.2.2. Outros tumores malignos Carcinoma renal Carcinoma uterino Tumores de células germinativas do testículo	Doença de Gaucher Doença de armazenamento de glicogênio Neurofibromatose Sarcoidose
<b>1.4.1. Doença do tecido conjuntivo</b>			Outros tumores	5.3 Outros: Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
<b>1.4.2. Infecção pelo HIV</b>			4.2.3 Tumores não malignos Leiomioma uterino	Mediastinite fibrosante
<b>1.4.3. Hipertensão portal</b>			4.2.4 Arterite sem doença do tecido conjuntivo 4.2.5 Estenoses congênicas da artéria pulmonar 4.2.6 Parasitas, hidatidose	5.1 Cardiopatias congênicas complexas
<b>1.4.4. Doença cardíaca congênita 1.4.5. Esquistossomose</b>				
<b>1.5. HAP respondedora de longo prazo aos Bloqueadores de canais de cálcio</b>				
<b>HAP com características evidentes do envolvimento venoso/capilar (PVOD/PCH) 1.7. HP persistente do Recém-Nascido</b>				



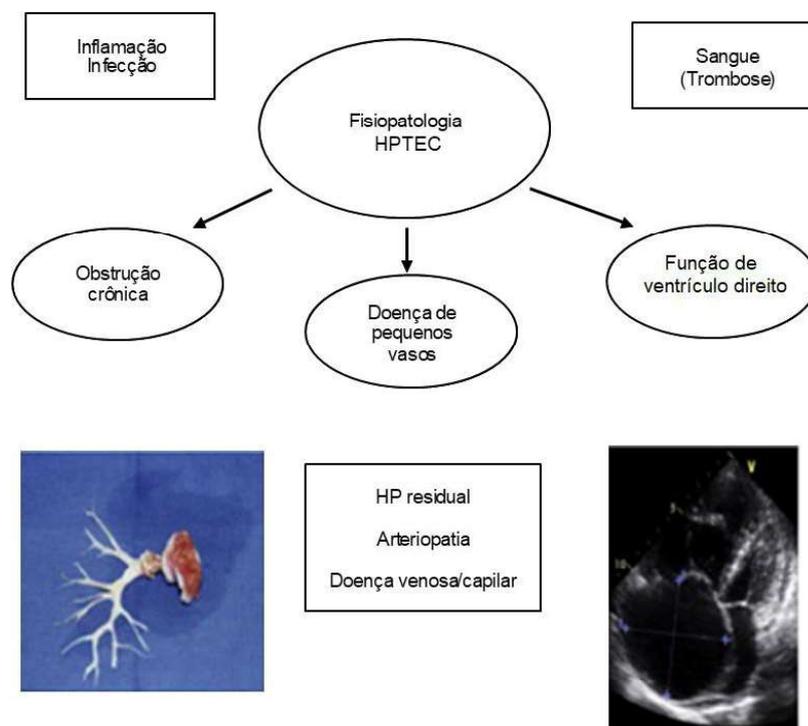
Adaptado do 6th *World Symposium on Pulmonary Hypertension*. Nice, França, 27 de fevereiro – 1 de março de 2018. FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; Doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomasose capilar pulmonar (PVOD/PCH).

A HP é uma doença debilitante e incapacitante e que pode levar o paciente à morte em um curto período. Diferentes estudos revelam que pacientes com HP apresentam uma sobrevida de 2,5 a 3 anos (14, 15). As internações destes pacientes são bastante longas e ocorrem em um curto intervalo, devido às complicações apresentadas. Assim, a HP pode ser considerada como uma doença de forte impacto socioeconômico (16).

A 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 arterial pulmonar média (PAPm)  $\geq 20$  mmHg, RVP  $\geq 3$  UW e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)  $\leq 15$  mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar (13, 17).

A HPTEC é considerada como um grupo único dentro da classificação da doença - Grupo 4 (13), distinta dos outros grupos, devido à sua diferença de apresentação clínica e mecanismos únicos de fisiopatologia (18). Além disso, a HPTEC é considerada uma doença vascular pulmonar progressiva e rara, que pode ter um prognóstico ruim se não tratada adequadamente (19).

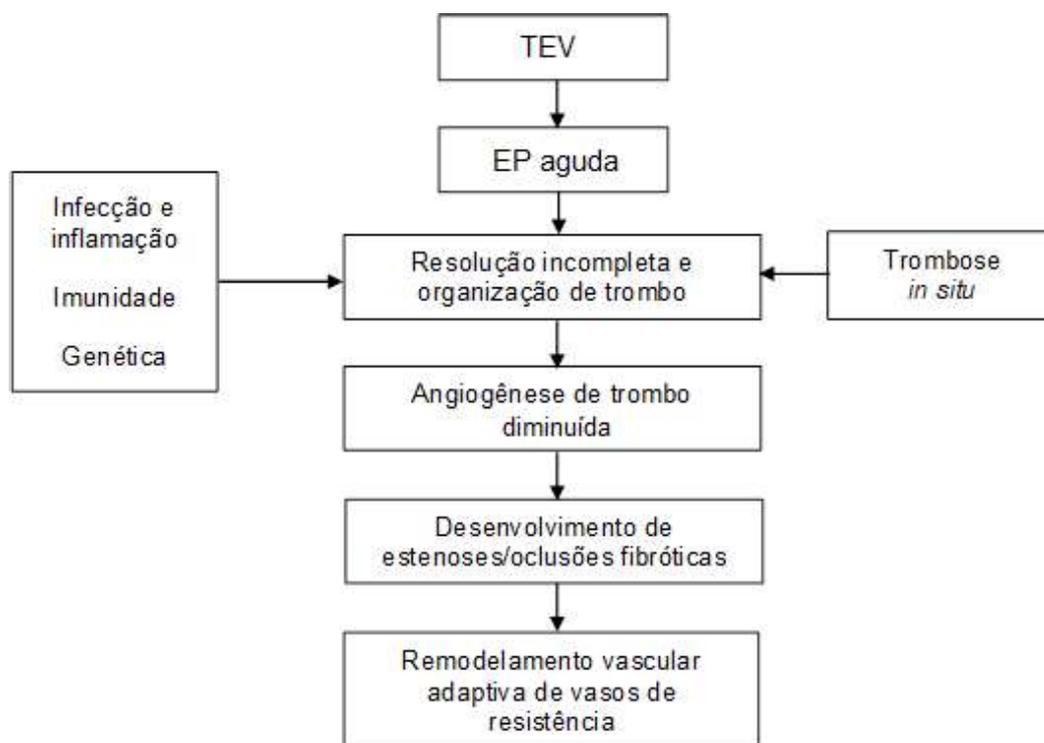
O mecanismo de HP na HPTEC é multifatorial: envolve não somente a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares proximais (lobar, segmentar e subsegmentares), mas também doença vascular de pequenos vasos, que tem um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença conforme demonstrado na Figura 1 (20).



**Figura 1. Fisiopatologia da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crônica.**

Adaptado de Kim et al., 2016 (18).

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 (21). 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 2 (22).



**Figura 2. Esquema do conceito fisiopatológico da HPTEC.**

Adaptado de Lang et al., 2013 (20). 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 (21).

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 (23).

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 (23). 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 (24).

O diagnóstico da HPTEC é demorado, podendo variar de 1,2 a 2,7 anos (25). A recomendação é que o diagnóstico seja feito com alguns exames, entre eles (26):

- 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 3 (24):

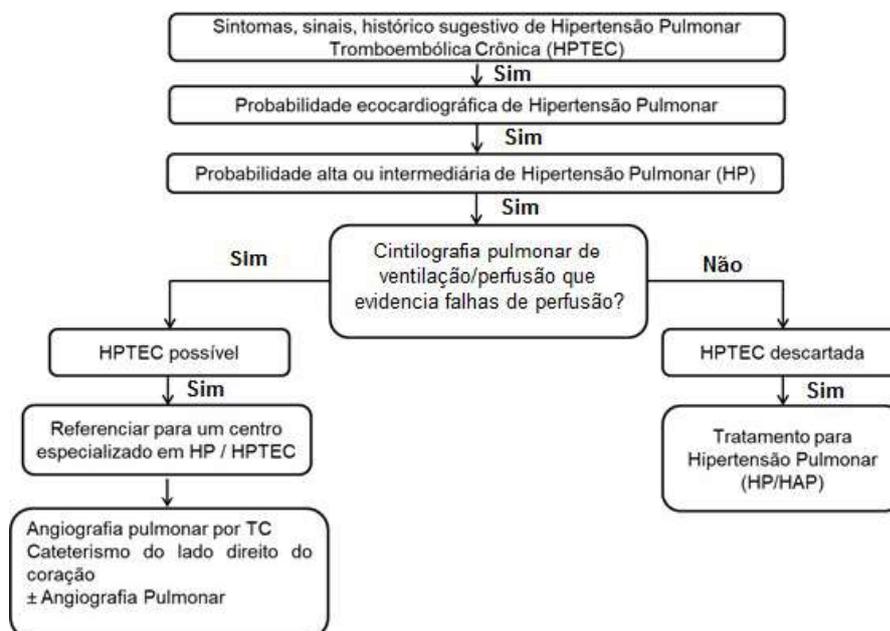


Figura 3. Diagnóstico da HPTEC.

Adaptado de ESC/ERS 2015 (22). 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 (27). Isso pode ser devido ao remodelamento progressivo da vasculatura pulmonar desobstruída, estimulado pelo maior fluxo sanguíneo (27). 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 (28). 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 (28, 29). Síncope em HPTEC geralmente se apresenta nos estágios avançados da doença, e é um preditor de



prognóstico insatisfatório (29). Pacientes com síncope também costumam mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema, ascite e cianose periférica (28).

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 (21, 27, 30). 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 (21, 29).

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 2) (31).

**Tabela 2. Classes funcionais da OMS para hipertensão pulmonar.**

CLASSE	DEFINIÇÃO
CF I	Sem limitação de atividade física habitual; Atividade física normal não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope. Limitação leve de atividade física;
CF II	Nenhum desconforto em repouso, mas atividade normal causa aumento da dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
CF III	Limitação marcada de atividade; Sem desconforto em repouso, mas menos atividade física que o normal causa aumento da dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
CF IV	Pode ter sinais de falha do VD; Sintomas aumentados por quase qualquer atividade física.

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 (24).

O teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) é um teste de esforço submáximo reproduzível, seguro e simples que pode ser usado para avaliar a limitação do exercício em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares (32). Este teste tem as vantagens de ser de baixa tecnologia e fácil de administrar (33), além de ser validado e reconhecido por autoridades reguladoras (34). O teste é amplamente utilizado em todos os ensaios da eficácia dos vasodilatadores e para avaliar o prognóstico



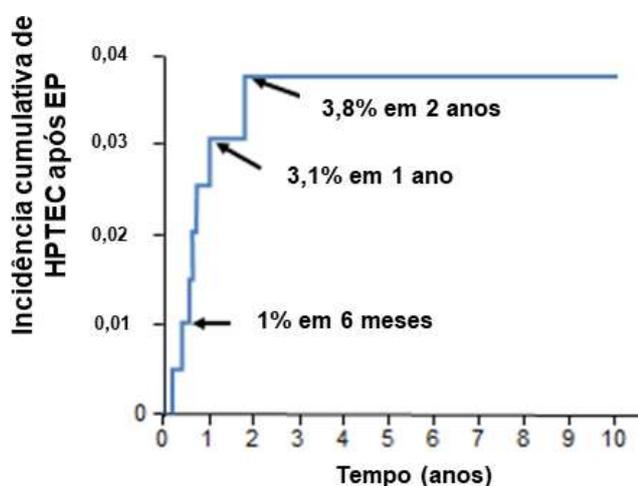
de pacientes com hipertensão pulmonar, além de que tem sido historicamente o desfecho primário de escolha da maioria dos estudos clínicos em hipertensão pulmonar (34-37).

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 (23, 38).

Todos os estudos clínicos até a data (e até mesmo alguns em andamento) que avaliaram terapias medicamentosas em HPTEC (26, 28, 39-42) utilizaram como desfecho a variação em relação à linha de base DTC6 ou na resistência vascular pulmonar em 16 semanas. Ainda, mesmo nos estudos de hipertensão arterial pulmonar (HAP) (43-46) 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.

### **Seção 2.03 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 (18). 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 4 (47).



**Figura 4. Desenvolvimento de HPTEC ao longo do tempo.**

Adaptado de Pengo et al., 2004 (47).

Em 2016, uma revisão narrativa apresentou estudos sobre a prevalência de HPTEC após um quadro de embolia pulmonar aguda. A Tabela 3 apresenta um resumo destes estudos (48) 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 3. 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 (49)			1/10 <sup>3</sup>
Martí, <i>Arch Bronconeumol</i> 2010 (50)	110	9,1	91/10 <sup>6</sup>
Dentali, <i>Thromb Res</i> 2009* (51)	744	8,8	88/10 <sup>6</sup>
Otero, <i>Thromb Res</i> 2011* (52)	744	8,3	83/10 <sup>6</sup>
Ribeiro, <i>Circulation</i> 1999* (53)	78	5	50/10 <sup>6</sup>
Guérin, <i>Thromb Haemost</i> 2014 (54)	146	4,8	48/10 <sup>6</sup>
Sanchez, <i>J Thromb Haemost</i> 2010 (55)	254	4,7	47/10 <sup>6</sup>
Korkmaz, <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2012 (56)	325	4,6	46/10 <sup>6</sup>
Pengo, <i>N Engl J Med</i> 2004 (47)	314	3,8	38/10 <sup>6</sup>



Surie, <i>Thromb Res</i> 2010 (57)	110	2,7	27/10 <sup>6</sup>
Miniati, <i>Medicine</i> 2006 (58)	320	1,3	13/10 <sup>6</sup>
Becattini, <i>Chest</i> 2006 (59)	259	0,8	8/10 <sup>6</sup>
Klok, <i>Haematologica</i> 2010 (60)	877	0,57	6/10 <sup>6</sup>
Poli, <i>J Thromb Thrombolysis</i> 2010 (61)	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 (54)			10/10 <sup>6</sup>

Adaptado de Delcroix *et al.*, 2016 (48). \*Diagnóstico de CTEPH não confirmado pelo cateterismo cardíaco direito.

Mais recentemente, em 2017, uma revisão sistemática com meta-análise mostrou que a incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda foi de 3,21% na população que sobreviveu ao evento (62). Desta forma, esta estimativa de incidência será utilizada como base na discussão referente ao presente dossiê.

No ocidente, estima-se que a incidência de embolia pulmonar na população geral seja de 50 casos por 100.000 pacientes (10). A partir dos dados de incidência de embolia pulmonar e dos dados de ocorrência de HPTEC oriundos da meta-análise acima descrita, aplicados a população brasileira adulta que teríamos 2.029 novos pacientes/ano com HPTEC para 2020).

Aqui, cabe ressaltar uma crítica à análise proposta no relatório de recomendação sobre o tratamento com riociguat para HPTEC, emitido pela CONITEC em dezembro/2019, que considera mais apropriado um dado de incidência de embolia pulmonar correspondente a 112 casos por 100 mil pessoas (63). Além de este número resultar dos dados de um único estudo realizado no Estados Unidos, em um cenário de uso crescente da angiotomografia pulmonar (64) e correspondendo ao limite superior das estimativas de incidência globais (65), há críticas sobre a significância clínica de parte dos eventos de embolia pulmonar diagnosticados com o auxílio de métodos diagnósticos mais sensíveis, como a angiotomografia pulmonar (66). Em contraponto ao uso desta estimativa para guiar o cálculo do número de pacientes elegíveis para tratamento com riociguat, apresenta-se um dado citado em documento preparado pelo Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra, em fevereiro/2017 (67), segundo o qual a



estimativa de pacientes com HPTEC elegíveis para terapia medicamentosa seria de dois indivíduos a cada milhão de pessoas.

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 (4, 21). 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 (68).

#### **Seção 2.04 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 (69).

Embora a tromboendarterectomia pulmonar seja o tratamento de escolha para pacientes com HPTEC, 37% dos casos são considerados como não operáveis (70) e dos pacientes que realizam a TEAP, 35% podem se tornar pacientes portadores de HPTEC persistente/recorrente após a cirurgia (3).

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 5) (15, 71). 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 (72), como mostra a Figura 6.

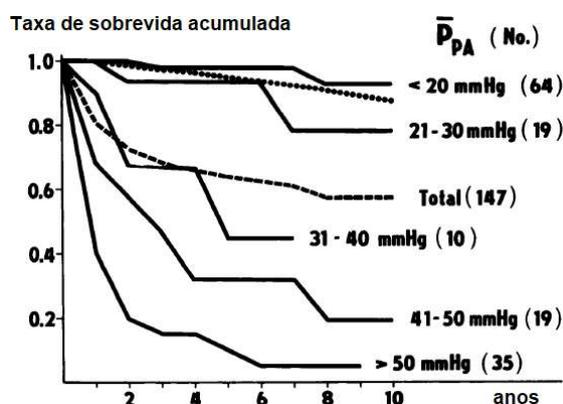


Figura 5. Curvas das taxas de sobrevida acumuladas de acordo com a PAP inicial.

Adaptado de Riedel et al., 1982 (13).

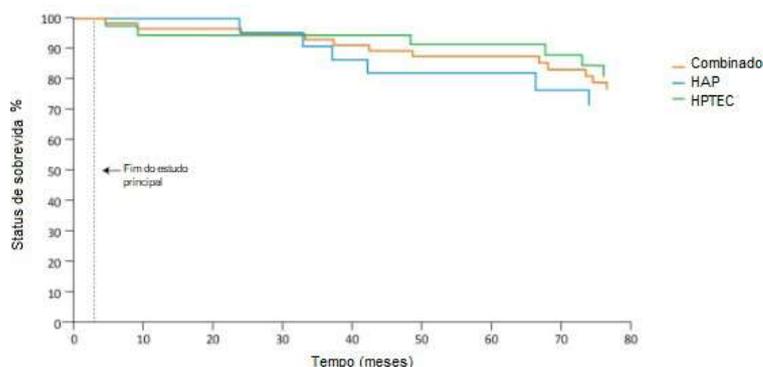


Figura 6. Kaplan-Meier de sobrevida durante tratamento com riociguate (Estudo de Extensão do Fase II).

Adaptado de Halank et al., 2017 (74).

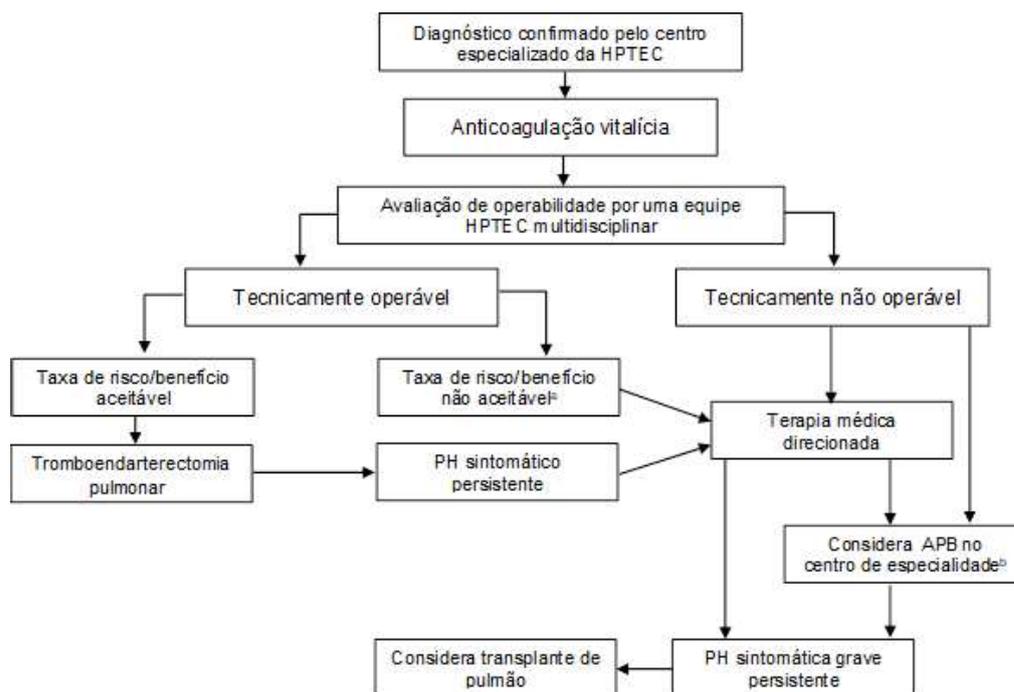
O procedimento cirúrgico é complexo, mas tem um princípio muito simples: remoção do material tromboembólico obstrutivo das artérias pulmonares com o objetivo de reduzir a RVP, aliviar a HP e melhorar a disfunção do ventrículo direito (73).

Segundo a diretriz europeia ESC/ERS (European Society of Cardiology/European Respiratory Society) (24), 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 7).

Para os pacientes que são considerados inoperáveis e persistentes/recorrentes após a TEAP, o tratamento com drogas específicas para HPTEC pode ser recomendado (24).



**Figura 7. Algoritmo de tratamento para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.**

Adaptado de ESC/ERS 2015 (22) APB: angioplastia pulmonar por balão; HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; HP: hipertensão pulmonar. a Os pacientes tecnicamente operáveis com taxa de risco/benefício não aceitável podem ser considerados também para APB. b Em alguns centros, a terapia médica e o APB são iniciados simultaneamente.

#### **2.04.a 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 (74) (Tabela 4).

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

	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Procedimentos reembolsados</b>	22	34	25	36	42
<b>Valor médio de reembolso federal (R\$)</b>	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 (75) (Tabela 5).

**Tabela 5. 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 (27, 29), 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 6 apresenta a lista destes centros.

**Tabela 6. Centros de referência em HAP.**

INSTITUIÇÃO	CIDADE	ESTADO
Fundação Universidade Federal do Maranhão	São Luiz	MA
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- UFRJ	Rio de Janeiro	RJ
Hospital das Clínicas - UFG	Goiânia	GO
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu	Botucatu	SP
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	Ribeirão Preto	SP
Hospital das Clínicas da UFMG	Belo Horizonte	MG
Hospital das Clínicas de Porto Alegre - UFRGS	Porto Alegre	RS
Hospital das Clínicas UFPR	Curitiba	PR
Hospital de Base de São José do Rio Preto	São José do Rio Preto	SP
Hospital de Clínicas da Unicamp	Campinas	SP
Hospital de Messejana	Fortaleza	CE
Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ	Rio de Janeiro	RJ
Hospital Júlia Kubitschek	Belo Horizonte	MG
Hospital Madre Teresa	Belo Horizonte	MG
Hospital Otávio Freitas	Recife	PE
Hospital regional asa norte (HRAN)	Distrito Federal	DF
Hospital Regional de Joinville – Hans Dieter Schmidt	Joinville	SC
Hospital Regional de São José	Florianópolis	SC
Hospital Santa Isabel	Blumenau	SC
Hospital São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP	São Paulo	SP
Hospital Servidor Público Estadual - SP	São Paulo	SP
Hospital Universitário de Brasília	Distrito Federal	DF
Hospital Universitário de Florianópolis	Florianópolis	SC
Hospital Universitário de Santa Maria	Santa Maria	RS
Hospital Universitário de Sergipe	Aracajú	SE
Hospital Universitário Getúlio Vargas	Manaus	AM
Hospital Universitário João de Barros Barreto	Belém	PA



Hospital Universitário Júlio Müller (UFMT)	Cuiaba	MT
Hospital Universitario Lauro Wanderley	João Pessoa	PB
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian	Campo Grande	MS
Hospital Universitário Onofre Lopes - HUOL	Natal	RN
Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES)	Salvador	BA
Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP)	São Paulo	SP
Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)	Recife	PE
Policlínica Piquet Carneiro	Rio de Janeiro	RJ
PROCAPE	Recife	PE
PUCRS	Porto Alegre	RS
Santa Casa de Belo Horizonte	Belo Horizonte	MG
Santa Casa de Misericórdia de Maceió	Maceió	AL
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	Porto Alegre	RS
Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	São Paulo	SP
Santa Casa de Salvador	Salvador	BA

### Seção 2.05 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 (75), 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 (Tabela 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 (75).**

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 (76-83) e resultados não sustentados por estudos clínicos de fase III (40, 41) (84). 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 (42).



### 3. Descrição da tecnologia proposta

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** riociguate

**Nome comercial no Brasil e no país de origem:** Adempas®

**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 (25).

**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, do inglês *nitric oxide*). 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 (25).

**Apresentação:** riociguate é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos revestidos (25).

**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 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2mg ou 2,5mg. A dose inicial recomendada é de 1,0mg, três vezes ao dia, por 2 semanas (25).



A dose deve ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo 2,5mg, três vezes ao dia (a dose máxima diária é de 7,5mg), de acordo com a medida da pressão arterial sistólica e com a sintomatologia de hipotensão (25).

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 (25).

**Tabela 7. Preço lista e proposto da tecnologia**

TECNOLOGIA	PMVG* (85)	PREÇO PROPOSTO*	DESCONTO PROPOSTO EM RELAÇÃO AO PMVG
ADEMPAS® (POR COMPRIMIDO)	R\$ 151,96	R\$ 85,80	43,5%
ADEMPAS® (POR CAIXA 42CP)	R\$ 6.382,41	R\$ 3.603,60	

\*preço considerando 12% de PIS/COFINS e 17% de ICMS

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) (86). No Brasil, foi aprovado em outubro 2015, com registro MS 1.7056.0107 (25).

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 (87).

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 (88).

Em um estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, onde os pacientes com HPTEC recebiam riociguat nas doses de 1–2,5mg, 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 (89).

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 (72).



## 4. Revisão sistemática de literatura

### Seção 4.01 Revisão Sistemática de Literatura – Metodologia

A revisão sistemática de literatura (RSL) proposta teve por objetivo identificar as evidências relacionadas ao perfil de eficácia e segurança de riociguate para o tratamento HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, como base clínica para submissão à CONITEC.

A estratégia de busca adotada bem como as bases de dados e ferramentas propostas na elaboração da RSL deste dossiê adotaram as recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e as diretrizes metodológicas da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS) (90, 91).

#### 4.01.A Definindo a pergunta a ser respondida

O acrônimo PICO (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design*) indicado na Tabela 8 descreve a pergunta de estudo e estratégia utilizada na identificação das evidências (92, 93).

**Tabela 8. Estratégia PICO para RSL sobre o valor clínico (eficácia e segurança) de riociguate.**

<b>P</b>	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente
<b>I</b>	Riociguate
<b>C</b>	Placebo ou sem comparador.
<b>O</b>	Eficácia: Mudança na distância percorrida em 6 minutos; Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn.s.cm <sup>-5</sup> ); 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; Segurança: incidência de eventos adversos graves e não-graves incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos, estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais.



#### 4.01.b Bases de dados

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed;
- LILACS: Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe;
- CENTRAL: Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados;
- EMBASE: Excerpta Medica DataBASE.

#### 4.01.c Termos de busca propostos

A Tabela 9 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. A busca foi realizada até 02 de outubro de 2020.

**Tabela 9. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados.**

<i>Bases de dados</i>		<i>Estratégia de busca</i>	<i>Resultados (títulos)</i>
<b>MEDLINE via Pubmed</b>	População #1	"Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolisms"[All Fields] OR "embolism pulmonary"[All Fields] OR "embolisms pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolisms"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolism pulmonary"[All Fields] OR "thromboembolisms pulmonary"[All Fields] OR "hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR "hypertension pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Hypertension"[All Fields]	88.856
	Intervenção #2	("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "Adempas"[All Fields])	298
	<b>#1 AND #2 Filters: Humans</b>		
<b>EMBASE</b>	População AND Intervenção	('riociguat'/exp OR 'riociguat') AND ('pulmonary hypertension' AND 'lung embolism')	<b>91</b>



<b>CENTRAL (Cochrane)</b>	Intervenção #1	riociguat	206
	Intervenção #2	bay 63 2521	25
	Intervenção #3	Adempas	14
	População #4	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1.150
	População #5	Pulmonary Hypertension	5.487
	População #6	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	1.026
	População #7	Pulmonary Embolism	4.250
	População #8	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	284
		<b>(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)</b>	<b>169</b>
<b>LILACS via BVS</b>	Intervenção	"riociguat" OR "Adempas"	5
<b>Total</b>			<b>483</b>

#### 4.01.D Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliem pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente;
- Estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol;
- Revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos, estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais com  $n > 20$ .

Critérios de exclusão:

- Cartas, editoriais, revisões narrativas, relatos e séries de casos;
- Estudos *in vivo* ou *in vitro*.

#### 4.01.e Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio da ferramenta Rayyan®. As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão



e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão foi por meio de consenso.

#### **4.01.f Resumo das evidências**

O fluxograma PRISMA retrata o fluxo da metodologia. Os estudos incluídos foram descritos em forma de texto e tabelas.

#### **4.01.g Recuperação e extração dos dados**

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista ou base de dados. A descrição dos estudos incluiu os seguintes dados.

- Autor e ano;
- Metodologia do estudo:
  - Desenho de estudo;
  - Número de pacientes incluídos;
  - Características relevantes dos pacientes;
  - Duração do *follow up*;
  - Desfechos estudados;
  - Intervenções testadas;
  - Grupo comparador;
  - País onde o estudo foi conduzido;
- Resultados e conclusões;
- Limitações.

#### **4.01.h Análise de qualidade de estudo**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi analisada por meio da ferramenta *Risk Of Bias* (ROB) 2.0 da Cochrane para estudos clínicos randomizados (94) e a *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), recomendada pela Cochrane para avaliação do risco de viés de estudos não-randomizados. A avaliação da



qualidade da evidência, por sua vez, foi realizada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (95), embora seja importante notar as limitações que o uso deste sistema de avaliação encontra quando aplicado ao cenário das doenças raras (96).

#### Seção 4.02 Resultados da busca

No total, 483 estudos foram inicialmente identificados nas bases de dados eletrônicas e quatro estudos foram identificados por outras fontes. Desses, 364 foram excluídos por estarem em não conformidade com os critérios de elegibilidade, e 94 artigos foram excluídos por serem referências duplicadas. Vinte e nove artigos completos foram submetidos à análise, sendo 12 excluídos. Desta forma, 17 artigos foram selecionados para a análise qualitativa (Figura 8).

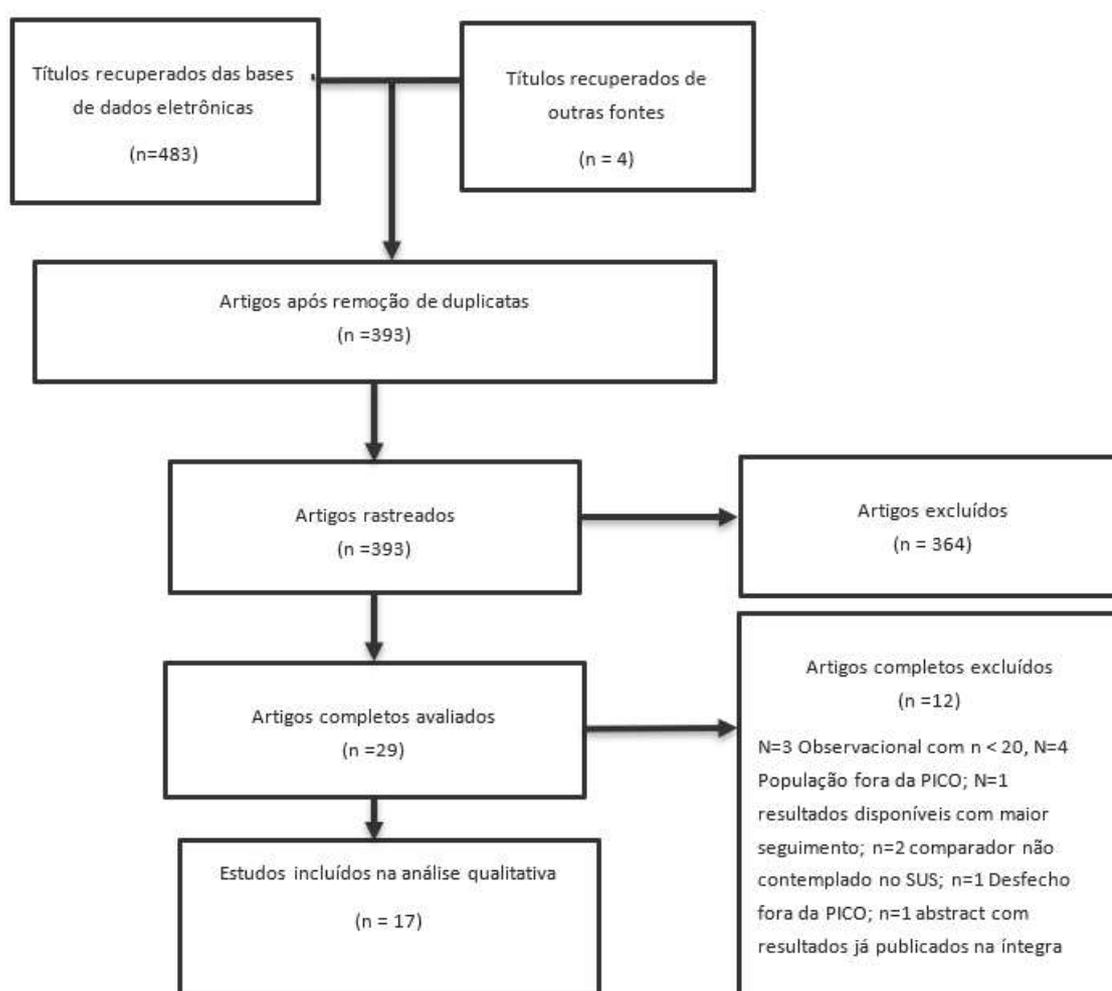




Figura 8. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).

## Seção 4.03 Descrição dos estudos selecionados

### 4.03.a Estudos Clínicos

4.03.a.i Estudo CHEST-1: Ghofrani *et al.*, 2013 (42); D'Armini *et al.*, 2015 (97); Preston *et al.*, 2015 (98); Kim *et al.*, 2016 (99); Wang *et al.*, 2016 (100)

#### 4.03.a.i.i Objetivos do Estudo

Investigar a eficácia e segurança do riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar (PEA).

#### 4.03.a.i.ii Desenho do estudo e metodologia

Estudo clínico randomizado, fase III, multicêntrico (89 centros em 26 países), duplo-cego, controlado por placebo e com duração de 16 semanas. Após a triagem inicial, os pacientes potencialmente elegíveis participaram de uma fase de pré-tratamento para avaliação da operabilidade. Posteriormente, os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1: 2 para receber placebo ou riociguate.

Riociguate foi ajustado de uma dose inicial de 1mg, três vezes ao dia, de acordo com a pressão arterial sistêmica sistólica e sinais ou sintomas de hipotensão, variando de 0,5mg a 2,5mg, três vezes ao dia. As doses ao final das primeiras oito semanas (fase de ajuste) foram consideradas como a dose apropriada para o paciente; e o paciente continuou a receber tal dose pelas oito semanas subsequentes (fase de manutenção). As visitas ocorreram nas semanas 2, 4, 6, 8, 12 e 16.

#### 4.03.a.i.iii Desfechos

O desfecho primário foi a mudança da linha de base até a semana 16 na distância percorrida em seis minutos (DTC6).

Os desfechos secundários incluíram alterações da linha de base até a semana 16 na resistência vascular pulmonar, nível de pró-peptídeo natriurético cérebro N-terminal (NT-proBNP), classe funcional da OMS, tempo para piora clínica, escore de dispneia de Borg (variação de 0 a 10, com 0



representando ausência de dispneia e 10 representando dispneia máxima), escore do *EuroQol Group 5-Dimension Self -Report Questionnaire* (EQ-5D; variação de -0,6 a 1,0, com escores maiores indicando uma melhor qualidade de vida), e o escore no questionário *Living with Pulmonary Hypertension* (LPH) (variação de 0 a 105, com escores maiores indicando pior qualidade de vida). Um teste hierárquico foi realizado para testar tais desfechos. Os eventos adversos (EAs) e as variáveis laboratoriais foram avaliados ao longo do estudo e durante o período de acompanhamento de segurança.

Uma análise *post-hoc* avaliou, ainda, a proporção de pacientes que alcançaram limiares de resposta clinicamente relevantes na linha de base e na semana 16. Os critérios de resposta foram definidos da seguinte forma: aumento da DTC6  $\geq 40$ m, DTC6  $\geq 380$ m, índice cardíaco  $\geq 2,5$ litros (L)/min/m<sup>2</sup>, resistência vascular pulmonar  $< 500$ dín · seg · cm<sup>-5</sup>, saturação venosa mista de oxigênio  $\geq 65\%$ , classe funcional I ou II da OMS, NT-proBNP  $< 1.800$ pg/ml e pressão atrial direita  $< 8$ mmHg.

#### **4.03.a.i.iv População de estudo**

O estudo considerou os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após PEA.
- DTC6 de 150 a 450 metros;
- Resistência vascular pulmonar maior que  $300$  dinas · sec · cm<sup>-5</sup> e uma média de pressão da artéria pulmonar  $\geq 25$ mmHg.

Os pacientes foram excluídos se tivessem recebido um antagonista do receptor da endotelina, análogo da prostaciclina, inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i) ou doador de óxido nítrico nos três meses anteriores à entrada no estudo.

#### **4.03.a.i.v Resultados**

De fevereiro de 2009 a fevereiro de 2012, um total de 261 pacientes receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo (n=173 pacientes no grupo riociguat e n=88 no grupo placebo). As características da linha de base foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. A maioria



dos pacientes apresentou HPTEC inoperável (72%) e 18 pacientes descontinuaram do estudo antes da semana 16.

Na semana 16, a DTC6 aumentou, em média, 39 metros no grupo riociguat, comparado a uma redução média de seis metros no grupo placebo (média da diferença dos mínimos quadrados igual a 46 metros; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 25 a 67;  $p < 0,001$ ), com base na análise da população com intenção de tratar (ITT). Em termos de desfechos secundários, a resistência vascular pulmonar diminuiu com riociguat e aumentou com placebo (média da diferença dos mínimos quadrados igual a  $-246 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ; IC 95%:  $-303$  a  $-190$ ;  $p < 0,001$ ), os níveis de NT-proBNP foram significativamente reduzidos em pacientes tratados com riociguat e as mudanças na classe funcional da OMS também favoreceram significativamente o riociguat (Tabela 10). Vale ressaltar que o benefício nestes desfechos tem maior confiabilidade, uma vez que houve significância com base na avaliação de forma pré-especificada em análise hierárquica. Ainda, não houve diferença significativa na incidência de eventos de piora clínica entre os grupos riociguat e placebo (2% e 6%, respectivamente;  $p=0,17$ ).

**Tabela 10. Resumo dos desfechos secundários de eficácia.**

Desfechos	Variação na semana 16, relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC95%)	Valor p
	Placebo	Riociguat		
<b>Resistência vascular pulmonar (dyn · sec · cm<sup>-5</sup>)</b>	23±274	-226±248	-246 (-303 a -190)	< 0,001
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	76±1447	1508±2338	-444 (-843 a -45)	< 0,001
<b>Classe funcional da Organização Mundial da Saúde§</b>	- 13 pacientes (15%) mudaram para classes inferiores (indicando melhora); - 68 (78%) permaneceram na mesma classe; - 6 (7%) mudaram para classes superiores	- 57 pacientes (33%) mudaram para classes inferiores (indicando melhora); -107 (62%) permaneceram na mesma classe; - 9 (5%) mudaram para classes superiores	-	0,003
<b>Score de dispneia de Borg</b>	0,2±2,4	-0,8±2	-	0,0041



<b>Escore EQ-5D **</b>	-0,08±0,34	0,06±0,28	0,13 (0,06 a 0,21)	< 0,0011
<b>Escore LPH ††</b>	-2±19	-7±19	-6 (-10 a -1)	0,11

Adaptado de Ghofrani *et al.*, 2013 (42). As mudanças desde a linha de base até o final da semana 16 são médias aritméticas. § A mudança na classe funcional da OMS foi analisada com o uso de um teste estratificado de Wilcoxon. ¶ O escore de dispneia de Borg varia de 0 a 10, com 0 representando ausência de dispneia e 10 dispneia máxima. A mudança no escore de dispneia de Borg foi analisada com o uso de um teste estratificado de Wilcoxon; não foi especificada análise de covariância para essa variável devido à distribuição não normal dos dados. || Estas análises foram apenas exploratórias, devido ao procedimento de teste hierárquico. \*\* As pontuações no *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* (EQ-5D) variam de -0,6 a 1,0, com pontuações mais altas indicando uma melhor qualidade de vida. †† As pontuações no questionário *Living with Pulmonary Hypertension* (LPH) (uma adaptação do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) variam de 0 a 105, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida.

Adicionalmente, riociguate melhorou significativamente outros parâmetros hemodinâmicos na semana 16, comparado com placebo. O índice cardíaco aumentou significativamente no grupo riociguate (+ 20%) versus placebo (- < 1%) por uma média da diferença dos mínimos quadrados de 0,5L/min/m<sup>2</sup> (IC 95% 0,3 a 0,6; p < 0,0001). Mudanças significativas também foram observadas em resistência vascular sistêmica (p < 0,0001), pressão média da artéria pulmonar (p < 0,0001), débito cardíaco (p < 0,0001), saturação venosa mista de oxigênio (p=0,001), pressão arterial média (p < 0,0001), pressão diastólica da artéria pulmonar (p=0,0002) e gradiente de pressão diastólica (p < 0,0001). Nenhuma alteração clinicamente relevante na frequência cardíaca foi observada durante o estudo; no grupo riociguate, a média ± DP da frequência cardíaca foi de 78 ± 12bpm no início do estudo e 79 ± 11bpm na semana 16; no grupo placebo, a média ± DP da frequência cardíaca foi de 76 ± 12bpm e 78 ± 13bpm no início do estudo e na semana 16, respectivamente. A saturação de oxigênio arterial média ± DP diminuiu desde o início até a semana 16 em 1,5 ± 4,4% no grupo de riociguate (n=152) e em 3,1 ± 8% no grupo de placebo (n=80). As melhorias hemodinâmicas com riociguate nos subgrupos de pacientes com PTEC inoperável e hipertensão pulmonar persistente ou recorrente foram consistentes com os resultados da população geral (Tabela 11).

**Tabela 11. Resultados dos parâmetros de hemodinâmica.**

Desfechos	HPTEC inoperável			Valor p	HP persistente/recorrente			Valor p
	Variação na semana 16, relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC95%)		Variação na semana 16, relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC95%)	
	Riociguate	Placebo			Riociguate	Placebo		
PVR (dyn · sec · cm <sup>-5</sup> )	-257 (279)	+33 (292)	-285 (-357 ; -213)	<0,0001	-154 (127)	-11 (205)	-131 (-214 ; -48)	0,0025
SVR (dyn · sec · cm <sup>-5</sup> )	-537 (559)	+56 (615)	-570 (-711 ; -430)	<0,0001	-272 (484)	-121 (551)	-183 (-449 ; 83)	0,17
PAPm, mm Hg	-4 (7)	+1 (7)	-4,7 (-6,9 ; -2,6)	<0,0001	-5 (6)	+1 (7)	-4,8 (-8,2 ; -1,5)	0,0055
MAP, mm Hg	-10 (13)	-0,4 (11)	-9,5 (-12,7 ; -6,3)	<0,0001	-7 (10)	0,1 (16)	-8,2 (-14,1 ; -2,3)	0,0076
RAP, mm Hg	-0,8 (5,4)	-0,7 (5,6)	-0,6 (-2,1 ; 0,9)	0,45	-1,6 (4,5)	+0,1 (3,3)	-0,2 (-2,1 ; 1,7)	0,85
Débito cardíaco, L/min	+0,8 (1,1)	-0,1 (1,1)	+1,0 (0,7 ; 1,3)	<0,0001	+0,7 (1,1)	+0,3 (0,9)	+0,4 (-0,2 ; 1,0)	0,14
Índice Cardíaco, L/min/m <sup>2</sup>	+0,5 (0,6)	-0,1 (0,6)	+0,6 (0,4 ; 0,7)	<0,0001	+0,4 (0,5)	+0,2 (0,5)	+0,2 (-0,1 ; 0,5)	0,17
SvO <sub>2</sub> , %	+4 (10)	-1 (11)	+4,9 (1,9 ; 7,9)	0,0014	+1 (7)	-0,1 (12)	+1,0 (-3,1 ; 5,0)	0,63
PAWP, mm Hg	+0,8 (3,6)	-0,1 (3,6)	+0,9 (-0,1 ; 1,9)	0,082	+0,2 (4,0)	+1,0 (6,3)	-0,6 (-2,9 ; 1,7)	0,61
dPAP, mm Hg	-3,1 (6,1)	+0,9 (7,6)	-		-3,0 (6,1)	-0,2 (6,6)	-	
DPG, mm Hg	-4,0 (6,4)	+0,9 (7,8)	-4,8 (-6,9 ; -2,7)	<0,0001	-3,3 (6,2)	-1,2 (7,7)	-1,3 (-4,7 ; 2,1)	0,45

Adaptado de Kim *et al.*, 2016 (99). \*Os dados mostrados são médias (SD); HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; dPAP: pressão diastólica da artéria pulmonar; DP: gradiente de pressão diastólica; MAP: pressão arterial média; PAPm: pressão média da artéria pulmonar; PAWP: pressão pulmonar arterial em cunha; HP: hipertensão pulmonar; PVR: resistência vascular pulmonar; RAP: pressão atrial direita; SvO<sub>2</sub>: saturação venosa mista de oxigênio; SVR: resistência vascular sistêmica.

Uma análise *post-hoc* avaliou, ainda, o efeito estimulador de sGC do riociguate na complacência pulmonar e sistêmica (definidos como volume sistólico/(pressão arterial sistólica - pressão arterial diastólica) na circulação pulmonar e sistêmica, respectivamente) (98). O riociguate melhorou de maneira significativa a complacência pulmonar e sistêmica na semana 16, comparado com placebo (Tabela 12). A mudança na complacência pulmonar na semana 16 foi correlacionada



com a mudança no índice cardíaco ( $r=0,34$ ;  $p < 0,0001$ ), entretanto não foram observadas correlações significativas com a DTC6 ou qualidade de vida.

**Tabela 12. Resultados da análise *post-hoc*.**

	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%) da linha de base até a semana 16	Valor p
<b>Complacência arterial pulmonar, mL/mmHg</b>	+0,13 (-0,34 a 0,59)	< 0,0001
<b>Complacência arterial sistêmica, mL/mmHg</b>	+0,27 (0,07 a 0,47)	< 0,0001

Adaptado de Preston *et al.*, 2015 (98).

Em termos de pacientes que alcançaram limiares de relevância clínica, riociguate aumentou a proporção de pacientes com DTC6  $\geq 380$  m, classe funcional I ou II da OMS e resistência vascular pulmonar  $< 500$  dyn  $\cdot$  seg  $\cdot$  cm<sup>-5</sup> de 37%, 34% e 25% na linha de base para 58%, 57% e 50% na semana 16; entretanto, houve pouca mudança em pacientes tratados com placebo (DTC6  $\geq 380$  m, 43% vs 44%; classe funcional I ou II da OMS, 29% vs 38%; resistência vascular pulmonar  $< 500$  dyn  $\cdot$  sec  $\cdot$  cm<sup>-5</sup>, 27% vs 26%). Alterações semelhantes foram observadas para limiares de índice cardíaco (de 32% para 58% com riociguate e de 29% para 28% com placebo), saturação venosa mista de oxigênio (de 42% em ambos os grupos para +12% com riociguate e -7% com placebo), NT-



proBNP (de 73% para +8% com riociguate; de 71% para -8% com placebo) e pressão atrial direita (de 45% para +14% com riociguate; de 44% para +12% com placebo).

### Subpopulação chinesa

Uma subanálise com resultados na população chinesa (n=32) observou que tal população era mais jovem e tinha melhor DTC6 e classe funcional da OMS na linha de base, em comparação com a população geral (100). Em 16 semanas, a alteração média da linha de base na DTC6 foi +51 m no grupo riociguate (n=21) e -48 m no grupo de placebo (n=11) (média da diferença dos mínimos quadrados igual a +102 metros; IC 95%: 39 a 165m). Em termos de desfechos secundários, riociguate melhorou os valores de resistência vascular pulmonar, NT-proBNP e classe funcional da OMS, comparado com o placebo. Após 16 semanas de tratamento, a classe funcional da OMS melhorou ou estabilizou em 95% dos pacientes que receberam riociguate, em comparação com 91% dos pacientes que receberam placebo. O riociguate também foi associado a melhorias na dispneia de Borg, EQ-5D e escore LPH (Tabela 13).

**Tabela 13. Resumo dos desfechos secundários de eficácia.**

Desfechos	Variação na semana 16, relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC95%)
	Placebo	Riociguate	
<b>Resistência vascular pulmonar (dyn · sec · cm<sup>-5</sup>)</b>	95 ± 358	-249 ± 262	-338 (-577 a -99)
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	510 ± 839	-538 ± 1107	-1.042 (-1.841 a -242)
<b>Classe funcional da Organização Mundial da Saúde§</b>	-Melhora: 1 (9%) - Estabilizado: 9 (82%) - Piora: : 1 (9%)	-Melhora: 8 (38%) - Estabilizado: 12 (57%) - Piora: : 1 (5%)	-



Desfechos	Variação na semana 16, relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC95%)
	Placebo	Riociguate	
Escore de dispneia de Borg*	-0,5 ± 3,6	-1,2 ± 2,3	-
Escore EQ-5D	-0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,3 (0,1 a 0,5)
Escore LPH	-5 ± 21	-19 ± 21	-21 (-35 a -6)

Adaptado de Wang *et al.*, 2016 (100). Valores apresentados como média ± DP, a menos que seja indicado o contrário. \* A escala de dispneia de Borg varia de 0 a 10, com 0 representando ausência de dispneia e 10 representando dispneia máxima. DTC6: distância do teste de caminhada de 6 min; EQ-5D: *EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire* (os escores variam de -0,6 a 1,0, com escores mais altos indicando uma melhor qualidade de vida); LPH: questionário *Living with Pulmonary Hypertension* (uma adaptação do Minnesota *Living with Heart Failure Questionnaire*; os escores variam de 0 a 105, com escores mais altos indicando pior qualidade de vida); NT-proBNP: pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal; PVR: resistência vascular pulmonar; Classe funcional da OMS varia de I a IV, com números maiores indicando maiores limitações funcionais.

#### 4.03.a.i.vi Dados de segurança

EAs ocorreram em 86% do grupo placebo e 92% do grupo riociguate. Os EAs graves mais comuns foram insuficiência ventricular direita (em 3% dos pacientes em cada grupo), síncope (em 2% do grupo riociguate e 3% do grupo placebo) e hemoptise (em 2% do grupo riociguate). Os EAs graves relacionados ao tratamento incluíram síncope em três pacientes (2%) e gastrite, insuficiência renal aguda e hipotensão em um paciente cada (1%) no grupo riociguate; e síncope e trauma em um paciente cada (1%) no grupo placebo.

Cinco pacientes (3%) no grupo riociguate e dois (2%) no grupo placebo descontinuaram o tratamento por EAs, sendo um no grupo do riociguate. Quatro pacientes (2%) no grupo riociguate e dois (2%) no grupo placebo descontinuaram o tratamento por EAs graves não relacionados ao tratamento.

Mortes por EAs ocorreram em dois pacientes (1%) no grupo de riociguate (insuficiência cardíaca e insuficiência renal aguda) e em três pacientes (3%) no grupo de placebo (insuficiência respiratória, parada circulatória e parada cardíaca).

Considerando a subpopulação chinesa, nenhum caso de hipotensão foi relatado; EAs graves ocorreram em dois pacientes (10%) no grupo de riociguate (um caso de abscesso anal e



superdosagem) e um paciente (9%) no grupo de placebo (parada cardíaca), que levou à morte. Nenhum dos EAs graves foi considerado relacionado ao tratamento. Um paciente (5%) no grupo do riociguatate interrompeu o tratamento por EA (overdose do medicamento do estudo), que foi resolvido.

#### **4.03.a.i.vii Conclusão**

Os autores concluíram que riociguatate melhorou significativamente a capacidade de exercício e a resistência vascular pulmonar em pacientes com HPTEC.

#### **4.03.a.ii**

**4.03.a.iii Estudo CHEST-2: Simonneau *et al.*, 2016 (101); Simonneau *et al.*, 2015 (102); Minai *et al.*, 2015 (103)**

#### **4.03.a.iii.i Objetivos do Estudo**

Descrever os resultados da análise final de segurança e eficácia dos pacientes do estudo CHEST que receberam riociguatate por pelo menos dois anos. Além disso, teve por objetivo avaliar associações entre parâmetros de eficácia e a sobrevida em longo prazo.

#### **4.03.a.iii.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto, iniciado em 1º de julho de 2009. Inicialmente, uma fase de ajuste de dose duplo-cego de oito semanas foi realizada, seguida por uma fase aberta. Durante a fase de ajuste de dose, os pacientes do grupo placebo no CHEST-1 passaram a receber 1,0mg de riociguatate, três vezes ao dia, ajustados para uma dose máxima de 2,5mg, três vezes ao dia, com base na pressão arterial sistêmica sistólica e sintomas de hipotensão. Os pacientes do grupo riociguatate no CHEST-1 continuaram a receber no CHEST-2 a mesma dose que recebiam ao final no CHEST-1. Na fase aberta do estudo, todos os pacientes receberam riociguatate individualmente ajustado para uma dose máxima de 2,5mg três vezes por dia.

#### **4.03.a.iii.iii Desfechos**

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade da terapia em longo prazo com riociguatate. A segurança foi avaliada pelo registro de EAs, EAs graves, descontinuações e mortes. Os desfechos exploratórios foram mudança da linha de base na DTC6, concentração de NT-proBNP, classe funcional da OMS, escore de dispneia de Borg, qualidade de vida pelo EQ-5D, sobrevida



global (SG) e sobrevida livre de agravamento clínico. As avaliações foram feitas para a população geral e para os subgrupos de pacientes com HPTEC inoperável ou hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após PEA.

#### **4.03.a.iii.iv População de estudo**

Pacientes que completaram o CHEST-1 sem EAs graves relacionados ao medicamento do estudo.

#### **4.03.a.iii.v Resultados**

Dentre os 243 pacientes que completaram o estudo CHEST-1, 237 (98%) ingressaram na extensão CHEST-2. Um total de 172 (73%) pacientes permaneceram no CHEST-2 para a análise final (data *cutoff* em março 2014). A duração mediana do tratamento foi de 116 semanas (intervalo 2–232), com uma exposição total ao riociguate de 576 pacientes-ano.

#### **Dados de segurança**

A incidência de EAs foi semelhante em pacientes com HPTEC inoperável e com hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após PEA, embora síncope e hipotensão fossem menos comuns neste último subgrupo (Tabela 14). Os EAs graves mais comuns foram síncope (23 [10%]), agravamento da hipertensão pulmonar (18 [8%]) e insuficiência ventricular direita (16 [7%]). Quatorze (6%) pacientes interromperam a terapia com riociguate por EAs. A incidência geral de hemoptise grave ou EAs de hemorragia pulmonar foi igual a quatro (2%) e a taxa ajustada à exposição foi de 0,7 casos por 100 pacientes-ano. Um total de 24 (10%) pacientes morreram durante o CHEST-2: cinco (2%) por insuficiência ventricular direita, seis (3%) por parada cardíaca, três (1%) por pneumonia e dois (1%) por agravamento da hipertensão pulmonar.



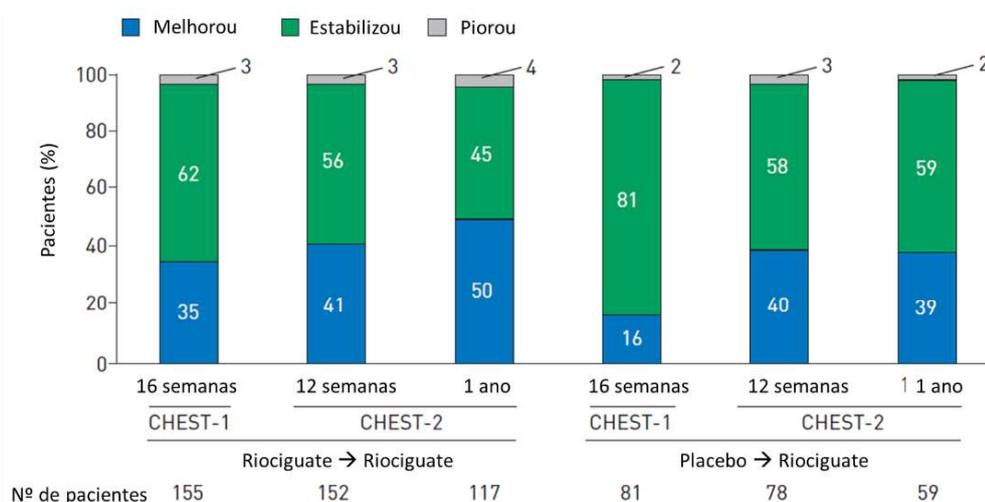
Tabela 14. Resultados dos eventos adversos (EAs).

	Hipertensão		Total n=237 (%)
	HPTEC inoperável n=172 (%)	pulmonar persistente ou recorrente n=65 (%)	
<b>Qualquer EA</b>	170 (99)	63 (97)	233 (98)
<b>EA &gt;15% da população geral</b>			
<i>Nasofaringite</i>	50 (29)	17 (26)	67 (28)
<i>Edema periférico</i>	38 (22)	17 (26)	55 (23)
<b>EAs de interesse especial em &gt; 5% da população geral</b>			
<i>Síncope</i>	20 (12)	3 (5)	23 (10)
<i>Hipotensão*</i>	16 (9)	2 (3)	18 (8)
<b>EAs relacionados ao tratamento</b>	90 (52)	24 (37)	114 (48)
<b>EAs graves</b>	89 (52)	40 (62)	129 (54)
<b>Descontinuação por EAs</b>	12 (7)	2 (3)	14 (6)

Adaptado de Simonneau *et al.*, 2016 (101). \* Decidido pelo investigador com base nos sintomas do paciente.

#### Desfechos exploratórios

A DTC6 aumentou em média 52m (desvio-padrão [DP] de 66 metros) em um ano e em 50 metros (68 metros) em dois anos. As mudanças na classe funcional da OMS foram semelhantes em pacientes com HPTEC inoperável e com hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após PEA. Em longo prazo, se observou um aumento da proporção de pacientes com melhora na classe funcional da OMS, tanto em pacientes que receberam riociguatate quanto placebo durante a fase duplo cega (n=176) (Figura 9). Em um ano, existia uma maior proporção de pacientes da população geral com classe I ou II (68%; n=177) comparado à linha de base (32%; n=236).



**Figura 9. Proporção de pacientes nos quais a classe funcional da Organização Mundial da Saúde melhorou/estabilizou/piorou no estudo CHEST.**

Reproduzido com a permissão de Simonneau et al., 2015 (107). Os dados são valores observados. As porcentagens podem não somar 100% devido a arredondamentos. As diferenças relatadas na classe funcional da OMS referem-se a diferentes números de pacientes em cada momento e, portanto, devem ser consideradas exploratórias. Grupo de riociguate □ riociguate (n = 117); grupo placebo □ riociguate (n=59).

Mudanças sustentadas da linha de base também foram observadas para concentração de NT-proBNP, escore de dispneia de Borg e qualidade de vida. Os pacientes demonstraram um aumento no escore médio de qualidade de vida (EQ-5D) entre a linha de base (média de 0,646, n=235) e após dois anos (média de 0,717, n=97); e uma tendência pela melhora na pontuação EQ-5D VAS da linha de base (média de 56,5, n=236) até dois anos (média de 71,4, n=97). Em dois anos, proporções similares de pacientes nos grupos riociguate e ex-placebo relataram "nenhum problema" em todos os domínios do EQ-5D, indicando melhora do estado geral de saúde. Observou-se que os pacientes com melhora na DTC6 (> 40m) na semana 12 apresentaram escores médios maiores do que aqueles com melhora inferior (< 40m). Além disso, os pacientes com melhor classe funcional da OMS apresentaram maiores escores EQ-5D do que aqueles com capacidade inferior.

A SG foi de 97% (IC 95% 93–98) em 1 ano e 93% (89–96) em dois anos. Por sua vez, eventos de piora clínica foram observados em 53 (22%) de 237 pacientes, sendo os mais comuns o início de novo tratamento para hipertensão pulmonar e óbito (24 [10%] cada), seguido de piora persistente da classe funcional da OMS (oito [3%]) e internação por hipertensão pulmonar (7 [3%]).



Uma associação significativa com a SG foi observada para a DTC6 e a concentração de NT-proBNP no início do estudo ( $p=0,0199$  e  $p=0,0183$ , respectivamente) e durante o estudo ( $p=0,0385$  e  $p=0,0068$ , respectivamente). A classe funcional da OMS na linha de base e durante o estudo não apresentou associação significativa com a SG, entretanto, foi associada à sobrevida livre de piora clínica.

#### **4.03.a.iii.vi Conclusão**

Os autores concluíram que riociguate foi bem tolerado em longo prazo e pode ser em pacientes com HPTEC. Adicionalmente, melhorias nos três fatores funcionais (DTC6, NT-proBNP e classe funcional da OMS) foram mantidas em dois anos, com DTC6 e a concentração de NT-proBNP sendo considerados bons marcadores de prognóstico.

#### **4.03.a.iv Estudo de acesso expandido (NCT01784562): McLaughlin *et al.*, 2017 (104)**

##### **4.03.a.iv.i Objetivos do Estudo**

Avaliar a segurança e tolerabilidade do riociguate na prática clínica.

##### **4.03.a.iv.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo de vigilância de longo prazo, fase IIIb, aberto, não controlado e de braço único. O estudo apresentou três fases: uma fase de ajuste de dose de oito semanas; uma fase de manutenção que continuou até a aprovação de comercialização do riociguate nos países participantes (exceto no Reino Unido, onde a participação foi limitada a 18 meses); e uma fase de acompanhamento de segurança.

Na primeira fase, a dose do riociguate foi ajustada de uma dose inicial de 1mg, três vezes ao dia, até um máximo de 2,5mg, três vezes ao dia, de acordo com a pressão arterial sistólica e sinais/sintomas de hipotensão. Em casos de baixa tolerabilidade, uma dose de 0,5mg, três vezes ao dia, foi permitida.

Os pacientes que não alcançaram seus objetivos de tratamento (conforme avaliado pelo investigador) com PDE5i, antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides passaram a receber riociguate. Tais pacientes foram submetidos a um período de *washout* obrigatório (mínimo três dias) antes de iniciar o tratamento.



As visitas do estudo foram realizadas a duas semanas até a semana oito (fase de ajuste de dose), na semana 12 e, posteriormente, a cada 12 semanas (fase de manutenção), com uma visita de acompanhamento de segurança 30 dias após a interrupção para todos os pacientes que descontinuaram o riociguatate (fase de acompanhamento de segurança).

#### **4.03.a.iv.iii Desfechos**

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade da terapia em longo prazo com riociguatate. Além disso, a eficácia clínica foi avaliada usando a classe funcional da OMS e avaliação opcional da DTC6.

#### **4.03.a.iv.iv População de estudo**

O estudo considerou os seguintes critérios de inclusão:

- Idade de 18-80 anos;
- Diagnóstico de HPTEC inoperável (segundo avaliado por um cirurgião/médico experiente) ou hipertensão arterial persistente ou recorrente após PEA não tratados satisfatoriamente e não puderam participar do estudo CHEST-1.
- Pacientes virgens de tratamento ou que receberam tratamento prévio com PDE5i, antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides.

#### **4.03.a.iv.v Resultados**

Entre março de 2013 e dezembro de 2015, um total de 300 pacientes receberam tratamento com riociguatate, dos quais 262 pacientes (87%) concluíram o estudo. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (62%), com classe da OMS II ou III (96%) e com HTEPEC inoperável (72%). A duração mediana do tratamento foi de 47 semanas (intervalo de 0-121 semanas). Oitenta e quatro (28%) pacientes mudaram para riociguatate de terapias prévias direcionadas a hipertensão pulmonar.

#### **Dados de segurança**

EAs foram relatados em 273 pacientes (91%) (Tabela 15), sendo a maioria leve (90 pacientes [30%]) ou moderada (109 [36%]). Os EAs mais comuns foram dispepsia (20%), tontura (19%), cefaleia (18%) e edema periférico (18%). Os EAs graves mais comuns foram síncope (n=17; 6%),



insuficiência ventricular direita (n=8; 3%) e pneumonia (n=7; 2%). No geral, a segurança do riociguatate foi semelhante entre os subgrupos de pacientes.

**Tabela 15. Resultados dos eventos adversos.**

	<b>População geral (n=300)</b>	<b>Pacientes que trocaram para riociguatate (n=84)*</b>	<b>Pacientes virgens de tratamento (n=216)</b>
<b>Qualquer EA</b>	273 (91)	76 (90)	197 (91)
<b>EAs relacionados ao tratamento</b>	178 (59)	53 (63)	125 (58)
<b>EAs graves</b>	89 (30)	22 (26)	67 (31)
<b>EAs graves relacionados ao tratamento</b>	19 (6)	4 (5)	15 (7)
<b>Descontinuação por EAs</b>	14 (5)	5 (6)	9 (4)
<b>Óbitos</b>	5 (2)	0	5 (2)

Adaptado do McLaughlin *et al.*, 2017 (104). \*Pacientes que receberam tratamento prévio com antagonistas do receptor da endotelina, prostaciclina e/ou inibidor de fosfodiesterase tipo 5 e que interromperam este tratamento antes de iniciar o riociguatate.

Cinco óbitos (2%) foram relatados durante o estudo (um caso cada de histiocitoma fibroso maligno pleomórfico, pneumonia, traumatismo cranioencefálico, insuficiência cardíaca e embolia pulmonar); e outro paciente morreu durante a fase de acompanhamento de segurança por choque cardiogênico decorrente do agravamento da insuficiência cardíaca crônica e pneumonia. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao riociguatate.

### **Dados de eficácia**

No início do estudo, a média  $\pm$  DP da DTC6 foi  $374 \pm 117$  (n=213), com pacientes que trocaram para riociguatate apresentando valores maiores em comparação com pacientes virgens de tratamento ( $389 \pm 87$  m versus  $369 \pm 125$ m). Na semana 12, a mudança média  $\pm$  DP da linha de base



da DTC6 foi de  $+33 \pm 42$ m, tendo aumentado para  $+42 \pm 60$  na semana 48 (Tabela 16). Após 12 semanas de tratamento (n=264), a classe funcional da OMS melhorou em 58 pacientes (22%), permaneceu estável em 193 (73%) e piorou em 13 (5%). Melhorias na DTC6 e na classe funcional da OMS foram observadas em pacientes virgens de tratamento e em pacientes que trocaram de tratamento.

**Tabela 16. Resultados de eficácia.**

	População geral		Pacientes que trocaram para riociguate*		Pacientes virgens de tratamento	
	n	Resultado	n	Resultado	n	Resultado
<b>Distância percorrida em 6 minutos (opcional) - Mudança da linha de base (média <math>\pm</math> DP), m</b>						
<i>Fase de ajuste de dose – semana 8</i>	93	$+30 \pm 70$	21	$+26 \pm 47$	72	$+31 \pm 76$
<i>Fase de manutenção – semana 12</i>	130	$+33 \pm 42$	32	$+28 \pm 39$	98	$+34 \pm 43$
<i>Fase de manutenção – semana 48</i>	62	$+42 \pm 60$	13	$+36 \pm 68$	49	$+43 \pm 59$
<b>Classe funcional da OMS - % melhora/estável/piora</b>						
<i>Fase de ajuste de dose – semana 8</i>	284	19/79/2	78	17/82/1	206	20/78/2
<i>Fase de manutenção – semana 12</i>	264	22/73/5	70	21/76/3	194	22/72/6
<i>Fase de manutenção – semana 48</i>	114	29/69/2	28	21/79/0	86	31/66/2



Adaptado de McLaughlin *et al.*, 2017 (104). \*Pacientes que receberam tratamento prévio com antagonistas do receptor da endotelina, prostaciclina e / ou inibidor de fosfodiesterase tipo 5 e que interromperam este tratamento antes de iniciar o riociguat.

#### **4.03.a.iv.vi Conclusão**

Os autores concluíram que riociguat foi bem tolerado em pacientes com HTPEC, tanto virgens de tratamento quanto previamente tratados com outras terapias direcionadas à hipertensão pulmonar. Nenhum novo sinal de segurança foi observado.

#### **4.03.b Estudos observacionais**

##### **4.03.b.i Estudo EXPERT (NCT02092818): Ghofrani *et al.*, 2019 (105); Simonneau *et al.*, 2020 (106)**

#### **4.03.b.i.i Objetivos do Estudo**

Avaliar a segurança do riociguat na prática clínica.

#### **4.03.b.i.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo de registro internacional, multicêntrico, prospectivo e não intervencional. Dados de EAs, EAs relacionados a medicamentos, EAs graves e EAs de interesse especial (hemoptise e hipotensão sintomática) foram coletados a cada 3-6 meses, entre março de 2014 e março de 2018. Os pacientes foram elegíveis se começassem ou já estivessem sendo tratados com riociguat. Os pacientes que receberam riociguat por  $\geq 3$  meses antes do início no estudo foram definidos como pré-tratados; e aqueles que receberam riociguat por  $< 3$  meses antes do início no estudo foram definidos como recém-tratados.

#### **4.03.b.i.iii Resultados**

Um total de 956 pacientes com HPTEC foram incluídos na análise (n=537 [56%] pré-tratados; n= 419 [44%] recém-tratados). HPTEC foi inoperável em 433 pacientes (45%), persistente/recorrente após PEA em 207 (22%) e persistente/recorrente após angioplastia pulmonar por balão em 26 (3%). Cerca de 60% dos pacientes era do sexo feminino, com idade média (DP) de 66 (14) anos e com duração média (DP) da doença de quatro anos desde o diagnóstico.



No geral, 619 (65%) pacientes relataram EAs e 369 (39%) relataram EAs graves. Os EAs mais comuns foram dispneia (9%), edema periférico (8%), tontura (8%), insuficiência ventricular direita (6%) e pneumonia (5%). Os EAs graves mais comuns foram insuficiência ventricular direita (6%), pneumonia (4%), dispneia (4%), síncope (3) e hipertensão pulmonar (2%). Um total de 104 (11%) pacientes morreram. Hipotensão sintomática ocorreu em 37 pacientes (4%) e hemoptise em 26 (3%).

Em comparação com os pacientes pré-tratados, os recém-tratados apresentaram taxas semelhantes de EAs e EAs graves (não mostrados), mas EAs relacionados ao medicamento foram mais frequentes. Consideração os pacientes inoperáveis (n=304) e persistente/recorrente após PEA (n=207), 18 (6%) de 206 pacientes com dados disponíveis e 11 (5%) de 132 descontinuaram o tratamento por EAs, respectivamente; e 11 (4%) de 118 e 8(4%) de 71 descontinuaram por EAs graves. Os EAs e EAs graves mais comuns foram os mesmos os observados na população geral.

#### **4.03.b.i.iv Conclusão**

Os autores concluíram que não foram identificados novos problemas de segurança, os eventos de interesse especial permaneceram não frequentes e os EAs e EAs graves relatados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do riociguat.

### **4.03.b.ii NCT02117791 - Tanabe *et al.*, 2020 (107)**

#### **4.03.b.ii.i Objetivos do Estudo**

Avaliar a segurança e eficácia do riociguat para HPTEC na prática clínica, após o lançamento do medicamento no Japão em abril de 2014.

#### **4.03.b.ii.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo de vigilância e pós-comercialização, multicêntrico, prospectivo e não-intervencional. O estudo foi conduzido como condição para a aprovação do riociguat no Japão, com participação mandatória para todos os hospitais que prescreveram riociguat a pacientes com HPTEC entre 20 de abril de 2014 e 19 de setembro de 2019. A fonte de dados foram os formulários eletrônicos de relatos de caso de pacientes.



O tratamento com riociguate seguiu a bula do produto no Japão, ou seja, uma dose inicial de 1,0 mg, três vezes ao dia, por via oral e durante duas semanas, com escalonamento de 0,5mg em intervalos de duas semanas até um máximo de 2,5mg, três vezes ao dia. A dose seria ajustada de acordo com a pressão arterial sistólica e sinais ou sintomas de hipotensão. O período de observação padrão foi de 12 meses a partir do primeiro tratamento com riociguate e observações de extensão foram realizadas anualmente por mais sete anos, totalizando oito anos de seguimento.

#### **4.03.b.ii.iii Desfechos**

DTC6, medições de cateterismo cardíaco do lado direito, sinais vitais, ecocardiografia, gasometria, peptídeo natriurético cerebral (BNP), NT-proBNP, classe funcional da OMS, tempo para piora clínica, achados laboratoriais e EAs.

#### **4.03.b.ii.iv Resultados**

Um total de 1.298 pacientes foram registrados e 1.074 formulários de relato de caso foram coletados. Destes, 1.031 pacientes foram analisados quanto à segurança e 1.027 quanto à eficácia. A idade média dos pacientes foi de 66 anos, 74,2% do sexo feminino e aproximadamente 90,4% apresentavam doença inoperável.

A média da dose diária de riociguate foi de 5,2mg e a duração média do tratamento foi de 591,4 dias (mediana de 441,0 dias). O tratamento foi suspenso em 415 pacientes (40,3%) por EAs (8,7%), não atendimento pelo hospital (8,1%), angioplastia pulmonar por balão (4,9%), PEA (3,6%), morte (3,0%), retirada do paciente (1,6%), efetividade insuficiente (0,9%) e melhora do estado clínico (10,8%).

#### **Dados de segurança**

EAs foram relatados em 201 pacientes (19,5%) e, EAs graves, em 22 pacientes (2,1%). Os eventos mais comuns foram hipotensão, cefaleia, tontura, refluxo gastroesofágico, diarreia e náuseas (Tabela 17). EAs graves relatados em pelo menos 0,1% dos pacientes foram hipotensão (0,4%), tontura (0,2%) e hipóxia (0,2%). A sobrevida estimada foi de 97,0% em um ano, 95,8% em dois anos e 94,4% em três anos.



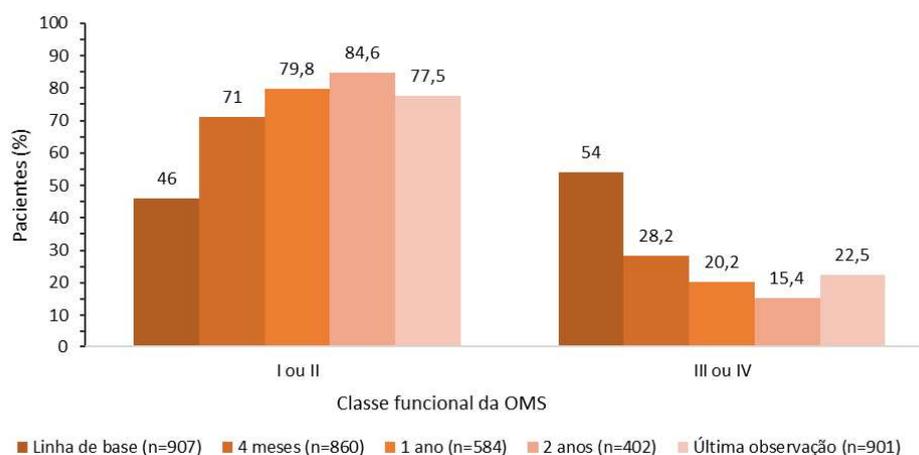
Tabela 17. Resultados de segurança.

	Todo o estudo (n = 1.031)	1º mês (n = 1.031)	13-24º mês (n = 482)
<b>Pacientes com EAs - n</b>	201	110	22
<b>Hipotensão</b>	61 (5,9)	33 (3,2)	6 (1,2)
<b>Cefaleia</b>	31 (3,0)	25 (2,4)	2 (0,4)
<b>Tontura</b>	20 (1,9)	8 (0,8)	2 (0,4)
<b>Doença do refluxo gastroesofágico</b>	15 (1,5)	7 (0,7)	2 (0,4)
<b>Diarreia</b>	13 (1,3)	9 (0,9)	0 (0,0)
<b>Náusea</b>	10 (1,0)	7 (0,7)	2 (0,4)

Adaptado de Tanabe *et al.*, 2020 (107).

### Dados de eficácia

Houve aumento significativo na DTC6 e no débito cardíaco, além de reduções significativas em pressão média da artéria pulmonar, resistência vascular pulmonar, BNP e NT-proBNP, em comparação com a linha de base (Tabela 18). Após quatro meses de tratamento, a proporção de pacientes com classe funcional da OMS de I ou II aumentou de 46,0% para 71,8%, com uma diminuição correspondente na proporção de classe III ou IV de 54,0% para 28,2%; com aumento de pacientes nas classes I ou II em longo prazo (0). Nenhum paciente mostrou uma deterioração de pelo menos duas classes em dois anos, e aproximadamente 26% a 38% melhorou em pelo menos uma classe durante o estudo.





**Figura 10. Resultados da classe funcional da Organização Mundial da Saúde (OMS).**

Adaptado de Tanabe et al., 2020 (112).

**Tabela 18. Resultados de eficácia.**

	n	Mudança da linha de base até a última observação – média (DP)	Valor p*
PAPm, mmHg	532	-10,4 (11,5)	< 0,001
PVR, dyn.s.cm <sup>-5</sup>	401	-280,4 (455,2)	< 0,001
PAWP, mmHg	504	0,1 (4,9)	< 0,001
RAP, mmHg	494	-1,4 (4,4)	< 0,001
Débito cardíaco, L/minute	505	0,7 (2,0)	< 0,001
SvO <sub>2</sub> , %	295	4,9 (11,7)	< 0,001
DTC6, m	417	39,9 (88,1)	< 0,001
Escore Borg 10	252	-0,8 (2,6)	< 0,001
BNP, pg/mL	810	-126,9 (350,0)	< 0,001
NT-proBNP, pg/mL	70	-1202,6 (2855,3)	< 0,001
TRPG, mmHg	720	-15,8 (23,1)	< 0,001

Adaptado de Tanabe *et al.*, 2020 (107). \*Teste t pareado. PAPm: pressão média da artéria pulmonar; PAWP: pressão pulmonar arterial em cunha; PVR: resistência vascular pulmonar; RAP: pressão atrial direita; SvO<sub>2</sub>: saturação venosa mista de oxigênio; DTC6: distância percorrida em 6 minutos; TRPG: gradiente de pico de regurgitação tricúspide; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: Nível de pró-peptídeo natriurético cérebro N-terminal.

#### **4.03.b.ii.v Conclusão**

Os autores concluíram que riociguate na prática clínica de pacientes japoneses com HPTEC demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos. O estudo está em andamento e continuará a fornecer informações sobre a segurança e a eficácia do riociguate neste cenário.

#### **4.03.b.iii Jansa *et al.*, 2020 (108)**



#### **4.03.b.iii.i Objetivos do Estudo**

Avaliar o impacto de riociguat na prática clínica de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após PEA, em termos de parâmetros clínicos e de qualidade de vida.

#### **4.03.b.iii.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo observacional e retrospectivo. Os dados de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente diagnosticados e tratados no *Pulmonary Hypertension Centre* no *General University Hospital* em Praga, República Tcheca, foram coletados. Foram incluídos os pacientes que iniciaram terapia com riociguat por pelo menos um ano antes do início do estudo. O tratamento com riociguat foi realizado com base na bula local, com dose inicial de 1mg, três vezes ao dia, com escalonamento gradual até 2,5mg, três vezes ao dia.

#### **4.03.b.iii.iii Desfechos**

DTC6, classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA), escala de dispneia de Borg, questionário EQ-5D (incluindo a Escala Visual Analógica, EQ-VAS) e EAs. Os dados foram coletados para o início do tratamento com riociguat e após cinco meses e um ano.

#### **4.03.b.iii.iv Resultados**

Um total de 51 pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente (idade mediana de 70,6 anos, n=28 mulheres) foram incluídos. Após cinco meses (média 5,0 meses; mediana 5,3 meses) de terapia com riociguat, houve aumento da média de DTC6 em 35,3m e melhora significativa na qualidade de vida. A classe funcional de NYHA melhorou em 24,3% dos pacientes. Após um ano (média 11,2 meses; mediana 11,8 meses) de uso de riociguat, houve aumento significativo na média de DTC6 em 57,2m e melhora significativa no estado geral de saúde. A classe funcional de NYHA melhorou em 46,4% dos pacientes. Não houve mudança significativa na escala de dispneia de Borg nos períodos avaliados (Tabela 19).

### **Tabela 19. Resultados de eficácia.**



Parâmetro	Em 5 meses			Em 1 ano		
	n	Mudança da linha de base*	Valor p**	n	Mudança da linha de base*	Valor p**
<b>Mudança na classe funcional da NYHA</b>	37			28		
<i>Sem mudança</i>		28 (75,7%)	-		15 (53,6%)	-
<i>Melhora em pelo menos 1 classe</i>		9 (24,3%)	-		13 (46,4%)	-
<b>Mudança na DTC6, m</b>	22	35,3 (-2,6;73,3/28,5 (-200,0;220,0))	0,066	17	57,2 (19,1;95,2) / 55,0 (-57,0;242,0)	<b>0,006</b>
<b>Escala de dispneia de Borg</b>	22	-0,3 (-1,0;0,4)/ -0,5 (-3,0; 4,0)	0,366	17	-0,5 (-1,2; 0,2) / -1,0 (-2,0; 3,0)	0,177
<b>Mudança no escore EQ-5D</b>	22	0,124 (0,021;0,226)/ 0,101 (-0,257;0,866)	<b>0,020</b>	18	0,088 (-0,063; 0,239) / -0,010 (-0,375; 0,817)	0,237
<b>Mudança na avaliação de estado geral de saúde</b>	22	12,4 (5,6;19,2) / 10,0 (-20,0;55,0)	0,001	18	12,6 (3,7;21,6) / 12,5 (-30,0; 44,0)	<b>0,009</b>

Adaptado de Jansa *et al.*, 2020 (108). \*Número (%) para variáveis categóricas, média (IC 95%)/mediana(mínimo; máximo) para variáveis contínuas. \*\* Valor p foi calculado com teste T pareado, comparando valores da linha de base com os momentos de avaliação.

### Dados de segurança

Quatro pacientes reportaram EAs, sendo eles distúrbio gastrointestinal, vômito e hipotensão sintomática. Hospitalização foi necessária em um paciente; e dois pacientes descontinuaram por EAs. A taxa de sobrevida anual foi de 89,1% (IC 95%: 70,0-98,4%).



#### **4.03.b.iii.v Conclusão**

Os autores concluíram que riociguate melhorou a classe funcional da NYHA, a DTC6 e a qualidade de vida na prática clínica de pacientes com HTPEC inoperável ou persistente/recorrente.

#### **4.03.b.iv van Thor *et al.*, 2019 (109)**

##### **4.03.b.iv.i Objetivos do Estudo**

Descrever o resultado clínico da terapia em longo prazo com riociguate, em pacientes com HTPEC inoperável e hipertensão pulmonar residual.

##### **4.03.b.iv.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo observacional e retrospectivo, que incluiu todos os pacientes com HPTEC inoperáveis e com hipertensão pulmonar residual que iniciaram o tratamento com riociguate no St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Holanda, de janeiro de 2014 a janeiro de 2019. Os pacientes foram acompanhados anualmente desde o início do tratamento com riociguate até a última data conhecida de uso do medicamento ou até a morte, perda de acompanhamento ou fim do estudo.

##### **4.03.b.iv.iii Desfecho**

Mudança da linha de base na classe funcional da OMS, DTC6 e NT-proBNP, data do óbito (mortalidade por todas as causas), tempo até a piora clínica (combinação de morte ou hospitalização não eletiva por HPTEP ou progressão da doença) e EAs.

##### **4.03.b.iv.iv Resultados**

Um total de 36 pacientes com HPTEP inoperáveis e hipertensão pulmonar residual (50% mulheres, idade média de  $64,9 \pm 12,1$  anos) iniciaram a terapia com riociguate. A maioria dos pacientes apresentava doença inoperável (92%). Na linha de base, 17 pacientes (47%) iniciaram a terapia combinada e, ao final do estudo, este número aumentou para 27 pacientes (75%); 12 pacientes (33%) foram submetidos a angioplastia pulmonar com balão concomitante.

#### **Dados de segurança**



Vinte e quatro (67%) pacientes experimentaram pelo menos um EA durante o tratamento. EAs graves de hipotensão e dispneia grave ocorreram em seis (17%) e um (3%) pacientes, respectivamente, dos quais dois (6%) descontinuaram o tratamento com riociguate por estas razões. Um paciente interrompeu o tratamento devido a infecção do trato respiratório superior. EAs mais comuns foram dispepsia (25%), cefaleia (22%), diarreia (19%), sintomas do trato respiratório superior (17%), tonturas (14%) e anemia (11%). Nenhum dos pacientes apresentou síncope, hemoptise, insuficiência renal aguda ou insuficiência ventricular direita aguda.

### **Sobrevida e sobrevida livre de piora clínica**

No total, sete (19%) pacientes apresentaram piora clínica durante o acompanhamento e dois (5%) pacientes morreram. A sobrevida foi de 100%, 94% e 80% em dois, três e quatro anos após o início do riociguate, respectivamente. A maioria dos quadros de piora clínica ocorreu no primeiro ano, com sobrevida livre de piora clínica de 88%, 78% e 63% em dois, três e quatro anos após o início do riociguate (Tabela 20). Um preditor de linha de base significativo para piora clínica foi DTC6 por 10 metros (HR 0,90 [0,83-0,97]).

**Tabela 20. Resultados de eficácia.**

	População geral			Censura no início do tratamento com APB		
	Em 2 anos (%)	Em 3 anos (%)	Em 4 anos (%)	Em 2 anos (%)	Em 3 anos (%)	Em 4 anos (%)
<b>Sobrevida</b>	100	94	80	100	92	79
<b>Sobrevida livre de piora clínica</b>	88	78	63	87	75	56

Adaptado de van Thor *et al.*, 2019 (109). APB: angioplastia pulmonar por balão.

### **Outros dados de eficácia**

A classe funcional da OMS melhorou durante o primeiro ano em comparação com a linha de base; e estabilizou posteriormente. A maioria dos pacientes apresentou classe funcional I e II durante o acompanhamento. A mediana do NT-proBNP diminuiu significativamente na população geral, com -67pg/mL (-1355-49) em um ano (p=0,04); e estabilizou posteriormente. Durante o seguimento, a DTC6 média aumentou significativamente para a população geral com  $55 \pm 72$ m no ano 1 (p =



0,0003), com  $60 \pm 6m$  no ano 2 ( $p = 0,0002$ ) e com  $89 \pm 61m$  no ano 3 ( $p = 0,001$ ), comparado à linha de base.

#### **4.03.b.iv.v Conclusão**

Os autores concluíram que riociguate é um tratamento em longo prazo eficaz para os pacientes com HPTEC residual e inoperável.

#### **4.03.b.v Darocha *et al.*, 2018 (110)**

##### **4.03.b.vi Objetivos do Estudo**

Avaliar o efeito incremental de riociguate na hemodinâmica pulmonar de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente, tratados previamente com sildenafil.

##### **4.03.b.vi.i Desenho do estudo e metodologia**

Estudo observacional e retrospectivo, que analisou pacientes com HPTEC inoperável ou persistente após PEA, tratados entre 2014 e 2017 em uma instituição na Polônia. Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo cardíaco do lado direito (CDH) para medir os desfechos de hemodinâmica. As medições foram realizadas antes do início da terapia com sildenafil (linha de base), antes da transição para o riociguate e após três a seis meses de terapia com a dose máxima tolerada de riociguate. Os resultados nos três momentos foram comparados.

##### **4.03.b.vi.ii Desfechos**

Os parâmetros analisados foram pressão atrial direita, pressão ventricular direita, pressão arterial pulmonar, pressão capilar pulmonar, débito cardíaco, índice cardíaco, volume de ejeção, resistência vascular pulmonar, resistência vascular sistêmica, frequência cardíaca, a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e classe funcional da OMS.

##### **4.03.b.vi.iii Resultados**

Dados de 28 indivíduos que trocaram de terapia e foram submetidos à avaliação clínica e hemodinâmica antes e após a transição para riociguate foram incluídos ( $n = 6$  com HPTEC persistente após PEA;  $n=22$  com HPTEC inoperável; 18 mulheres; idade de  $65 \pm 15$  anos). Vinte e três (82%)



pacientes entraram no programa de angioplastia pulmonar por balão após a avaliação final deste estudo.

### **Efeitos na hemodinâmica pulmonar e sistêmica**

Em comparação com os valores iniciais, o tratamento com sildenafil seguido pelo riociguat diminuiu significativamente a resistência vascular pulmonar em 25% ( $10,47 \pm 3,56$  vs.  $7,81 \pm 3,58$  unidades de Wood,  $p < 0,001$ ) e a pressão arterial pulmonar média em 15% ( $54,1 \pm 11,6$  vs.  $46,1 \pm 13,2$  mmHg,  $p < 0,001$ ); além de redução não significativa na resistência vascular sistêmica em 23% ( $20,30 \pm 4,88$  para  $15,55 \pm 3,25$  unidades de Wood,  $p < 0,01$ ). Por outro lado, houve aumento significativo no débito cardíaco em 11% ( $4,31 \pm 0,88$  vs.  $4,85 \pm 0,87$  l/min,  $p=0,007$ ). Em termos de frequência cardíaca, não houve alterações significativas comparado com os valores basais ( $75 \pm 22$  vs.  $78 \pm 16$  bpm,  $p=0,55$ ). O volume de ejeção melhorou significativamente em 11% ( $57 \pm 14$  vs.  $64 \pm 14$  ml,  $p=0,01$ ), a pressão arterial sistólica foi reduzida em 10% ( $132 \pm 18$  vs.  $119 \pm 14$  mmHg,  $p < 0,001$ ) e a pressão arterial diastólica aumentou em 14% ( $79 \pm 11$  vs.  $68 \pm 9$  mmHg,  $p=0,005$ ).

### **Troca de sildenafil para riociguat**

Após mudar a terapia de sildenafil para riociguat, houve uma redução significativa na resistência vascular pulmonar de 14% ( $p=0,005$ ) e na pressão arterial pulmonar média de 6% ( $p=0,03$ ), assim como um aumento significativo no débito cardíaco de 11% ( $p=0,002$ ). A resistência vascular sistêmica diminuiu em 19% ( $p=0,001$ ), a pressão arterial sistólica em 8% ( $p < 0,001$ ) e a pressão arterial diastólica em 11% ( $p < 0,01$ ). O volume de ejeção melhorou significativamente em 9% ( $59 \pm 14$  vs.  $64 \pm 14$  ml,  $p=0,006$ ) e houve uma redução mediana na resistência vascular pulmonar de 18%. Quinze (54%) pacientes mostraram uma diminuição na resistência vascular pulmonar de mais de 15%, 11 (39%) não mostraram nenhuma mudança significativa (variação, -15% a + 15%) e dois (7%) mostraram um aumento de mais de 15%, apesar da terapia. Ainda, o número de pacientes com classe funcional da OMS III e IV diminuiu de 71,4% para 57,1% ( $p=0,02$ ).

Houve correlação significativa entre a redução na resistência vascular pulmonar e sistêmica durante o tratamento com riociguat ( $r=0,53$ ;  $p=0,004$ ), que também foi observada após o início da terapia com sildenafil ( $r=0,62$ ;  $p < 0,001$ ), sugerindo que ambos os medicamentos apresentam efeitos vasodilatadores sistêmicos.



### **Dados de segurança**

Após a mudança de sildenafil para riociguate, os EAs mais comuns foram hipotensão sintomática (25%), cefaleia (14%) e disfagia (14%) e nenhum EA exigiu a descontinuação do riociguate. Não foram observados casos de hemoptise ou hemorragia pulmonar, entretanto ocorreram dois casos de sangramento intracraniano.

#### **4.03.b.vi.iv Conclusão**

Os autores concluíram que substituir sildenafil por riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente pode melhorar a hemodinâmica pulmonar e a frequência cardíaca desses pacientes.

### **4.03.b.vii Yamamoto *et al.*, 2017 (111)**

#### **4.03.b.vii.i Objetivos do Estudo**

Avaliar a eficácia e a segurança do riociguate em pacientes virgens de tratamento com vasodilatadores pulmonar, que receberam o riociguate adicionado a vasodilatadores e que trocaram de PDE5i para riociguate.

#### **4.03.b.vii.ii Desenho do estudo e metodologia**

Estudo observacional e prospectivo, que avaliou pacientes com HPTEC que receberam riociguate entre junho de 2014 e julho de 2015 no Hospital Universitário de Chiba, no Japão. Pacientes com HPTEC que receberam tratamentos específicos para hipertensão pulmonar e permaneceram sintomáticos e com resposta clínica inadequada foram incluídos. Pacientes que recebiam PDE5i tiveram o tratamento substituído por riociguate e foram registrados no grupo em transição; pacientes que recebiam agonistas do receptor de endotelina ou prostaciclina orais passaram a receber riociguate concomitante e foram incluídos no grupo recém-diagnosticados/terapia combinada. Pacientes recém-diagnosticados foram incluídos neste último grupo.



#### 4.03.b.vii.iii **Desfecho**

Mudança da linha de base até 6-12 meses de tratamento com riociguate para a DTC6, média da pressão arterial pulmonar, resistência vascular pulmonar, índice cardíaco, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, nível de BNP e classe funcional da OMS. Os desfechos de segurança foram EAs e variáveis laboratoriais. Eventos de piora clínica (internação por hipertensão pulmonar e óbito por qualquer motivo) foram verificados.

#### 4.03.b.vii.iv **Resultado**

Dos 32 pacientes avaliados, 23 foram incluídos no estudo (n=10 com hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a PEA; n=13 inoperáveis), dos quais oito foram incluídos no grupo transição e 15 no grupo de recém-diagnosticados (n=9 virgens de tratamento e n=6 em terapia combinada). A idade média, média da pressão arterial pulmonar e resistência vascular pulmonar foram significativamente maiores no grupo de transição; e a DTC6 era significativamente menor neste grupo.

#### **Dados de eficácia**

Aos 6-12 meses de tratamento com riociguate, a média da pressão arterial pulmonar, BNP e a classe funcional da OMS melhoraram significativamente em relação a linha de base. A DTC6 e a resistência vascular pulmonar também melhoraram, entretanto os resultados não alcançaram significância estatística. No grupo de recém-diagnosticados ou terapia combinada, a classe funcional da OMS melhorou significativamente, entretanto os demais desfechos não alcançaram significância estatística. No grupo da transição, o BNP reduziu significativamente e os demais desfechos não alcançaram significância estatística (Tabela 21).

**Tabela 21. Resultados de eficácia.**

	n	Mudança da linha de base até 6-12 meses – média (DP)	Valor p*
<b>Total</b>			
<i>mPAP, mmHg</i>	16	-3,86 ± 6,14	0,0287
<i>PVR, dyn.s.cm<sup>-5</sup></i>	16	-82,7 ± 161,1	0,0833



	<b>n</b>	<b>Mudança da linha de base até 6-12 meses – média (DP)</b>	<b>Valor p*</b>
<i>Índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)</i>	16	0,07 ± 0,63	0,7436
<i>PaO<sub>2</sub>(mmHg:RA)</i>	16	-0,2 ± 7,92	0,9499
<i>DTC6, m</i>	15	21,1 ± 7,3	0,1922
<i>BNP, pg/mL</i>	23	-53,2 ± 123,7	0,0087
<i>Classe funcional da OMS</i>	23	Melhora: 4 Piora: 0	0,0149
<b>Grupo recém-diagnosticados</b>			
<i>mPAP, mmHg</i>	9	-4,89 ± 6,52	0,0547
<i>PVR, dyn.s.cm<sup>-5</sup></i>	9	-84,1 ± 117,8	0,0742
<i>Índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)</i>	9	-0,13 ± 0,45	0,5703
<i>PaO<sub>2</sub>(mmHg:RA)</i>	9	-1,37 ± 9,9	0,8203
<i>DTC6, m</i>	8	26,6 ± 50,1	0,1512
<i>BNP, pg/mL</i>	15	-19,4 ± 19,4	0,1926
<i>Classe funcional da OMS</i>	15	Melhora: 3 Piora: 0	0,0340
<b>Grupo em transição</b>			
<i>mPAP, mmHg</i>	7	-2,57 ± 5,82	0,3750
<i>PVR, dyn.s.cm<sup>-5</sup></i>	7	-80,8 ± 215,4	0,5781
<i>Índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>)</i>	7	0,32 ± 0,77	0,2900
<i>PaO<sub>2</sub>(mmHg:RA)</i>	7	1,3 ± 4,8	0,6406
<i>DTC6, m</i>	7	11,1 ± 42,4	0,5781
<i>BNP, pg/mL</i>	8	-116,5 ± 188,6	0,0156
<i>Classe funcional da OMS</i>	8	Melhora: 1 Piora: 0	0,2280

Adaptado de Yamamoto *et al.*, 2017 (111). \*Teste t pareado. PAPm: média da pressão arterial pulmonar; PVR: resistência vascular pulmonar; DTC6: distância percorrida em 6 minutos; BNP: peptídeo natriurético cerebral; OMS: Organização Mundial da Saúde; PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial.

### **Dados de segurança**

Não houve incidência de EAs graves que levaram à descontinuação do riociguato. Entretanto, dois EAs moderados exigiram uma redução da dose: hipotensão no grupo de recém-



diagnosticados/terapia combinada e tontura no grupo em transição. Os EAs mais comuns foram cefaleia e hipotensão. Durante o período de *washout* (média 21,45h) para trocar de PDE5i para riociguatate, um paciente necessitou aumentar temporariamente do oxigênio de 2L/min para 5L/min. O aumento da dose diminuiu a necessidade de oxigênio e, três dias após a introdução do riociguatate, a situação foi normalizada. Não houve diferenças significativas na incidência de EAs entre o grupo recém-diagnosticados/terapia combinada e o grupo em transição (Tabela 22).

**Tabela 22. Resultados de segurança.**

	Total	Grupo recém-diagnosticados/terapia combinada (n=15)	Grupo em transição (n=8)	Valor p
<b>EAs moderados</b>	<b>2(8,6)</b>	<b>1(6,7)</b>	<b>1(12,5)</b>	<b>0,6437</b>
<i>Tontura</i>	1(4,3)	0(0,0)	1(12,5)	0,1381
<i>Hipotensão</i>	1(4,3)	1(6,7)	0(0,0)	0,3485
<b>EAs leves</b>	<b>10(43,5)</b>	<b>10(66,7)</b>	<b>5(62,5)</b>	<b>0,8420</b>
<i>Hipotensão</i>	4(17,4)	2(13,3)	2(25,0)	0,4902
<i>Cefaleia</i>	7(30,4)	4(26,7)	3(37,5)	0,5936
<i>Tontura</i>	2(8,7)	0(0,0)	0(0,0)	-
<i>Hemoptise</i>	2(8,7)	1(6,7)	1(12,5)	0,6437
<i>Náusea</i>	1(4,3)	1(6,7)	0(0,0)	0,3485
<i>Edema</i>	1(4,3)	1(6,7)	0(0,0)	0,3485

Adaptado de Yamamoto *et al.*, 2017 (111).

#### **4.03.b.vii.v Conclusão**

Os autores concluíram que riociguatate foi seguro e mostrou eficácia clínica em pacientes com HPTEC e respostas clínicas inadequadas ao PDE5i.

#### 4.03.C Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos na RSL

As principais características dos estudos incluídos na RSL sobre a eficácia e segurança do riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente estão descritas na Tabela 23.

**Tabela 23. Estudos clínicos incluídos na análise qualitativa.**

Autor, ano	Desenho do estudo	Intervenção	Comparador	População	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
<b>Estudo CHEST-1</b> Ghofrani <i>et al.</i> , 2013 (42); D'Armini <i>et al.</i> , 2015 (97); Preston <i>et al.</i> , 2015 (98); Kim <i>et al.</i> , 2016 (99); Wang <i>et al.</i> , 2016 (100)	Estudo clínico randomizado, fase III, multicêntrico (89 centros em 26 países), duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de 16 semanas.	Riociguate	Placebo	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar	261 (n=173 no grupo riociguate e n=88 no grupo placebo)	DTC6 na semana 16: Riociguate: média + 39 m vs -6 m com placebo (LSMD: 46 m; IC95%: 25 a 67; p <0.001)	Ausência de resultados de eficácia em pacientes que se retiraram do estudo.	Riociguate melhorou significativamente a capacidade de exercício em pacientes com HPTEC
<b>Estudo CHEST-2</b> Simonneau <i>et al.</i> , 2016 (101); Simonneau <i>et al.</i> , 2015 (102); Minai <i>et al.</i> , 2015 (103)	Estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto	Riociguate	-	Pacientes que completaram o CHEST-1 sem EAs graves relacionados ao medicamento do estudo.	237	- Qualquer EA: 233 (98%) - EA > 15%: nasofaringite 67 (28%) e edema 55 (23%) - EAs relacionados ao tratamento: 114 (48%) - EAs graves: 129 (54%) - Descontinuação por EAs: 14 (6%) em 2 anos.	Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador - 10% dos pacientes receberam antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides concomitantes em 2 anos.	Riociguate pode ser usado em longo prazo em pacientes com HPTEC

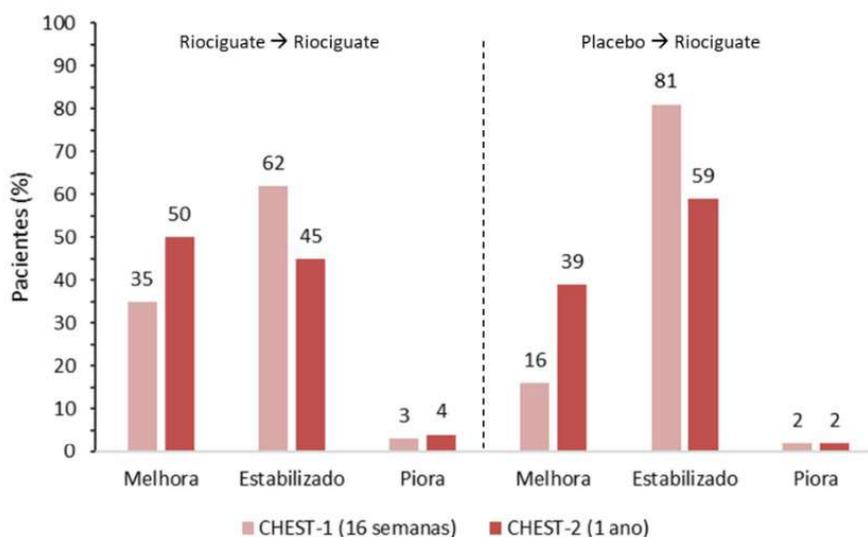
Autor, ano	Desenho do estudo	Intervenção	Comparador	População	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
<b>4.03.c.ii</b> Estudo de acesso expandido McLaughlin <i>et al.</i> , 2017 (104)	Estudo de vigilância de longo prazo, fase IIIb, aberto, não controlado e de braço único	Riociguate	-	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após esofagectomia pulmonar	300	- Qualquer EA: 273 (91%) - EAs relacionados ao tratamento: 178 (59%) - EAs graves: 89 (30%) - EAs graves relacionados ao tratamento: 19 (6%) - Descontinuação por EAs: 14 (5%)	- Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador - Terapia concomitante faz com que os achados de segurança e eficácia não possam ser atribuídos apenas ao riociguate.	Riociguate foi bem tolerado em pacientes com HPTEC virgens de tratamento e previamente tratados com terapias direcionadas à hipertensão pulmonar
<b>4.03.c.iii</b> Estudo EXPERT Ghofrani <i>et al.</i> , 2019 (105); Simonneau <i>et al.</i> , 2020 (106)	Estudo de registro internacional, multicêntrico, prospectivo e não-intervencional.	Riociguate	-	Pacientes em tratamento com riociguate entre março de 2014 e março de 2018	956 (n=537 pré-tratados; n=419 recém-tratados)	- Qualquer EA: 619 (65%) - EAs graves: 369 (39%) - Óbitos: 104 (11%)	- Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador	Não foram identificados novos problemas de segurança
<b>4.03.c.iv</b>								
<b>4.03.c.v</b> Tanabe <i>et al.</i> , 2020 (107)	Estudo de vigilância pós-comercialização, multicêntrico, prospectivo e não-intervencional	Riociguate	-	Pacientes com HPTEC que receberam riociguate entre 20 de abril de 2014 e 19 de setembro de 2019	1.031	Pacientes com EAs - 201 Hipertensão - 61 (5,9%) Cefaleia - 31 (3,0%) Mudança da linha de base até a última observação - média (DP): 39,9 (88,1); p<0,001	As doses / períodos de tratamento de riociguat, terapias concomitantes, seleção de pacientes e avaliação de parâmetros clínicos foram	Riociguate na prática clínica de pacientes japoneses com HPTEC demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos
<b>4.03.c.vi</b>								

Autor, ano	Desenho do estudo	Intervenção	Comparador	População	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
4.03.c.vii Jansa <i>et al.</i> , 2020 (108)	Estudo observacional retrospectivo	Riociguate	-	Pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente que iniciaram terapia com riociguate por pelo menos 1 ano antes do início do estudo	51	Resultados em 12 meses: - Mudança na DTC6, m: média 57,2 (19,1;95,2); p=0,006  - Escala de dispneia de Borg: média -0,5 (-1,2; 0,2); p=0,177  - Estado geral de saúde: média 12,6 (3,7;21,6); p=0,009	- Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador	Riociguate melhorou a DTC6 e a qualidade de vida na prática clínica de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente
4.03.c.viii								
4.03.c.ix van Thor <i>et al.</i> , 2019 (109)	Estudo observacional e retrospectivo	Riociguate	-	Pacientes com HPTEC inoperáveis e com hipertensão pulmonar residual, que iniciaram o tratamento com riociguate de janeiro de 2014 até janeiro de 2019	36	- Qualquer EA: 24 (67%)  - EAs graves de hipotensão: 6 (17%)  - EAs graves de dispneia grave: 1 (3%)  - Piora clínica: 7 (19%)	- Amostra pequena  - Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador	Riociguate é um tratamento em longo prazo eficaz para os pacientes com HPTEC residual e inoperável
4.03.c.x								

Autor, ano	Desenho do estudo	Intervenção	Comparador	População	Amostra (n)	Resultado do desfecho primário	Limitação	Conclusão
4.03.c.xi Darocha <i>et al.</i> , 2018 (110)	Estudo observacional e retrospectivo	Sildenafil seguido pelo riociguate	-	HPTEC inoperável ou persistente após endarterectomia pulmonar, tratados entre 2014 e 2017	28	Redução significativa da RVP em 25% e da PAP média em 15% (p <0,001 ambos)	- Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador	Substituir sildenafil por riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente pode melhorar a hemodinâmica pulmonar desses pacientes
4.03.c.xii						EAs mais comuns: hipotensão sintomática (25%), cefaleia (14%) e dispnéia (14%);	- Amostra pequena	
4.03.c.xiii Yamamoto <i>et al.</i> , 2017 (111)	Estudo observacional e prospectivo	Riociguate	-	Pacientes com HPTEC que receberam riociguate entre junho de 2014 e julho de 2015 no Japão	23	mPAP, BNP e a classe funcional da OMS melhoraram significativamente em relação a linha de base	- Compatíveis com o desenho do estudo: aberto e sem comparador	Riociguate para pacientes com HPTEC foi seguro e mostrou eficácia clínica
4.03.c.xiv							- Amostra pequena	

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; LSMD: média da diferença dos mínimos quadrados; EA: Evento adverso; HPTEC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; OMS: Organização Mundial de Saúde; RVP: Resistência vascular pulmonar; PAPm: Média pressão arterial pulmonar; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DTC6: distância percorrida em 6 minutos.

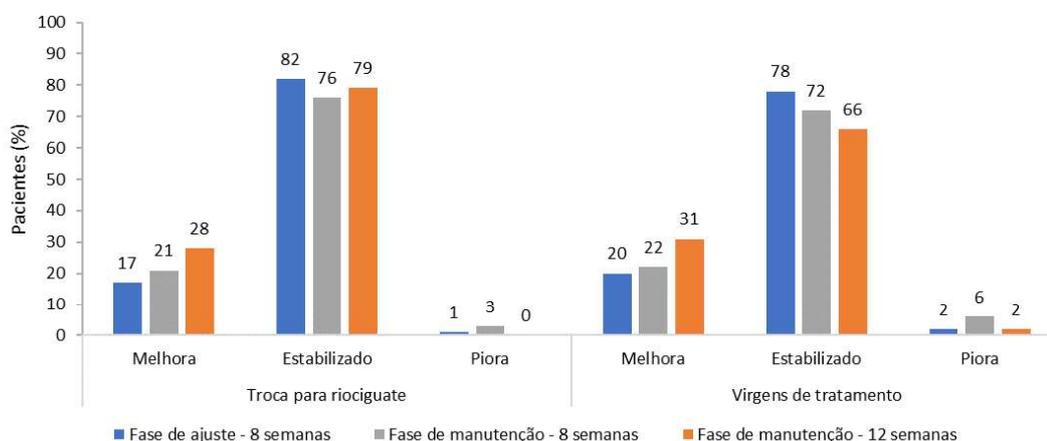
De maneira especial, os resultados dos estudos CHEST mostraram o benefício de riociguate no aumento da proporção de pacientes com melhora na classe funcional da OMS (I ou II), tanto em curto (16 semanas) quanto em longo prazo (um ano) (Figura 11).



**Figura 11. Proporção de pacientes nos quais a classe funcional da Organização Mundial da Saúde melhorou/estabilizou/piorou no estudo CHEST.**

Adaptado de Simonneau et al., 2015 (107). Os dados são valores observados. As porcentagens podem não somar 100% devido a arredondamentos. As diferenças relatadas na classe funcional da OMS referem-se a diferentes números de pacientes em cada momento e, portanto, devem ser consideradas exploratórias. Grupo de riociguate □ riociguate (n=117); grupo placebo □ riociguate (n=59).

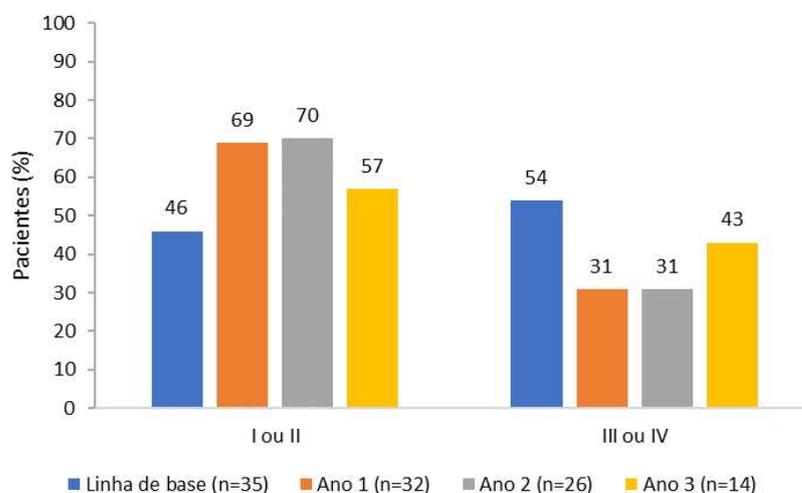
Resultados similares foram observados no estudo de acesso expandido (Figura 12), tanto em pacientes previamente tratados com antagonistas do receptor da endotelina, prostaciclina e/ou inibidor de fosfodiesterase tipo 5 e que interromperam este tratamento para iniciar com riociguate, quanto pacientes virgens de tratamento para HPTEC.



**Figura 12. Variação da classe funcional da OMS em relação à linha de base.**

Adaptado de McLaughlin et al., 2017 (109). Grupo troca para riociguate compreende pacientes que receberam tratamento prévio com antagonistas do receptor da endotelina, prostaciclina e/ou inibidor de fosfodiesterase tipo 5 e que interromperam este tratamento antes de iniciar o riociguate.

A melhora na classe funcional da OMS também foi observada em estudos conduzidos em cenário de mundo real. Dados do estudo de pós comercialização no Japão mostraram um aumento na proporção de pacientes com classe I ou II em curto (até quatro meses de uso de riociguate) e longo prazo (além de dois anos; Figura 13), assim como van Thor *et al.* (2019) demonstraram o aumento desta proporção de pacientes em até três anos de uso de riociguate (Figura 13).



**Figura 13. Variação da classe funcional da OMS em relação à linha de base.**

Adaptado de van Thor et al., 2019 (114). Número e porcentagem de pacientes em risco para cada momento. Os pacientes que perderam o acompanhamento ou que morreram entre os momentos não foram considerados na avaliação seguinte. Dados não somam 100% devido ao arredondamento.

#### **Seção 4.04 Análise da qualidade das evidências**

A Figura 14 mostra a avaliação geral do risco de viés do ensaio clínico randomizado CHEST-1. A avaliação detalhada da qualidade metodológica deste estudo e dos demais estudos incluídos na RSL estão descritos nos Anexos I e II, respectivamente. Em especial, o estudo CHEST-1 apresentou qualidade metodológica satisfatória na maioria dos domínios de avaliação do *Risk of Bias* da Cochrane, incluindo nos parâmetros de seleção, randomização e descrição dos resultados de desfechos previamente definidos no protocolo.

A qualidade da evidência se baseou nos resultados do estudo com delineamento mais robusto, com maior tempo de seguimento e que melhor representa o cenário de manejo da HPTEC no SUS, ou seja, nos resultados dos estudos CHEST-1 e sua extensão. A Tabela 24 mostra a avaliação da qualidade de evidência dos desfechos primário, secundários e do perfil de segurança obtidos nestes estudos. Devido ao delineamento robusto dos estudos CHEST, tais desfechos foram considerados com nível de evidência alto pelo GRADE.

	Random sequence generation (selection bias)							
	Allocation concealment (selection bias)							
	Blinding of participants and personnel (performance bias)							
	Blinding of outcome assessment (detection bias)							
	Incomplete outcome data (attrition bias)							
	Selective reporting (reporting bias)							
	Other bias							
Ghofrani 2013	<table border="1"> <tr> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>?</td> </tr> </table>	+	+	+	+	+	+	?
+	+	+	+	+	+	?		

Figura 14. Risco de viés do estudo CHEST-1 pela ferramenta da Cochrane.

**Tabela 24. Avaliação da qualidade da evidência pelo GRADE.**

Nº dos estudos	Avaliação da incerteza					Impacto	Qualidade da evidência	Importância	
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				Outras considerações
<b>Mudança na distância percorrida em 6 minutos; média (DP) em metros</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas: +39 (79) com riociguate e -6(84) com placebo; LSMD de 46 (IC95%:25 a 67); p<0,001 - Em 1 ano com riociguate: +52 (66) - Em 2 anos com riociguate: +50 (68)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**Perfil de segurança**

Nº dos estudos	Avaliação da incerteza						Impacto	Qualidade da evidência	Importância
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p><b>- EAs graves:</b> Em 16 semanas (mais comuns): insuficiência ventricular direita (em 3% dos pacientes em cada grupo), síncope (em 2% do grupo riociguate e 3% do grupo placebo) e hemoptise (em 2% do grupo riociguate); Em 2 anos: 129 (54%) riociguate.</p> <p><b>- EAs graves relacionados ao medicamento</b> Em 16 semanas: 5 (3%) riociguate e 2 (2%) placebo Em 2 anos: 114 (48%) riociguate.</p> <p><b>- Descontinuações por EAs</b> Em 16 semanas: 5 (3%) riociguate e 2 (2%) placebo; Em 2 anos: 14 (6%) riociguate.</p>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn.s.cm-5); média (DP).

Avaliação da incerteza								Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas: LSMD de -246 (IC95%: -303 a -190); p<0,001 - Em 1 e 2 anos com riociguate: sem dados	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
<b>Mudança no NT-proBNP; média (DP)</b>										
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas: LSMD de -444 (IC95%: -843 a -45); p<0,001 - Em 1 ano com riociguate: -416±1321 - Em 2 anos com riociguate: -125,99 (2503,78) ex grupo riociguate e -187,96 (1438,96) ex grupo placebo;	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

**Mudança na classe funcional da OMS; média (DP)**

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas (riociguate vs placebo): (i) 57 (13%) pacientes melhoraram (mudança para classe inferior) vs 13 (15%); (ii) 107 (62%) vs 68 (78%) permaneceram na mesma classe; (iii) 9 (5%) vs 6 (7%) pioraram. - Em 1 ano com riociguate (n=176): (i) 47% melhoraram; (ii) 50% permaneceram na mesma classe; (iii) 3% pioraram. - Em 2 anos: sem acesso aos dados no apêndice	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Mudança no escore de dispneia Borg; média (DP)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas (riociguate vs placebo): $-0,8 \pm 2$ vs $0,2 \pm 2,4$ ; $p=0,004$ - Em 1 ano com riociguate: $-0,72 \pm 2,27$ - Em 2 anos com riociguate: sem dados	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Mudança no escore EQ-5D; média (DP)</b>									

Avaliação da incerteza							Impacto	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas (riociguate vs placebo): $0,06 \pm 0,28$ vs $-0,08 \pm 0,34$ ; $p < 0,001$ - Em 1 ano com riociguate: $+0,08 \pm 0,30$ - Em 2 anos com riociguate: $0,717$	$\oplus\oplus\oplus$ ALTA	IMPORTANTE
<b>Mudança no escore LPH; média (DP)</b>									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- Em 16 semanas: LSMD de $-6$ (IC95%: $-10$ a $-1$ ) ; $p=0,1$ - Em 1 ano com riociguate: sem dados - Em 2 anos com riociguate:	$\oplus\oplus\oplus$ ALTA	IMPORTANTE

#### **Seção 4.05 Resultado das avaliações de agências internacionais**

Riociguat 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 riociguat (112), 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 riociguat 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 (113).

##### *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 (114).

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



A agência recomenda o uso hospitalar do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC classes funcionais II a III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico (115).

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

A agência recomenda o uso de riociguate para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico (116).

#### **Seção 4.06 Considerações finais**

Esta RSL foi realizada com o objetivo de identificar as evidências referentes à avaliação da eficácia/efetividade e segurança de riociguate para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. No total, foram incluídas 16 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado e sua extensão (estudos CHEST-1 e CHEST-2), um estudo de acesso expandido e outros seis estudos observacionais. As evidências dos estudos CHEST foram consideradas com baixo risco de viés metodológico, conferindo um nível de qualidade alta para os resultados obtidos, conforme avaliado pela ferramenta GRADE.

Os resultados do estudo CHEST-1 mostraram que riociguate contribuiu para o aumento significativo da DTC6 na semana 16, comparado com placebo ( $p < 0,001$ ) e da qualidade de vida pelo escore EQ-5D ( $p < 0,001$ ). Ainda, contribuiu para a redução significativa da resistência vascular pulmonar ( $p < 0,001$ ) e dos níveis de NT-proBNP ( $p < 0,001$ ). Riociguate beneficiou outros parâmetros hemodinâmicos em 16 semanas, contribuindo para o aumento significativo do índice cardíaco e para a redução significativa da resistência vascular sistêmica, comparado ao placebo ( $p < 0,001$ ) (42, 97-100). Em longo prazo (seguimento de até 232 semanas), houve manutenção da melhoria de parâmetros funcionais, como aumento da média da DTC6 e dos escores de qualidade de vida (101, 103). A sobrevida global com riociguate foi de 97% (IC 95% 93–98) em 1 ano e 93% (89–96) em 2 anos (101).

É importante lembrar que, embora não haja recomendações específicas sobre o uso de desfechos clínicos em estudos clínicos avaliando terapias para HPTEC, o teste da distância percorrida em 6 minutos, desfecho primário no estudo CHEST-1, é um desfecho recomendado por agências regulatórias, como a agência europeia de medicamentos (EMA), para ser empregado nos estudos clínicos que embasem o registro de medicamentos que se proponham a melhorar a capacidade para o exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (117). Ainda, o período de recrutamento



de pacientes para participação no estudo CHEST-1 ocorreu entre fevereiro de 2009 e fevereiro de 2012. Neste período, o desfecho primário utilizado nos estudos clínicos que fundamentaram o registro de todas as terapias para hipertensão arterial pulmonar foi a avaliação da DTC6 (38).

O benefício clínico trazido por riociguat é corroborado pelo seu impacto adicional em outros desfechos clínicos. Com relação ao impacto sobre a classe funcional da OMS, riociguat contribuiu para o aumento da proporção de pacientes nas classes I ou II. Tais resultados foram observados tanto em curto (16 semanas) quanto em longo prazo (até 48 semanas) nos estudos clínicos, e em longo prazo nos estudos observacionais que avaliaram seguimentos ainda maiores. A melhora dos resultados da classe funcional da OMS foi obtida em pacientes previamente tratados com classes de anti-hipertensivos pulmonares, em pacientes virgens de tratamento e, de maneira especial, em pacientes que substituíram sildenafil por riociguat.

Em cenário de mundo real, riociguat melhorou a classe funcional da NYHA, a DTC6 e a qualidade de vida na prática clínica de pacientes com HTPEC inoperável ou persistente/recorrente (108, 109). Observou-se, ainda, os benefícios de substituir sildenafil por riociguat em termos de melhora da hemodinâmica pulmonar e da frequência cardíaca desses pacientes (110). Houve benefício em termos de eficácia no uso de riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC e respostas clínicas inadequadas ao PDE5i (111).

Em termos de segurança, em 16 semanas do CHEST-1, houve maior proporção de EAs em pacientes que receberam riociguat frente ao placebo. Eas graves relacionados ao riociguat incluíram síncope, gastrite, insuficiência renal aguda e hipotensão (42). Apesar disso, o tratamento com riociguat foi bem tolerado em longo prazo (101). Em cenário de mundo real, os resultados do estudo de acesso expandido mostraram que riociguat foi bem tolerado em pacientes com HTPEC, tanto virgens de tratamento quanto previamente tratados com outras terapias direcionadas à hipertensão pulmonar (104). Resultados similares foram obtidos no registro internacional EXPERT (105, 106), no qual não foram identificados novos problemas de segurança e os eventos de interesse especial permaneceram não frequentes.

Neste cenário, as evidências dos estudos clínicos e de mundo real apontam riociguat como uma terapia eficaz e segura para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.



## 5. Avaliação econômica

### Seção 5.01 Metodologia

O modelo de custo-efetividade para HPTEC foi desenvolvido para capturar a natureza progressiva da modificação de tratamento de HPTEC na prática clínica, o qual foi construído sobre os resultados do estudo CHEST-1 (42). Uma abordagem de modelagem de Markov, 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 (118), foi escolhida para capturar o escopo da doença e prática clínica de HPTEC.

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 (119-121). Além disso, de acordo com uma revisão de 2013 dos desfechos clínicos feita por Hassoun et al. (122), 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 (122). Devido à baixa representatividade de pacientes em estado CF I nos estudos clínicos (42), os estados CF I e CF II foram unificados para a modelagem (Tabela 25), unindo assim os pacientes de menor impacto da doença e menor custo, conforme estudos previamente publicados (123, 124).

**Tabela 25. Classes funcionais utilizadas no modelo**

CLASSE	DEFINIÇÃO
CF I/II	Nenhuma ou leve limitação de atividade física; Nenhum desconforto em repouso; Atividade física normal pode causar aumento da dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
CF III	Limitação marcada de atividade; Sem desconforto em repouso, mas menos atividade física que o normal causa aumento da dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.
CF IV	Pode ter sinais de falha do VD; Sintomas aumentados por quase qualquer atividade física.



As entradas de dados para o modelo de custo-efetividade foram derivadas de análises estatísticas dos estudos clínicos de riociguate CHEST-1 (42) e CHEST-2 (101). Detalhes das abordagens são descritos nas seções abaixo.

### 5.01.a População do estudo

A população é composta de pacientes brasileiros adultos com HPTEC considerados inoperáveis ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, conforme indicação em bula (6). As transições de estados de saúde são de acordo com a CF. Idade e gênero 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 (42), incluindo a Classificação Funcional (CF), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6), idade inicial e gênero (Tabela 26). A coorte do modelo foi considerada como 34% masculina e 66% feminina, com idade inicial média de 59 anos.

**Tabela 26. Características iniciais dos pacientes**

<b>FONTE</b>	<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>MÉDIA (±DESVIO PADRÃO)</b>
<b>ESTUDO CHEST-1 (42)</b>	Pacientes	261
	Idade	59 (±14)
	DTC6	347 (±80)
	Distribuição de gênero	
	Homens	34%
	Mulheres	66%
	Distribuição de classes funcionais	
	CF I/II	32%
	CF III	64%
	CF IV	4%

CF = classificação funcional; DTC6 = distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos

No estudo CHEST-1 (42) foi captada pequena proporção de pacientes em CF IV, o que leva a maior incerteza sobre os dados derivados dessa população. Esta limitação é decorrente da pequena amostragem do estudo, de apenas 261 pacientes, explicada pela raridade da indicação (de 0,4 a 9,1



casos por 100.000 habitantes, conforme mostrado no item 2.3) (48). A ausência de grande representatividade de pacientes em CF IV, entretanto, não levou a significativa diferença nas características clínicas iniciais dos pacientes do estudo clínico em relação ao estudo observacional feito pelo Hospital Universitário Giessen, na Alemanha (125), como mostrado na Tabela 27. .

**Tabela 27. Características clínicas iniciais dos pacientes selecionados nos estudos CHEST-1 e Giessen**

Parâmetro clínico (±DP)	Estudo CHEST-1 (42)		Estudo Giessen (125)
	Placebo+Suporte	Riociguat+Suporte	Suporte
<b>Braço do estudo</b>			
<b>Idade (anos)</b>	59 (±13)	59 (±14)	62 (±13)
<b>DTC6 (m)</b>	356 (±75)	342 (±82)	308 (±116)
<b>PVR (dyn*seg*cm<sup>-5</sup>)</b>	779 (±401)	791 (±432)	720 (±558)
<b>mPAP (mmHg)</b>	44 (±10)	45 (±13)	44 (±13)

DP = desvio padrão; DTC6 = distância percorrida em teste de caminhada de seis minutos; PVR = resistência vascular pulmonar; mPAP = pressão arterial pulmonar média

#### **5.01.b Contexto e local**

O tratamento disponível no SUS é tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) (126). Os medicamentos atualmente disponíveis para pacientes inoperáveis ou com recorrência/persistência após cirurgia, além de não apresentarem indicação de bula para HPTEC, são dispensados apenas para os pacientes do Grupo 1 de HAP. Portanto, atualmente os pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após TEAP ficam sob o melhor cuidado de suporte disponível (75).

#### **5.01.c Perspectiva da análise**

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



### **5.01.c.i Comparadores analisados**

A intervenção de interesse no modelo é a do riociguat associado a 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 riociguat + 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 + melhores cuidados de suporte. A comparação de interesse do contexto é riociguat + melhores cuidados de suporte versus somente melhores cuidados de suporte.

Esta comparação está de acordo com as evidências clínicas utilizadas, já que, 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 estes, foram disponibilizados aos pacientes anticoagulantes, diuréticos, digitálicos e suplementação de oxigênio, de modo condizente às atuais opções disponíveis para os cuidados desta população de pacientes no SUS (42).

### **5.01.c.ii Horizonte temporal**

O modelo projeta custos e desfechos até o fim da vida do paciente (*lifetime*). Para garantir que a vida completa da coorte analisada estava sendo considerada foram feitas análises de estresse de tempo horizonte. O horizonte de tempo foi definido como 40 anos de forma a projetar os custos e desfechos até o fim da vida dos pacientes da coorte analisada considerando-se a expectativa de vida da população brasileira (127).

Este é dividido em ciclos de 16 semanas para corresponder à duração do estudo CHEST-1 (42).



### 5.01.c.iii Taxa de desconto

Foram aplicadas taxas de desconto de 5% para os resultados econômicos e clínicos conforme recomendações da diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (118). Para as análises de sensibilidade, as taxas de desconto foram variadas entre 0% e 10% (118).

### 5.01.d Ciclo do modelo

Para a transição no modelo de Markov foi adotada progressão em tempo discreto em ciclos de 16 semanas, período igual ao determinado no estudo CHEST-1 (42).

### 5.01.e Desfechos de saúde

Os desfechos clínicos da análise de custo-efetividade foram apresentados em termos de anos de vida (LYs, do inglês *life-years*) e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs, do inglês *quality-adjusted life years*).

A custo-efetividade estimada foi apresentada em termos de razão de custo-efetividade incremental (RCEI), considerada como a medida primária de desfecho de custo-efetividade em economia da saúde. Esta medida é calculada segundo as equações a seguir:

$$RCEI_{LYs} = \frac{\text{Custo incremental}}{\text{Anos de vida ganhos}}$$

$$RCEI_{QALYs} = \frac{\text{Custo incremental}}{\text{Anos de vida ajustados à qualidade ganhos}}$$

Assim, o desfecho RCEI reflete o custo de investimento necessário para oferecer um ano de vida ou ano de vida ajustado à qualidade ao paciente de riodiguete em relação ao seu comparador.



## 5.01.f Parâmetros de efetividade

### 5.01.f.i Descontinuação do tratamento

As taxas de descontinuação para riociguate foram retiradas do estudo CHEST-1 (42) para o primeiro ciclo de 16 semanas do modelo e do CHEST-2 (101) para os ciclos subsequentes. 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 adesão ao tratamento para riociguate para o primeiro ciclo de 16 semanas e para os ciclos subsequentes foram derivados de taxas de descontinuação nos ensaios CHEST-1 (42) e CHEST-2 (101), respectivamente, como demonstrado na Tabela 28.

**Tabela 28. Descontinuação do tratamento nos estudos CHEST-1 e CHEST-2**

	Estudo CHEST-1 (42)				Estudo CHEST-2 (101)	
	Riociguate + melhores cuidados de suporte		Placebo + melhores cuidados de suporte		Riociguate + melhores cuidados de suporte	
	N	%	N	%	N	%
<b>N</b>	173	100,0%	88	100,0%	155	100,0%
<b>Monitoramento (semana)</b>	16		16		39 <sup>2</sup>	
<b>Causas de descontinuação</b>						
<b>Evento adverso</b>	4	2,31%	2	2,27%	3	1,93%
<b>Morte</b>	2	1,16%	2	2,27%	9	5,81%



<b>Falta de eficácia</b>	2	1,16%	1	1,14%	2	1,29%
<b>Falta de adesão ao tratamento</b>	1	0,58%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Violação do protocolo</b>	2	1,16%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Revogação de consentimento</b>	2	1,16%	0	0,00%	2	1,39%
<b>Descontinuação total</b>	13	7,51%	3	3,41%	16	10,32%
<b>N (censurado)<sup>1</sup></b>	167	100,00%	86	100,00%	144	100,00%
<b>Descontinuação total (censurado)<sup>1</sup></b>	7	4,19%	3	3,49%	5	3,47%
<b>Descontinuação em 16 semanas no modelo</b>	4,19%		0,00%		1,44%	

1: População censurada para excluir pacientes que descontinuaram o uso devido a morte, violação de protocolo ou revogação de protocolo; 2: 39 semanas para monitoramento em CHEST-2 com base em ponto de corte

#### 5.01.f.ii Eventos adversos

Foram incluídos todos os eventos adversos graves reportados em ao menos 2% dos pacientes nos estudos CHEST-1 e/ou CHEST-2, conforme disponibilizado no website ClinicalTrials.gov do Instituto Nacional de Saúde estadunidense (NIH, do inglês *National Institute of Health*) (120, 128).

Os eventos incluídos e suas taxas de ocorrência conforme reportado nos estudos estão descritos na Tabela 29.



**Tabela 29. Ocorrência de eventos adversos sérios reportados por comparador**

Evento adverso	Estudo CHEST-1 (120)		Estudo CHEST-2 (128)
	Riociguate + melhores cuidados de suporte (em 16 semanas)	Placebo + melhores cuidados de suporte (em 16 semanas)	Riociguate + melhores cuidados de suporte (em 10 anos)
<b>Parada cardíaca</b>	0,00%	2,27%	3,23%
<b>Insuficiência ventricular direita</b>	3,47%	3,41%	8,39%
<b>Síncope</b>	2,31%	3,41%	9,03%
<b>Hipotensão</b>	9,00%	3,00%	1,94%
<b>Hemoptise</b>	1,73%	0,00%	2,58%
<b>Anemia</b>	0,00%	0,00%	2,58%
<b>Fibrilação atrial</b>	0,58%	0,00%	3,23%
<b>Vibração atrial</b>	0,58%	1,14%	3,23%
<b>Insuficiência cardíaca</b>	0,58%	0,00%	5,16%
<b>Hemorragia gastrointestinal</b>	0,00%	0,00%	3,87%
<b>Pneumonia</b>	0,58%	0,00%	10,97%
<b>Cateterização cardíaca</b>	0,00%	0,00%	5,16%
<b>Hipertensão pulmonar</b>	1,16%	0,00%	10,32%
<b>Hipertensão arterial pulmonar</b>	0,00%	0,00%	2,58%

Embora dados de eventos adversos a longo prazo estejam disponíveis para pacientes em tratamento com riociguate (102), não foram encontrados dados equivalentes para pacientes em uso apenas de melhores cuidados de suporte. Assim, de modo a evitar viés não foram adotados no modelo taxas de eventos adversos após 16 semanas para ambos os comparadores.

### 5.01.f.iii Progressão clínica



Com base nos dados clínicos do estudo CHEST-1 uma abordagem de tempo-para-evento foi adotada para a estimativa de desfechos clínicos no modelo. Para tal, o braço de placebo de CHEST-1 foi considerado representativo dos melhores cuidados de suporte, devido ao fato de que pacientes neste estudo tinham à sua disposição o uso de terapias usualmente utilizadas no manejo de HPTEC (42).

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 regredir, progredir ou permanecer na mesma CF. Os eventos de mudança de CF a partir de uma classe inicial foram então graficamente analisados na forma de curvas Kaplan-Meier, abordagem estabelecida para demonstrar dados de tempo-para-evento (129).

Devido ao número limitado de eventos observados de mudança de CF não foi possível análise de transição entre cada CF sem perda da significância estatística. Assim, as análises de tempo-para-evento foram realizadas com base nas transições agrupadas de progressão ou regressão, como mostrado a seguir:

- Progressão em CF I/II: inclui transições de CF I/II para CF III;
- Progressão em CF III: inclui transições de CF III para CF IV;
- Regressão em CF III: inclui transições de CF III para CF I/II;
- Regressão em CF IV: inclui transições de CF IV para CF III.

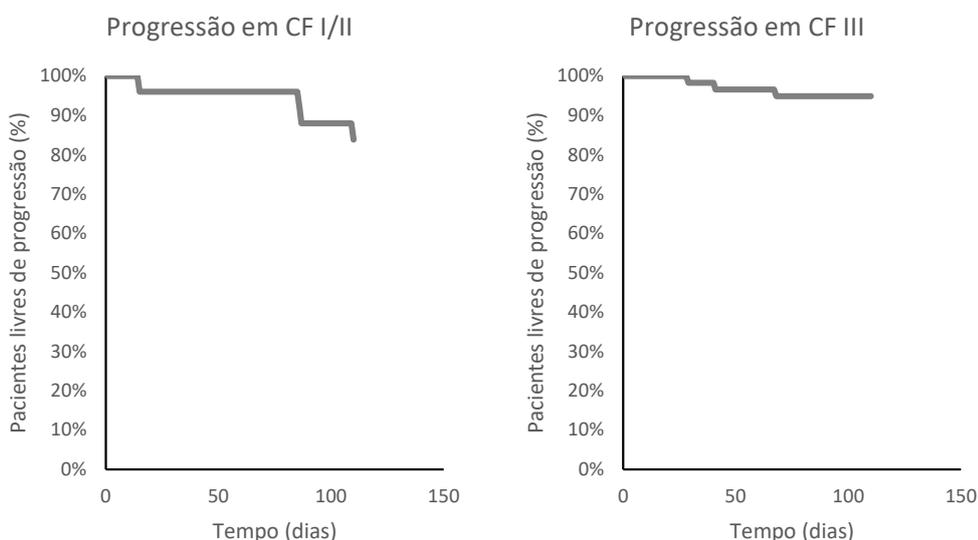
Fora os dados dos estudos CHEST-1 (42) e CHEST-2 (101), não foi encontrado nenhum dado publicado de progressão clínica dos pacientes estudados.

Similarmente à situação em relação a eventos adversos, não foram encontrados dados de longo prazo relacionados à probabilidade de melhora clínica (regressão de CF) para pacientes em uso somente de melhores cuidados de suporte. Assim, embora dados demonstrando existência de melhora clínica a longo prazo com uso de riociguate estejam disponíveis (102) não foram aplicadas no modelo probabilidades de melhora clínica após 16 semanas para ambos comparadores. Esta suposição está de acordo com recomendação da CONITEC de 2019 (63) em relação a avaliação econômica de riociguate.

Embora adequada para evitar viés, a suposição de não-melhora clínica após 16 semanas para ambos os braços da análise é considerada conservadora, já que regressão de CF foi reportada em 76 pacientes em uso de riociguate no estudo CHEST-2 (101) após 16 semanas de tratamento.



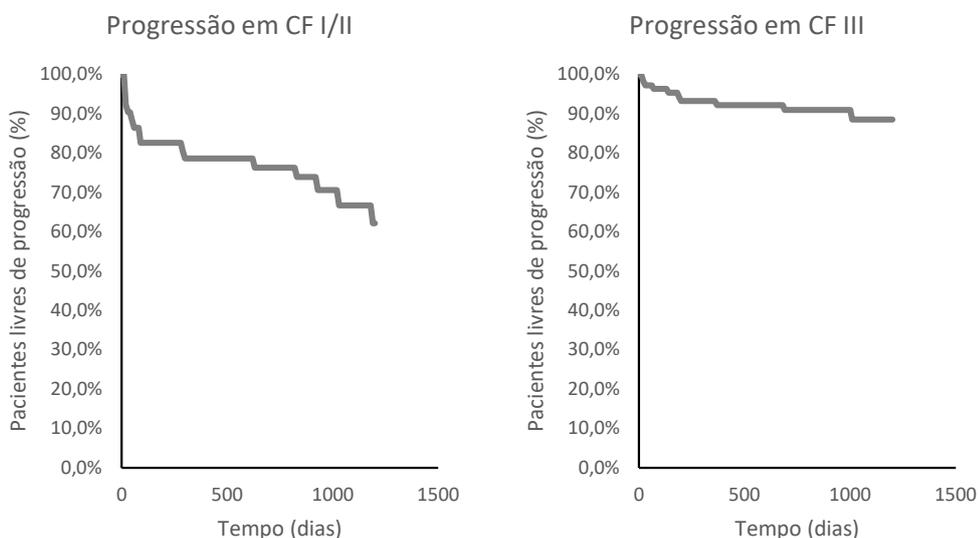
As curvas Kaplan-Meier para pacientes em uso somente de melhores cuidados de suporte são demonstradas na Figura 15.



**Figura 15. Curvas de tempo-para-evento de transições entre as classes funcionais em pacientes em uso de placebo + melhores cuidados de suporte**

A união de CF I e CF II não teve impacto na análise devido ao baixo número de pacientes no estudo CHEST-1 inicialmente em CF I (apenas 1%) (42). Adicionalmente especialistas contatados indicaram que na prática clínica poucos pacientes transitam para CF I. Esta informação reflete os resultados do estudo CHEST-1, onde a proporção de pacientes em CF I chegou ao máximo de 7% ao final do estudo.

Similarmente, a avaliação dos desfechos clínicos de pacientes em uso de riociguatate foi feita através dos dados de tempo-para-evento dos estudos CHEST-1 (42) e CHEST-2 (101) conforme a metodologia utilizada para placebo. As curvas Kaplan-Meier são expostas na Figura 16.



**Figura 16. Curvas de tempo-para-evento de transições entre as classes funcionais em pacientes em uso de riociguate + melhores cuidados de suporte**

#### **5.01.f.iv Probabilidades de transição**

O modelo de Markov considera que a cada ciclo de tempo discreto (16 semanas) os pacientes podem transacionar entre os estados CF I/II, CF III, CF IV e morte. Com base nas análises gerais de sobrevida, foi assumido apenas possibilidade de transições entre CF sequenciais, já que somente uma pequena porcentagem de pacientes se moveu entre duas CF por ciclo (ex. de . CF I/II para CF IV). Além disso, o modelo considera a mudança de padrão de tratamento a depender se o paciente descontinuou ou não o tratamento com riociguate. Morte pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde, sendo este um estado absorvente. O diagrama do modelo é exposto na Figura 17.

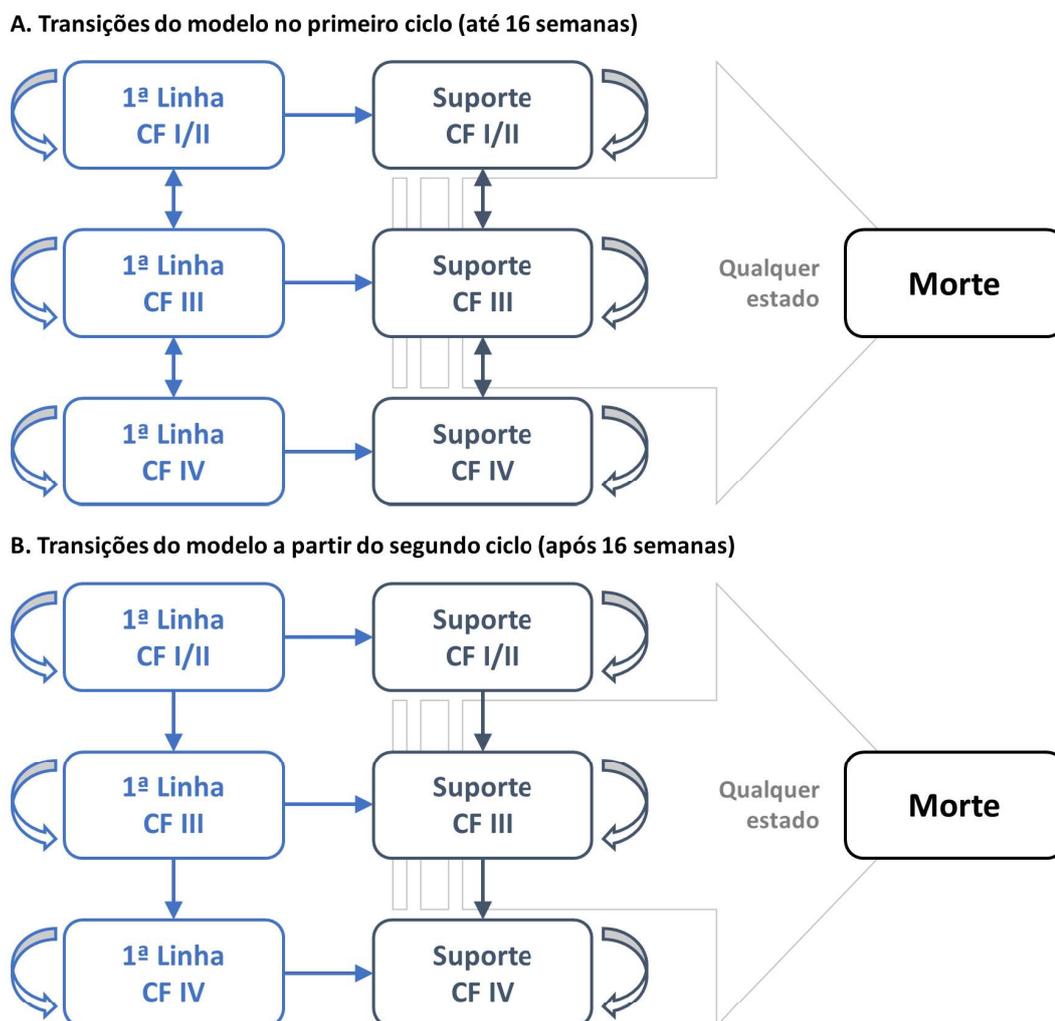


Figura 17. Diagrama do modelo expondo as possíveis transições de estado de saúde: A. No primeiro ciclo; B. Nos demais ciclos

Devido às suposições feitas em relação a melhora clínica e eventos adversos, após 16 semanas o modelo é separado em duas partes cronologicamente: antes e após 16 semanas, como exposto na Figura 17. No primeiro ciclo do modelo (até 16 semanas) são utilizados dados do estudo clínico comparativo CHEST-1 (42), o qual possui dados de progressão e regressão de CF, assim como taxas de eventos adversos e mortalidade para ambos os comparadores. Para os demais ciclos (após 16 semanas) são utilizados dados dos estudos observacionais CHEST-2 (101) e Giessen (125) para riociguate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte, respectivamente. Conforme explicado anteriormente, pela ausência de dados de regressão de CF e eventos adversos em pacientes em uso somente de melhores cuidados de suporte foram considerados



apenas as transições de progressão e morte no modelo após 16 semanas de modo a evitar viés na análise, conforme sugerido em relatório da CONITEC (63). Deste modo, como mostrado na Figura 18, a partir do segundo ciclo os pacientes em ambos os braços têm apenas progressão e morte considerados.

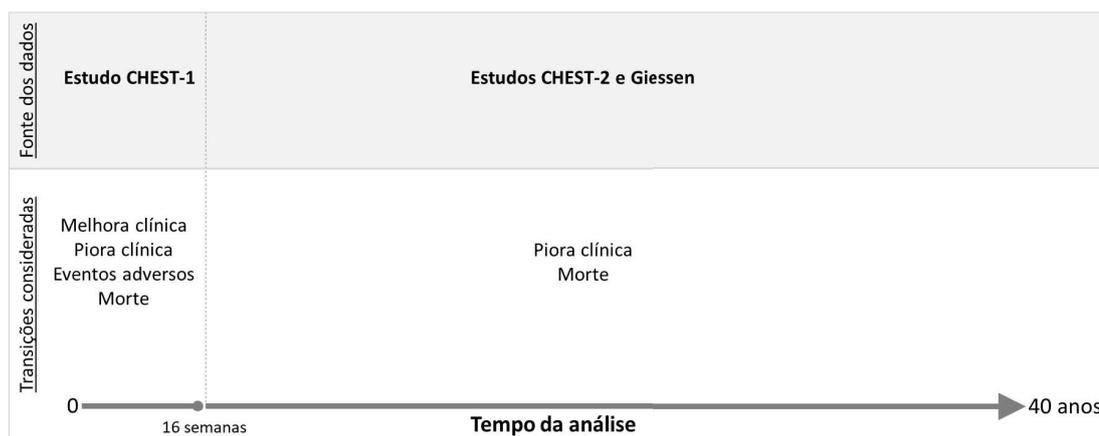


Figura 18. Diagrama da divisão de dados e parâmetros utilizados no modelo

No primeiro ciclo do modelo (até 16 semanas) as probabilidades de transição foram baseados nos resultados do estudo CHEST-1 (42), conforme mostrado na Tabela 30.

**Tabela 30. Probabilidades de transição adotadas no primeiro ciclo do modelo**

<b>Probabilidades de transição (<math>\pm</math>DP) com Riociguate + Melhores cuidados de suporte</b>			
<b>De \ Para</b>	<b>CF I/II</b>	<b>CF III</b>	<b>CF IV</b>
<b>CF I/II</b>	87,5% ( $\pm$ 1,5)	12,5% ( $\pm$ 1,5)	0,0%
<b>CF III</b>	44,9% ( $\pm$ 4,5)	51,5% ( $\pm$ 4,5)	3,6% ( $\pm$ 0,4)
<b>CF IV</b>	0,0%	78,1% ( $\pm$ 7,8)	21,9% ( $\pm$ 7,8)
<b>Probabilidades de transição (<math>\pm</math>DP) com Placebo + Melhores cuidados de suporte</b>			
<b>De \ Para</b>	<b>CF I/II</b>	<b>CF III</b>	<b>CF IV</b>
<b>CF I/II</b>	84,7% ( $\pm$ 1,5)	15,3% ( $\pm$ 1,5)	0,0%
<b>CF III</b>	29,0% ( $\pm$ 2,9)	65,8% ( $\pm$ 2,9)	5,2% ( $\pm$ 0,5)
<b>CF IV</b>	0,0%	56,9% ( $\pm$ 5,7)	43,1% ( $\pm$ 5,7)



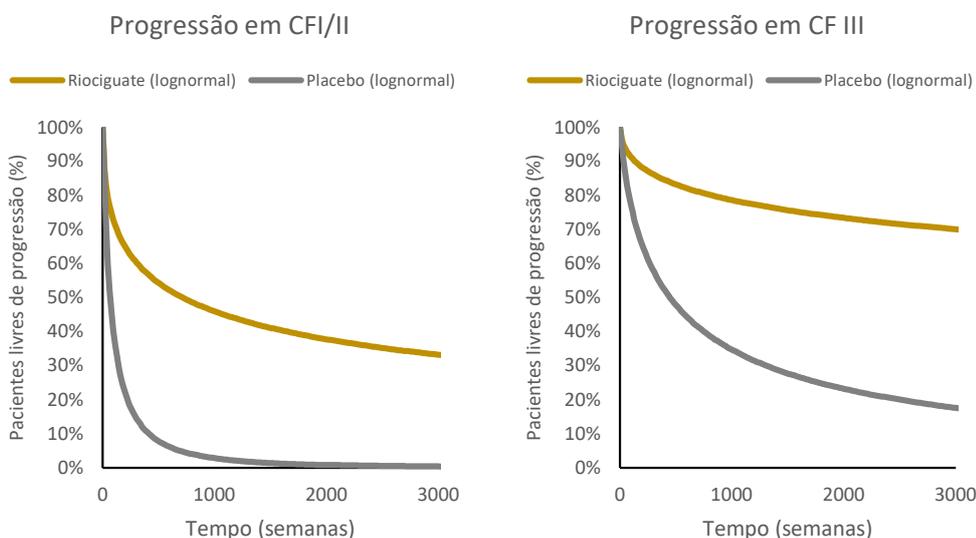
CF = classe funcional; DP = desvio padrão

Nos demais ciclos do modelo (após 16 semanas) as probabilidades de transição por ciclo para riociguate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte foram estimadas com base na extrapolação das curvas de Kaplan-Meier detalhadas no capítulo anterior. Esta foi feita com base em metodologia de parametrização de curvas, sendo avaliadas as distribuições paramétricas Weibull, lognormal, loglogística e exponencial (130). O Anexo B contém as equações definindo a distribuição paramétrica. A seleção das distribuições de melhor ajuste para cada curva de sobrevida foi feita através de julgamento visual e características estatísticas de qualidade de ajuste, como *Akaike Information Criteria* (AIC), conforme mostrado na Tabela 31.

**Tabela 31. Seleção de distribuições paramétricas por transição**

<b>Transição</b>	<b>Riociguate + melhores cuidados de suporte</b>	<b>Placebo + melhores cuidados de suporte</b>
<b>CF I/II para CF III</b>	Log-normal possui menor AIC	Valores similares de AIC para todas as distribuições Assumido log-normal
<b>CF III para CF IV</b>	Log-normal possui menor AIC	Valores similares de AIC para todas as distribuições Assumido log-normal

Com base em critérios visuais e de qualidade de ajuste estatística, foi determinado que a distribuição lognormal forneceu o melhor ajuste geral através dos dados. Na Figura 19 são mostradas as distribuições de sobrevida sem progressão calculadas.



**Figura 19. Curvas paramétricas adotadas para a transição entre as classes funcionais**

Os ajustes estatísticos indicaram que pacientes tratados com riociguate + melhores cuidado de suporte exibiram progressão desacelerada quando comparado a indivíduos tratados com placebo + melhores cuidados de suporte.

As curvas extrapoladas para transições de CF para os melhores cuidados de suporte e riociguate (Figura 19) foram usadas para calcular as probabilidades de transição tempo-dependentes de CF. Com base nas curvas paramétricas calculadas não foi necessária suposição de risco constante através do tempo, diminuindo assim o viés. O risco de progressão a partir do segundo ciclo foi calculado segundo a função de risco da distribuição lognormal (131), mostrada a seguir:

$$H_t = \frac{\phi}{t\sigma} * \Phi$$

H<sub>t</sub>: risco (hazard) no tempo t; σ: desvio padrão; φ: função de densidade de probabilidade normal; Φ: função de densidade cumulativa normal

Devido às incertezas devido à metodologia de parametrização e extrapolação em si e relativas à limitada amostra de pacientes disponíveis nos estudos CHEST-1 e CHEST-2 o desvio estimado das distribuições calculadas foi considerado como fatores de sensibilidade.

As características das distribuições lognormais adotadas são mostradas na Tabela 32.



**Tabela 32. Características das distribuições paramétricas de progressão adotadas no modelo**

Transição	Riociguate + melhores cuidados de suporte	Placebo + melhores cuidados de suporte
<b>Progressão em CF I/II</b>	Distribuição lognormal $\mu$ : 8,5162 $\sigma$ : 3,2993	Distribuição lognormal $\mu$ : 6,1633 $\sigma$ : 1,4095
<b>Progressão em CF III</b>	Distribuição lognormal $\mu$ : 12,1114 $\sigma$ : 4,1055	Distribuição lognormal $\mu$ : 8,0475 $\sigma$ : 2,0463

CF: classe funcional;  $\mu$ : média;  $\sigma$ : desvio padrão

#### 5.01.f.v Mortalidade

A mortalidade de pacientes em melhores cuidados de suporte foi estimada com base em dados de sobrevida em 5 anos de pacientes com HPTEC na Alemanha (125). O risco de morte foi assumido constante durante o período do estudo, assim a mortalidade por ciclo foi estimada através de metodologias de conversão de probabilidade em taxa (132). Os dados utilizados estão demonstrados na Tabela 33.

**Tabela 33. Sobrevida em 5 anos por subgrupo de pacientes**

Fonte	Subgrupo	Sobrevida em 5 anos	Mortalidade por ciclo
<b>Estudo Giessen (125)</b>	Por classificação funcional		
	CF I / II	87,8%	0,8%
	CF III	73,5%	1,9%
	CF IV	45,6%	4,7%

CF = classificação funcional

O estudo CHEST-1 não obteve eventos de mortes suficientes para estimar com significância estatística a razão de risco (odds ratio) de morte entre riociguate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte (42), conforme a Tabela 34.

**Tabela 34. Mortalidade em 16 semanas por comparador no estudo CHEST-1**



Fonte	Comparador	Mortalidade em 16 semanas (nº de eventos)
Estudo CHEST-1 (42)	Riociguate + melhores cuidados de suporte	1,2% (2 mortes)
	Melhores cuidados de suporte	3,4% (3 mortes)
<b>Razão de risco (IC95%)</b>		<b>0,33 (0,05; 2,02)</b>

IC95% = intervalo de confiança de 95%

Assim, dados de sobrevivência em 3 anos dos estudos CHEST-2 (101) e Giessen (125) foram utilizados para estimar a razão de risco de morte entre os comparadores. Ajuste da população não foi realizada devido à ausência de dados individuais de pacientes. Os dados de mortalidade e razão de risco estão disponíveis na Tabela 35.

**Tabela 35. Mortalidade em 3 anos por comparador na comparação indireta dos tratamentos**

Fonte	Comparador	Mortalidade em 3 anos (nº de eventos)
Estudo CHEST-2 (101)	Riociguate + melhores cuidados de suporte	10,1% (24 mortes)
Estudo Giessen (125)	Melhores cuidados de suporte	22,7% (104 mortes)
<b>Razão de risco (IC95%)</b>		<b>0,38 (0,24; 0,62)</b>

A mortalidade geral da população brasileira foi aplicada juntamente à mortalidade específica da população estudada. A mortalidade geral por idade conforme reportada pelo IBGE em 2019 foi adotada até 79 anos (127). Para idades após 80 anos uma extrapolação logarítmica foi assumida com base na mortalidade de idosos (60+) reportada. Uma mortalidade máxima anual de 99,99% foi assumida.

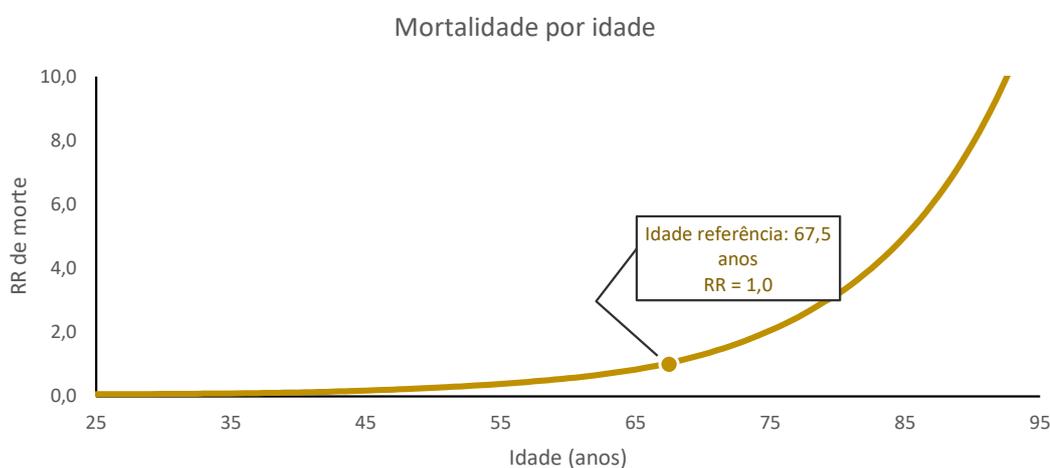
De modo a evitar aplicar duas vezes a probabilidade de morte (geral + específica) o risco relativo de morte da população geral em relação à população com HPTEC foi calculada por ano (102, 127). O risco relativo foi aplicado a cada ciclo para estimar a mortalidade dos pacientes.

Para os cálculos de risco relativo (RR) de morte foi considerada como referência a idade média dos pacientes com HPTEC inoperável em um estudo observacional internacional de 67 anos



(IC95% 57; 74) (133). Para esta idade referência foi considerado RR de morte 1,0, ou seja, o valor sem alteração das probabilidades de morte adotadas. Em outras idades foi calculada a razão das probabilidades de morte desta e a idade referência. O RR obtido foi então aplicado à probabilidade de morte específica por HPTEC de modo a simular a mudança de mortalidade por idade nesta população.

A Figura 20 ilustra o risco relativo de morte adotado por idade em relação à mortalidade na idade referência de 67 anos.



**Figura 20. Risco relativo de morte por idade**

#### 5.01.f.vi Qualidade de vida (utilidades)

O estudo CHEST-1 incluiu avaliação de qualidade de vida dos pacientes participantes em ambos os braços do estudo (42). Neste, foi reportada 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. Os valores globais de utilidade, entretanto, além de reportarem alterações de qualidade de vida em um curto espaço de tempo (16 semanas) não demonstraram diferença estatisticamente relevante, conforme demonstrado na Tabela 36.



**Tabela 36. Utilidades relatadas no estudo CHEST-1 (42) por classe funcional no início e fim do estudo por comparador**

Classe funcional	Riociguate + melhores cuidados de suporte ( $\pm$ DP)	Melhores cuidados de suporte ( $\pm$ DP)
<b>Início do estudo CHEST-1 (semana 0)</b>		
CF I/II	0,685 $\pm$ 0,202	0,752 $\pm$ 0,204
CF III	0,630 $\pm$ 0,251	0,629 $\pm$ 0,240
CF IV	0,470 $\pm$ 0,335	0,250 $\pm$ ,376
<b>Fim do estudo CHEST-1 (semana 16)</b>		
CF I/II	0,753 $\pm$ 0,201	0,726 $\pm$ 0,199
CF III	0,662 $\pm$ 0,223	0,570 $\pm$ 0,289
CF IV	0,498 $\pm$ 0,327	0,362 $\pm$ 0,330

CF = classificação funcional; DP = desvio padrão

Como diferença significativa não foi observada na qualidade de vida dos pacientes em uso de riociguate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte e conforme recomendação da CONITEC em 2019 (63) foram assumidas utilidades iguais para os comparadores no modelo. Para tal, os valores adotados de utilidade por CF foram estimados como a média dos valores de utilidade de todos os pacientes por classe funcional, conforme demonstrado na Tabela 37.

**Tabela 37. Utilidades por classe funcional utilizadas no modelo**

Classe funcional	Utilidade (QALY)
CF I/II	0,705 $\pm$ 0,204
CF III	0,630 $\pm$ 0,246
CF IV	0,426 $\pm$ 0,334

CF = classificação funcional; QALY = anos de vida ajustados à qualidade (do inglês *quality-adjusted life years*)



Valores de preferência e qualidade de vida no Brasil estão disponíveis graças ao estudo QALY Brasil. Entretanto, devido a ausência de dados individuais de pacientes não foi possível a estimativa das utilidades de acordo com preferência nacionais.

Não foram identificados na literatura científica valores adequados de desutilidades associadas aos eventos adversos no modelo. Assim, assumiu-se que o impacto à qualidade de vida dos eventos seria negligente.

### 5.01.g Estimativa de recursos e custos despendidos

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 os preços padronizados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órtese, Prótese e Meios Auxiliares de Locomoção do SUS (SIGTAP) (134).

Custos de hospitalização por indicação foram estimados com base no valor médio de internação no SUS durante 2019 para a indicação segundo a base de dados Tabnet (135). Para o custo por hospitalização por HPTEC foi assumido o custo médio de hospitalização por “Outras doenças do coração” segundo tabulação de morbidade do DATASUS (que inclui os CIDs I27 a I43 e I51 a I52) durante 2019 (136). Valores mais atuais de internação não foram utilizados por se desconhecer o impacto que a pandemia de coronavírus ocorrida em 2020 e 2021 teve sobre os custos hospitalares no Brasil.

Custos de manejo e monitoramento da doença são expostos na Tabela 38 e Tabela 39, respectivamente.

**Tabela 38. Uso de recursos e custos de monitoramento por classe funcional**

Recurso	Custo	Uso em CF I/II	Uso em CF III	Uso em CF IV
<b>Consulta médica</b>	R\$ 10,00	40%	50%	75%
<b>Hospitalização</b>	R\$ 4.814,72	7%	12%	22%



<b>Cuidado domiciliar</b>	R\$ 18,29	100% (2x/semana)	100% (4x/semana)	100% (7x/semana)
---------------------------	-----------	---------------------	---------------------	---------------------

**Tabela 39. Uso de recursos e custos de manejo da doença**

Recurso	Custo	Frequência por ciclo
<b>Hospitalização</b>	R\$ 4.814,72	60%
<b>Consulta com especialista</b>	R\$ 10,00	40%
<b>Consulta com clínico geral</b>	R\$ 10,00	90%
<b>Exames diagnósticos</b>	R\$ 75,20*	100% (2,8 exames por paciente em média)

\*Custo de exames diagnósticos foi estimado com base no custo de 3 hemogramas (R\$ 4,11 cada), 3 dosagens de sódio (R\$ 1,85 cada), 3 dosagens de potássio (R\$ 1,85 cada), 3 dosagens de uréia (R\$ 1,85 cada), 3 dosagens de creatinina (R\$ 1,85 cada), 3 determinações de tempo e atividade de protrombina (R\$ 2,73 cada), 1 tomografia (R\$ 136,41 cada), 1 ECG (R\$ 39,94 cada), 3 testes de caminhada (R\$ 2,18 cada) anuais.

Adicionalmente, foram considerados custos adicionais no período de titulação de dose com riociguate (primeiras 8 semanas de tratamento). Com base na opinião de um especialista foram considerados quatro consultas médicas adicionais no primeiro ciclo devido à titulação, período com necessidade de monitorização mais frequente.

Os custos de eventos adversos foram estimados com base na média de custos de hospitalização por indicação durante 2019, conforme exposto na Tabela 40.

**Tabela 40. Custo por evento adverso**

Evento adverso	Código de morbidade (I36)	Custo por internação (I35)
<b>Parada cardíaca</b>	Infarto agudo do miocárdio (CID I21 a I22)	R\$ 3.874,25
<b>Insuficiência ventricular direita</b>	Insuficiência cardíaca (CID I50)	R\$ 1.756,27
<b>Síncope</b>	Sintomas e achados anormais (CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99)	R\$ 968,46
<b>Hipotensão</b>	Outras doenças do sistema circulatório (CID I85 a I99)	R\$ 711,80



<b>Hemoptise</b>	Sintomas e achados anormais (CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99)	R\$ 968,46
<b>Anemia</b>	Outras anemias (CID D51 a D64)	R\$ 711,10
<b>Fibrilação atrial</b>	Arritmias cardíacas (CID I44 a I49)	R\$ 4.340,69
<b>Vibração atrial</b>	Arritmias cardíacas (CID I44 a I49)	R\$ 4.340,69
<b>Insuficiência cardíaca</b>	Insuficiência cardíaca (CID I50)	R\$ 1.756,27
<b>Hemorragia gastrointestinal</b>	Outras doenças do aparelho digestivo (CID K82 a K83 e K87 a K93)	R\$ 817,23
<b>Pneumonia</b>	Pneumonia (CID J09 a J11)	R\$ 1.058,98
<b>Cateterização cardíaca</b>	Outras causas externas (CID X50 a X59 e Y10 a Y89)	R\$ 632,94
<b>Hipertensão pulmonar</b>	Outras doenças do sistema circulatório (CID I85 a I99)	R\$ 4.814,72
<b>Hipertensão arterial pulmonar</b>	Outras doenças do sistema circulatório (CID I85 a I99)	R\$ 4.814,72

Para cálculo de custos de tratamento medicamentoso foram utilizados preços máximos de venda ao Governo (PMVG) segundo reportado pela CMED ou, quando disponível, preços segundo o Banco de Preço em Saúde (137, 138).

Foi adotado para riociguat preço negociado da Casa Hunter e Febrararas com a empresa Bayer (Tabela 41, referência no anexo IV). O valor proposto, de R\$ 85,80 por comprimido corresponde a um valor 43,5% menor que o preço máximo de venda ao Governo registrado para o produto na CMED (considerando ICMS em 17%) de R\$ 151,96 (85).

Não foram encontrados valores praticados de compra de riociguat por órgãos públicos no Banco de Preços em Saúde ou nas bases de compras públicas disponíveis, assim estes não foram considerados nesta análise (138).

**Tabela 41. Preço proposto de riociguat**

<b>Produto</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Preço lista (PMVG 17%)</b>	<b>Preço proposto (ICMS 17%)</b>
<b>Adempas (riociguat)</b>	Comprimidos revestidos de 0,5mg, 1,0mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg	R\$ 151,96 por comprimido	R\$ 85,80 por comprimido

Conforme já mencionado no item 1.4, riociguat 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, correspondendo assim a um custo diário de R\$ 257,40.

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 (68). 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.

Os custos referentes aos cuidados de suporte foram estimados com base no valor ponderado médio de compra para o item durante 2019 (01/jan/2019 a 31/dez/2019) (138).

A Tabela 42 expõe as posologias e custos das terapias utilizadas nos melhores cuidados de suporte.

**Tabela 42. Uso de recursos de cuidado de suporte**

<b>Tratamento concomitante</b>	<b>Porcentagem de uso</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Custo (138)</b>
<b>Oxigênio (em CF I/II ou CF III)</b>	26%	1,36m <sup>3</sup> /dia	R\$ 47,83/m <sup>3</sup>
<b>Oxigênio (em CF IV)</b>	26%	2,122m <sup>3</sup> /dia	R\$ 47,83/m <sup>3</sup>
<b>Varfarina</b>	63%	5mg/dia	R\$ 0,11/5mg
<b>Furosemida</b>	59%	40mg/dia	R\$ 0,03/40mg
<b>Digoxina</b>	2%	0,125mg/dia	R\$ 0,07/0,125mg

CF = classificação funcional

#### **5.01.h Limiar de custo-efetividade**

Devido à ausência de um limiar formal de custo-efetividade no SUS um limite de 3 PIB per capita conforme recomendação da OMS de 2012 foi considerado (139, 140). Entretanto, devido ao fato de HPTEC ser uma doença rara, este limiar não foi considerado razoável, já que doenças do tipo costumam ter drogas órfãs que acarretam grande impacto econômico. Tal fenômeno se dá pela ausência de opções de tratamento para doenças raras, levando a comparações econômicas com cuidados de suporte.

Um estudo brasileiro avaliou os valores de RCEI de tecnologias submetidas à avaliação pela CONITEC no período de 2016 a 2020. Neste período não foi encontrado um limiar claro de custo-efetividade adotado pela instituição, com recomendações positivas da CONITEC sendo vistas para tecnologias com resultados de RCEI até R\$ 2.516.286/QALY (141).

Assim, um limiar fixo não foi adotado, sendo feita em seu lugar uma análise de probabilidade de custo-efetividade por limiar adotado.



## **Seção 5.02 Análises de sensibilidade**

Modelos econômicos possuem incertezas inerentes ao seu uso, assim como os parâmetros neles utilizados. Para avaliar o impacto das incertezas do modelo e dos parâmetros adotados sobre os resultados análises de sensibilidade foram utilizadas.

Uma análise determinística foi feita através do teste do impacto de cada parâmetro individualmente, testando ambos os valores mínimo e máximo do intervalo de confiança do parâmetro.

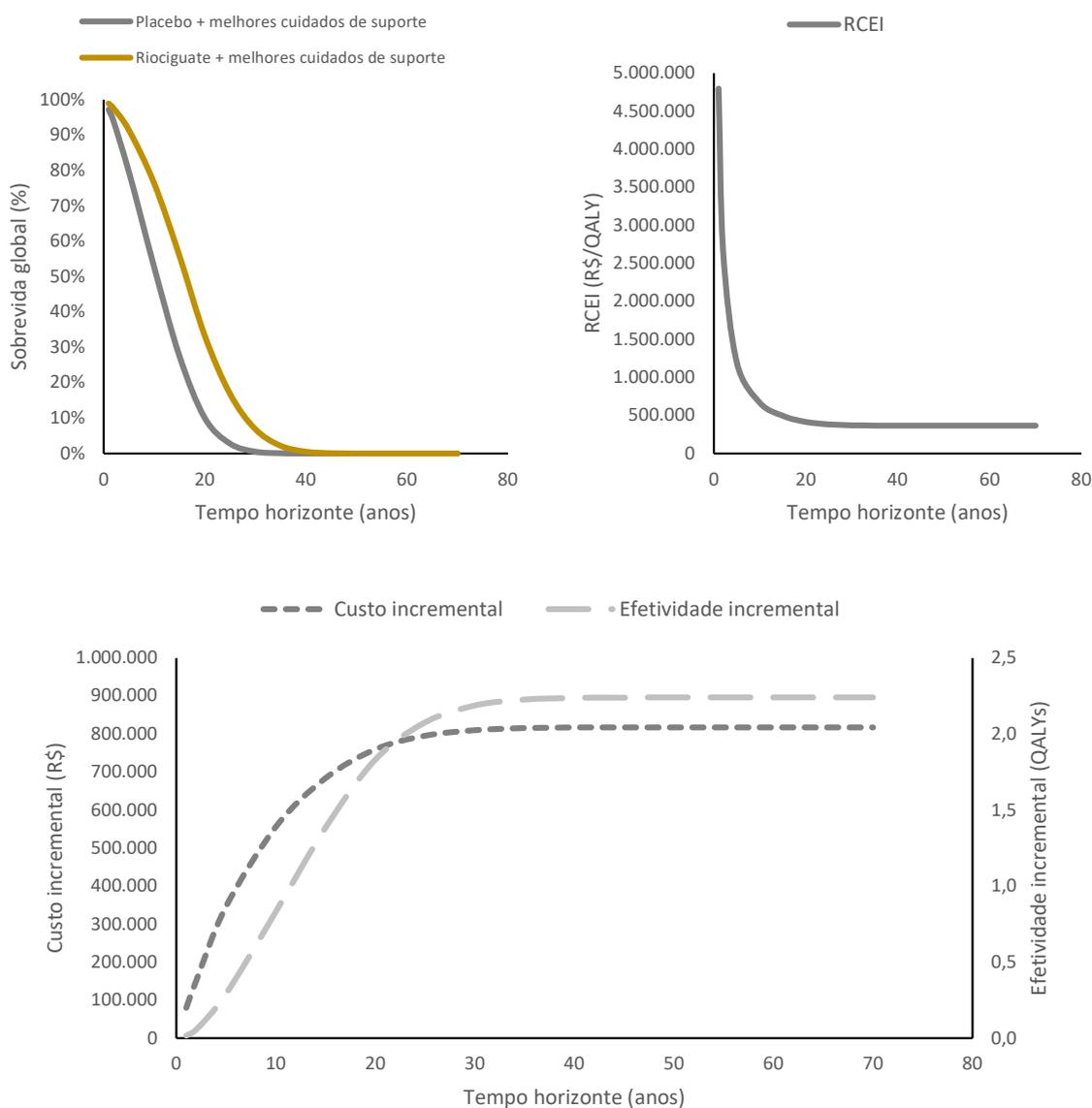
Uma análise probabilística foi feita através de uma simulação de Monte Carlo com 1.000 iterações, onde todos os parâmetros foram variados simultaneamente de modo estocástico. Para cada parâmetro foi assumida uma distribuição de seus valores conforme recomendações publicadas por Briggs e colegas (142) segundo a seguinte lógica:

- Parâmetros de custo foram assumidos com distribuição gama;
- Parâmetros binomiais e de utilidade foram assumidos com distribuição beta;
- Parâmetros demográficos foram assumidos com distribuição normal;
- Parâmetros de risco relativo foram assumidos com distribuição lognormal.

## **Seção 5.03 Resultados**

A análise de estresse do tempo horizonte demonstrou que apenas 5% dos pacientes da coorte estão vivos após 20 a 30 anos, em uso de placebo + melhores cuidados de suporte e riociguate + melhores cuidados de suporte, respectivamente. A partir de 40 anos de tempo horizonte menos de 1% da coorte original está viva. Similarmente, os resultados de custo e efetividade incrementais (e por consequência o RCEI) estabilizam após 30 anos devido a pequena quantidade de pacientes ainda vivos para levar a custos e/ou anos de qualidade de vida (Figura 21).

Deste modo, um tempo horizonte de 40 anos foi adotado para estimativa dos resultados, tempo o qual inclui o tempo de vida dos pacientes de ambas as coortes e de resultados incrementais equivalentes a horizontes menores, não tendo assim o tempo adicional efeito deletério sobre a análise.



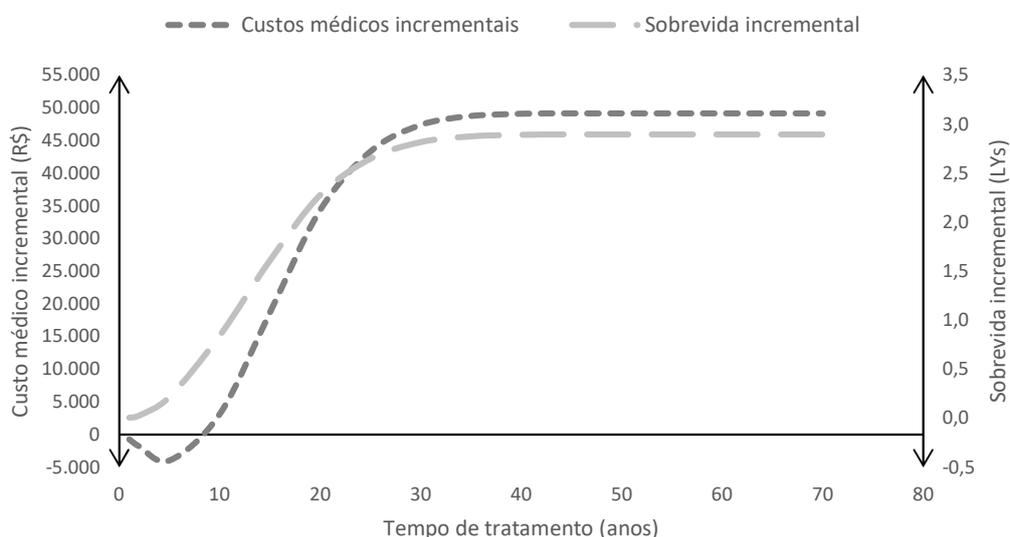
**Figura 21. Análise de estresse do tempo horizonte**

Em 40 anos de tempo horizonte o uso de riociguatate + melhores cuidados de suporte resultou em um total de 11,0 anos de vida (LYs) e 7,1 anos de vida ajustados à qualidade (QALYs). O uso de placebo + melhores cuidados de suporte, por sua parte, resultou em 8,1 LYs e 4,8 QALYs no mesmo período. A mediana de sobrevivida global dos pacientes foi de 203 meses (17 anos) e 126 meses (10,5 anos) com e sem uso de riociguatate, respectivamente. Caso o potencial de melhora clínica a longo prazo demonstrado com uso de riociguatate fosse levado em consideração seria esperado um



ganho clínico ainda maior que o aumento de 70 meses na mediana de sobrevida dos pacientes aqui estimado.

O uso de riociguatate levou a um aumento de R\$ 767.893 nos custos de tratamento dos pacientes em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte. Um potencial aumento de R\$ 49.099 em custos médicos também foi estimado, porém este pode se dar pela maior sobrevida dos pacientes. Este argumento é suportado pela análise de custos médicos incrementais por tempo, a qual mostra que inicialmente riociguatate pode levar a uma diminuição nos custos médicos e estes custos aumentam juntamente com o incremento em anos de vida (Figura 22).



**Figura 22. Análise de custos médicos incrementais e anos de vida incrementais por tempo**

Assim, a RCEI de riociguatate foi estimada em R\$ 282.540/LY ou R\$ 365.127/QALY em 40 anos. Os resultados em 40 anos de ambos os braços do estudo estão expostos na Tabela 43.

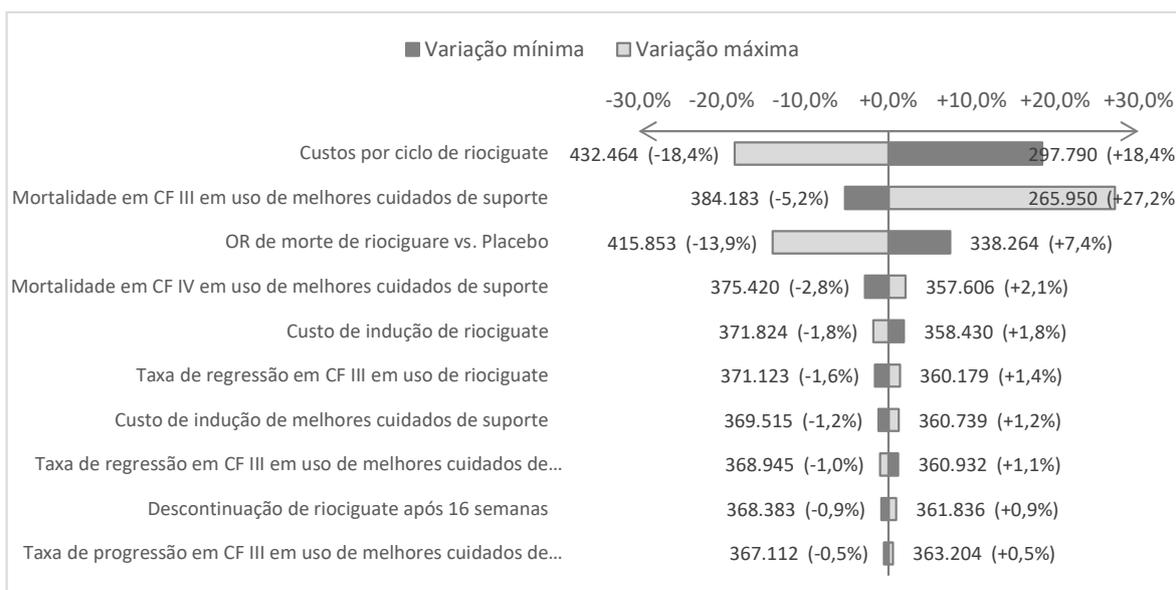
**Tabela 43. Resultados de custo-efetividade por comparador**

Resultado	Placebo + melhores cuidados de suporte	Riociguatate + melhores cuidados de suporte	Incremental
<b>Anos de vida (LY)</b>	8,12	11,01	2,89



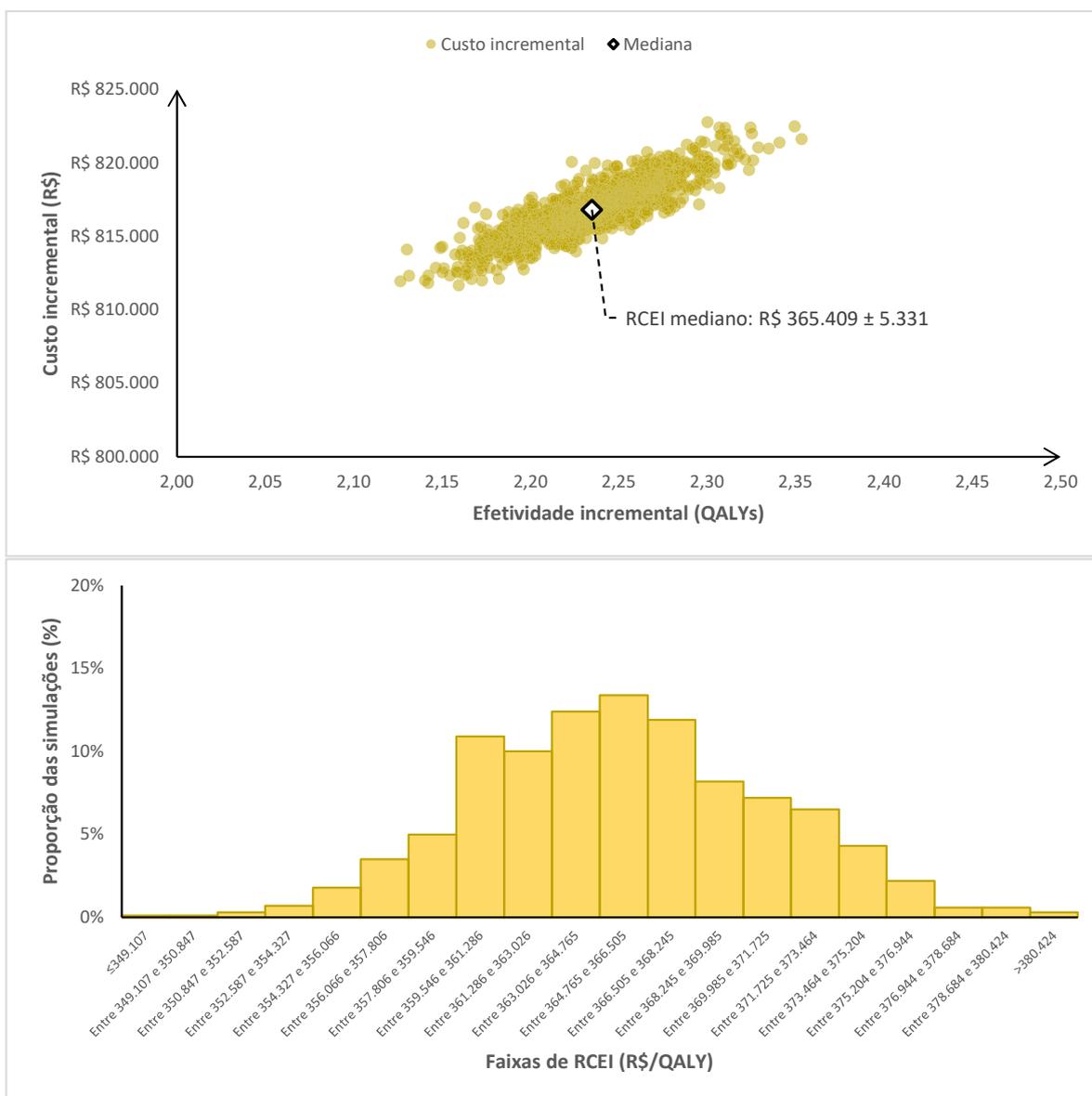
<b>Anos de vida ajustados à qualidade (QALY)</b>	4,82	7,06	2,24
<b>Custos diretos (R\$)</b>	226.908	1.043.901	816.993
<b>Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)</b>			R\$ 282.540/LY R\$ 365.127/QALY

Análises de sensibilidade empregadas para avaliar as incertezas do modelo demonstraram que os principais fatores de incerteza no resultado de RCEI por QALY foram relacionados ao custo de riociguate, mortalidade e taxas de progressão de pacientes por ciclo (Figura 23).



**Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de custo-efetividade**

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística demonstraram que mesmo com as incertezas adicionadas pelos parâmetros individuais os resultados do modelo não demonstram alta variabilidade. Segundo a análise o RCEI mediano dentre as simulações foi de R\$ 365.409/QALY (IC95%: 355.747 a 375.761). A Figura 24 mostra a distribuição dos resultados das interações.



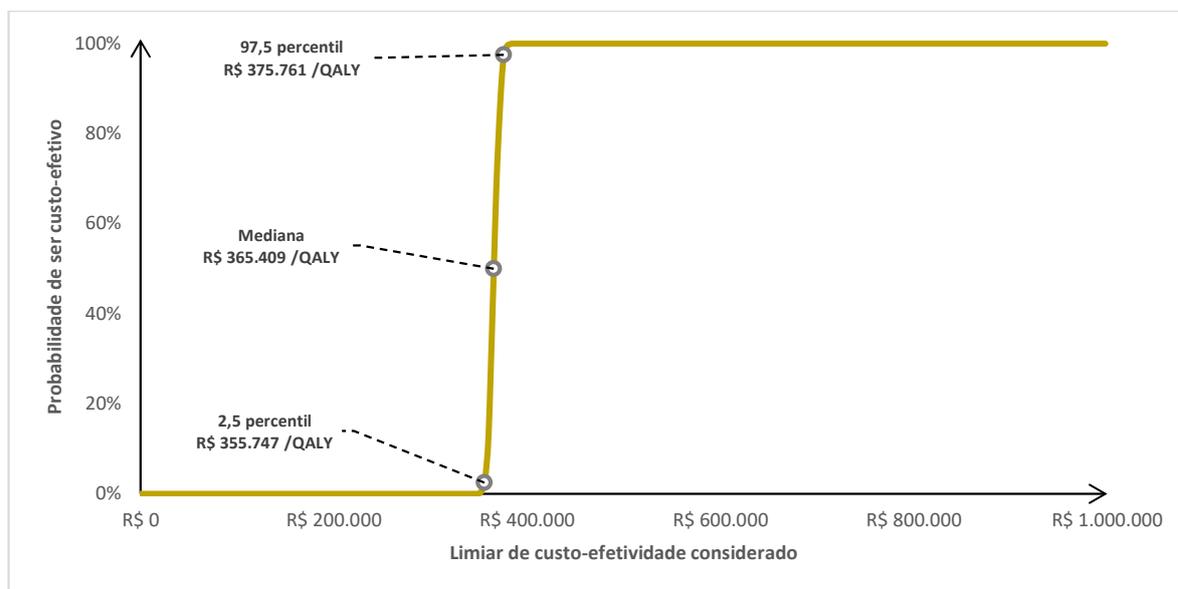
**Figura 24. Resultados estocásticos de custo-efetividade**

O resultado base do modelo (R\$ 365.127/QALY) se encontrou dentro do intervalo de confiança dos resultados probabilísticos (355.747 a 375.761) e, portanto, não está em desacordo com as análises de sensibilidade.

Analisando-se a probabilidade das simulações probabilísticas serem custo-efetivas por limiar de custo-efetividade encontramos que o uso de riociguat combinado aos atuais melhores



cuidados de suporte tem potencialmente 50% de chance de ser custo-efetivo a R\$ 365.409/QALY, chegando a 97,5% a R\$ 375.761/QALY e 100% a R\$ 382.163/QALY (Figura 25).



**Figura 25. Probabilidade de ser custo-efetivo por limiar considerado**

#### **Seção 5.04 Considerações finais**

O estudo de custo-efetividade feito mostrou que o uso de riociguat adicionado aos atuais melhores cuidados de suporte tem potencial de promover ganho de sobrevida e qualidade de vida aos pacientes, demonstrados pelo incremento de 2,89 LYs e 2,24 QALYs, respectivamente, em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte. O uso de riociguat também foi responsável por um aumento de 70 meses de sobrevida global mediana em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte.

O ganho clínico proporcionado por riociguat é acompanhado de um aumento de R\$ 797.623 em 40 anos nos custos de tratamento dos pacientes, sendo 93% deste valor relativo ao custo de aquisição de riociguat e 7% relativo a custos médicos derivados da maior sobrevida geral dos pacientes.

Assim, riociguat + melhores cuidados de suporte demonstrou um potencial RCEI de R\$ 365.127/QALY (IC95% 355.747; 375.761). A baixa variabilidade relativa ao valor do RCEI



calculada através de simulações probabilísticas de Monte Carlo demonstra que o uso de riociguate + melhores cuidados de suporte tem 97,5% de chance de ser custo-efetivo a um valor de R\$ 376.000/QALY, pouco superior ao resultado de base.



## 6. Análise de impacto orçamentário

### Seção 6.01 Metodologia

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 (143) e a diretriz da ISPOR (144). De acordo a Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário (143), os ajustes para a inflação e para taxa de descontos não são recomendados, e por isso, não foram utilizados na análise de impacto orçamentário.

A análise avaliou um período de cinco anos compreendendo de 2022 a 2026.

#### 6.01.a População elegível

Foram considerados pacientes adultos, de ambos os sexos, com Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar. A população brasileira por ano foi baseada na projeção da população brasileira reportada pelo IBGE em 2018 (145).

Conforme anteriormente mencionado, o desenvolvimento da HPTEC está relacionado a uma seqüela do tromboembolismo pulmonar, por isso para estimar o número de casos de HPTEC foi estimado o número de pacientes que sobrevivem à embolia pulmonar aguda. Assim, inicialmente foi estimado o número de novos pacientes com embolia pulmonar (EP), condição com incidência de 0,05% de acordo com a Diretriz de Embolia Pulmonar de 2004 (146). Embora existam publicações com valores mais atuais de incidência para embolia pulmonar não foram encontradas estimativas mais atuais para o Brasil. Assim, a incidência reportada pela Diretriz de Embolia Pulmonar de 2004 (146) foi adotada como cenário base e a incidência reportada em 2011 nos EUA (64) como cenário de sensibilidade.

Posteriormente, com base em dados de mortalidade hospitalar no SUS devido a embolia pulmonar durante 2019 a probabilidade de um paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar no Brasil foi estimado em 82,8% (IC95%: 79,0 a 86,3%) (147). Após um evento de embolia



pulmonar, Ende-Verhaar et al. (148) estimaram que 3,2% (IC95%: 2,0 a 4,4%) dos pacientes sobreviventes desenvolvem HPTEC.

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 (149) 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 (150) 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 riociguate (Tabela 44).

O processo de estimativa da população com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente é mostrado na Figura 26.

Para a análise de impacto orçamentário não foi considerada a demanda por judicialização.

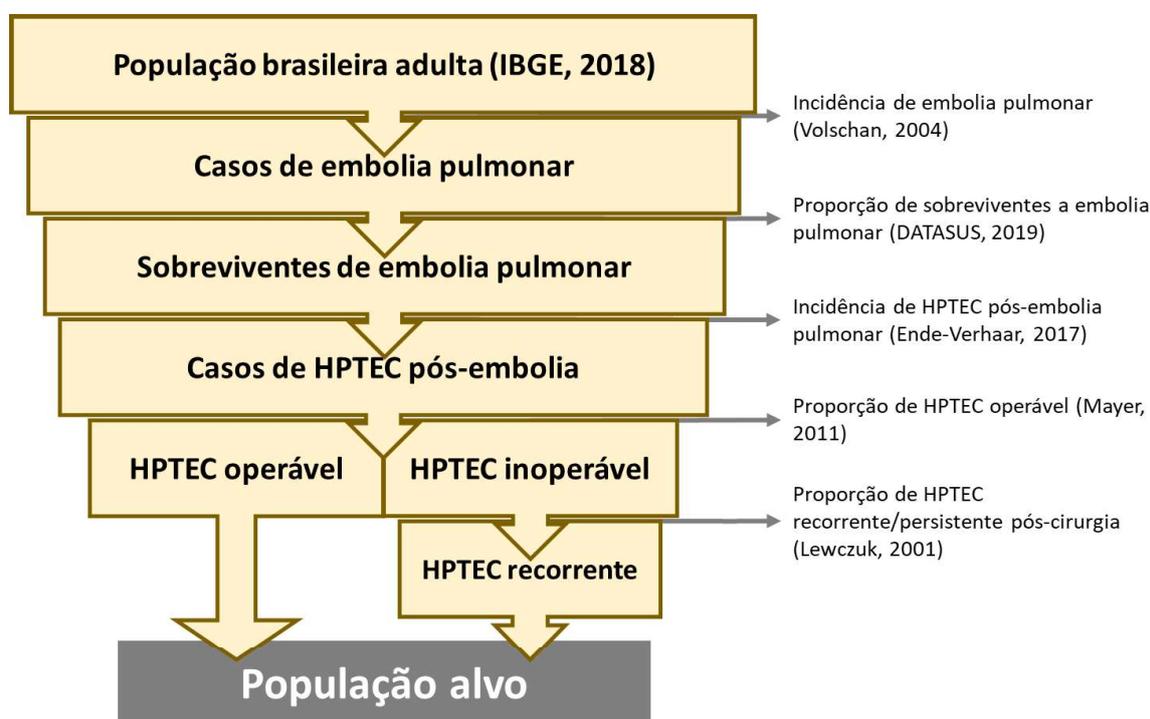


Figura 26. Fluxograma para cálculo de novos pacientes/ano com HPTEC inoperável e/ou recorrente



Tabela 44. Cálculo de população elegível por ano

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026
<b>População brasileira adulta (151)</b>	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704
<b>Incidência de embolia pulmonar (146)</b>	0,05%				
<b>Sobrevivência a embolia pulmonar (147)</b>	82,9% (IC95%: 79,0 – 86,3)				
<b>Incidência de HPTEC (148)</b>	3,2% (IC95%: 2,0 – 4,4)				
<b>Proporção de pacientes inoperáveis (149)</b>	37,1%				
<b>Proporção de pacientes recorrentes/persistentes após cirurgia (3)</b>	35%				
<b>Pacientes inoperáveis estimados</b>	795	804	812	819	826
<b>Pacientes recorrentes/persistentes estimados</b>	472	477	482	486	490
<b>Total de pacientes estimados</b>	<b>1.267</b>	<b>1.281</b>	<b>1.293</b>	<b>1.305</b>	<b>1.317</b>

Como o acesso ao diagnóstico não é amplo na população brasileira foi considerada a avaliação de uma especialista estimando que o diagnóstico do HPTEC seja realizado corretamente em cerca de 50% dos pacientes. Assumiu-se que este percentual seria progressivamente aumentado pós-incorporação a uma taxa de 5% ao ano, considerando que a disponibilidade de um tratamento 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 (Tabela 45).



**Tabela 45. Taxa de diagnóstico adotada e população elegível**

	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Taxa de diagnóstico*</b>	50,0%	52,5%	55,1%	57,9%	60,8%
<b>População elegível</b>	634	672	713	755	800

\* Taxa de 50% de diagnóstico assumida para o primeiro ano, com crescimento anual de 5% após introdução de tratamento específico

Além disso, de acordo com um estudo realizado em 2015 pela Interfarma a respeito de medicamentos para o tratamento de doenças raras (152), 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 assumida uma taxa progressiva de difusão da droga no mercado, iniciando em 40%, com um aumento anual de 10%.

Devido à ausência de dados quantitativos publicados para suportar as taxas de diagnóstico e adoção estas foram consideradas como fatores de sensibilidade no modelo.

O impacto orçamentário foi estimado pela diferença de custos entre dois cenários, considerando a definição de população elegível determinada acima:

- Cenário atual: pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia possuem apenas melhores cuidados de suporte como opção terapêutica;
- Cenário proposto: pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia possuem como opções de tratamento o uso de melhores cuidados de suporte acrescido ou não de riociguat.



Tabela 46. Cenários atual e proposto do impacto orçamentário

<b>Cenário atual</b>					
<b>Tratamento</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
<b>Pacientes em uso de Riociguate + melhores cuidados de suporte</b>	0	0	0	0	0
<b>Pacientes em uso de Placebo + melhores cuidados de suporte</b>	634	672	713	755	800
<b>Cenário proposto</b>					
<b>Tratamento</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
<b>Pacientes em uso de Riociguate + melhores cuidados de suporte</b>	253	296	345	402	469
<b>Pacientes em uso de Placebo + melhores cuidados de suporte</b>	380	376	368	353	332

#### **6.01.b Probabilidades de transição**

As probabilidades de transição entre as classes funcionais (CF) foram baseadas nas extrapolações paramétricas feitas com base nos dados dos estudos CHEST-1 (42) e CHEST-2 (101), conforme explicado no item 5.2.8.3. A probabilidade de progressão de CF em um ano (365 dias) foi estimada com base nas extrapolações e adotadas como a transição anual destas. De modo semelhante ao feito no modelo de custo-efetividade não foi considerada a possibilidade de regressão de CF em longo prazo para pacientes em tratamento com melhores cuidados de suporte isolado ou combinado a riociguate, sendo assim só consideradas as taxas de progressão e morte.

Taxas de mortalidade anuais de pacientes em uso de melhores cuidados de suporte foram estimados com base na sobrevida global de pacientes reportada por Gall et al. (125). O risco de morte foi assumido constante ao longo do tempo. A taxa de mortalidade de pacientes em uso de riociguate foi estimada com base na razão de risco de morte em três anos entre pacientes dos estudos CHEST-2 (101) e Gall et al. (125), conforme explicado no item 5.2.8.5.



A transição de CF e/ou morte foi assumida apenas anualmente, sendo então que cada paciente se mantivesse por um ano completo no mesmo estado de saúde.

Não foram aplicados ajustes de mortalidade por idade com base na mortalidade geral da população brasileira (127), já que devido ao diagnóstico anual de novos pacientes a idade média da coorte analisada não deve ser alterada significativamente.

Todas as probabilidades de transição adotadas estão expostas na Tabela 47.

**Tabela 47. Probabilidades de transição anual adotadas**

<b>Taxa anual (%)</b>	<b>Placebo + Melhores cuidados de suporte</b>	<b>Riociguatate + Melhores cuidados de suporte</b>
<b>Progressão de CF I/II para CF III</b>	42,6%	21,4%
<b>Regressão de CF III para CF I/II</b>	0,0%*	0,0%*
<b>Progressão de CF III para CF IV</b>	14,7%	6,5%
<b>Regressão de CF IV para CF III</b>	0,0%*	0,0%*
<b>Morte em CF I/II</b>	2,6%	1,0%
<b>Morte em CF III</b>	6,0%	2,4%
<b>Morte CF IV</b>	14,5%	6,1%

\* foi assumido que não há melhora clínica a longo prazo com qualquer dos comparadores, de modo a evitar viés devido a ausência de dados de longo prazo de regressão pacientes em uso somente de melhores usos de suporte

#### **6.01.c Custos**

Custos com medicamentos e manejo de eventos adversos relacionados ao tratamento foram adotados no modelo. Adicionalmente, custos com consultas médicas relacionadas ao período inicial de titulação para os pacientes em tratamento com riociguatate foram também considerados, uma vez que durante este período os pacientes estão sujeitos a um monitoramento mais frequente.

Os custos utilizados, descritos na sessão 5.2.8.7, são expostos na Tabela 48.



**Tabela 48. Custos de tratamento e manejo adotados na análise de impacto orçamentário**

<b>Recurso</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>Referência</b>
<b>Riociguate</b>	85,80/comprimido	Proposta Bayer
<b>Oxigênio</b>	43,83/m <sup>3</sup>	BPS, 2020 (138)
<b>Varfarina</b>	0,11/5mg	BPS, 2020 (138)
<b>Furosemida</b>	0,03/40mg	BPS, 2020 (138)
<b>Digoxina</b>	0,07/0,125mg	BPS, 2020 (138)
<b>Consulta médica</b>	10,00/consulta	SIGTAP, 2020 (134)
<b>Cuidado domiciliar</b>	18,29/atendimento	SIGTAP, 2020 (134)
<b>Hospitalização por hipertensão pulmonar arterial</b>	4.814,72/internação	DATASUS, 2020 (135)

Com base nos custos unitários e uso de recursos (exposto no item 5.01.g) o custo anual por CF foi calculado, conforme mostrado na Tabela 49.

**Tabela 49. Custos anuais por classe funcional**

<b>Estado de saúde</b>	<b>Custo anual (R\$)</b>
<b>CF I/II</b>	5.219,40
<b>CF III</b>	66.908,80
<b>CF IV</b>	44.499,06

CF: classe funcional

Seguindo a metodologia utilizada na análise de custo-efetividade não foram adotadas probabilidades de eventos adversos após 16 semanas, sendo consideradas apenas as probabilidades de eventos em 16 semanas. Os custos derivados destes eventos foram aplicados a cada ano de tratamento.

A Tabela 50 mostra as probabilidades e custos de eventos adversos adotados no modelo.



**Tabela 50. Frequências anuais e custos de eventos adversos**

<b>Evento adverso</b>	<b>Frequência em Riociguate + melhores cuidados de suporte</b>	<b>Frequência em Placebo + melhores cuidados de suporte</b>	<b>Custo de manejo (por evento)</b>
<b>Parada cardíaca</b>	0,00%	2,27%	R\$ 3.874,25
<b>Insuficiência ventricular direita</b>	3,47%	3,41%	R\$ 1.756,27
<b>Síncope</b>	2,31%	3,41%	R\$ 968,46
<b>Hipotensão</b>	9,00%	3,00%	R\$ 711,80
<b>Hemoptise</b>	1,73%	0,00%	R\$ 968,46
<b>Anemia</b>	0,00%	0,00%	R\$ 711,10
<b>Fibrilação atrial</b>	0,58%	0,00%	R\$ 4.340,69
<b>Vibração atrial</b>	0,58%	1,14%	R\$ 4.340,69
<b>Insuficiência cardíaca</b>	0,58%	0,00%	R\$ 1.756,27
<b>Hemorragia gastrointestinal</b>	0,00%	0,00%	R\$ 817,23
<b>Pneumonia</b>	0,58%	0,00%	R\$ 1.058,98
<b>Cateterização cardíaca</b>	0,00%	0,00%	R\$ 632,94
<b>Hipertensão pulmonar</b>	1,16%	0,00%	R\$ 4.814,72
<b>Hipertensão arterial pulmonar</b>	0,00%	0,00%	R\$ 4.814,72

### **Seção 6.02 Limitações**

Pelo caráter de doença rara existem diversas incertezas relativas à epidemiologia de HPTEC. Como anteriormente mencionado, a diretriz de embolia pulmonar de 2004 estima uma incidência embolia pulmonar de 50,0/100.000 habitantes na população brasileira (146), entretanto estudos internacionais como de Wiener et al. em 2011 reportam aumento expressivo no número de diagnósticos de embolia pulmonar, passando de 62,1 a 112,3/100.000 habitantes entre 1998 e 2006



nos EUA (64). Tal fenômeno, que o autor sugere que pode indicar diagnósticos excessivos e desnecessários, não foi, entretanto, reportado no Brasil.

Adicionalmente, outras incertezas, como referentes à incidência de HPTEC pós-cirurgia, foram identificadas. Uma meta-análise publicada em 2017 demonstrou que a incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda foi de 0,56% podendo chegar a 3,2% na população que sobreviveu ao evento de embolia pulmonar (148). Entretanto, outra análise publicada reportou que incidência de HPTEC é incerta, podendo variar de 0,1% a 9,1% em pacientes que sobreviveram a um episódio de embolia pulmonar (153). A referência que reportou incidência de HPTEC de 9,1%, foi considerada superestimada pelos autores e descartado da própria análise.

A literatura científica indica que até um quarto dos pacientes com HPTEC não possui histórico de embolia pulmonar prévia (17). Entretanto, devido à dificuldade de diagnóstico desses pacientes e escassez de dados foram considerados para o cálculo de população elegível apenas pacientes com histórico de embolia pulmonar, conforme sugerido em relatório pela CONITEC (63).

Por fim, embora o acesso de pacientes a diagnóstico e tratamento seja um fator de grande impacto sobre a população efetivamente tratada esta é uma variável de grande incerteza e com escassez de dados. Assim, procurando não superestimar a população elegível ao uso de riociguat foram assumidas taxas de diagnóstico e adoção da tecnologia com progressão anual. A real taxa de diagnóstico e adoção de riociguat, entretanto, são desconhecidas.

Para avaliar o grau de incerteza derivado das limitações mencionadas, análises de sensibilidade foram realizadas conforme metodologia exposta na sessão 5.2.8.9.

A Tabela 51 expõe os valores dos parâmetros de sensibilidade utilizados na análise de impacto orçamentário.

**Tabela 51. Principais parâmetros de sensibilidade para impacto orçamentário**

<b>Parâmetro</b>	<b>Valor base</b>	<b>Intervalo de confiança</b>
<b>Incidência de Embolia pulmonar aguda</b>	0,05%	0,05% a 0,11%
<b>% de Sobrevivência a EP aguda</b>	80,12%	80,12% a 92,00%
<b>Incidência de HPTEC</b>	3,21%	0,10% a 9,10%



<b>Taxa de HPTEC Inoperável</b>	37,10%	24,00% a 37,10%
<b>Taxa de HPTEC Recorrente/persistente após cirurgia</b>	35%	17% a 51%
<b>Participação de riociguate em 2022</b>	40%	32% a 48%
<b>Adoção anual de riociguate</b>	10%	8% a 12%
<b>Taxa de diagnóstico de HPTEC</b>	50%	40% a 60%
<b>Aumento anual do awareness e diagnóstico de HPTEC</b>	5%	4% a 6%
<b>OR de morte (riociguate x placebo)</b>	0,38	0,24 a 0,62
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF I/II para CF III em uso de placebo: Média</b>	6,16	5,55 a 6,78
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF I/II para CF III em uso de placebo: DP</b>	1,41	1,27 a 1,55
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF III para CF IV em uso de placebo: Média</b>	8,05	7,24 a 8,85
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF III para CF IV em uso de placebo: DP</b>	2,05	1,84 a 2,25
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF I/II para CF III em uso de riociguate: Média</b>	8,52	7,66 a 9,37
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF I/II para CF III em uso de riociguate: DP</b>	3,30	2,97 a 3,63
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF III para CF IV em uso de riociguate: Média</b>	12,11	10,90 a 13,32
<b>Parâmetro da distribuição log-normal de CF III para CF IV em uso de riociguate: DP</b>	4,11	3,69 a 4,52
<b>Sobrevida em 5 anos em CF I/II com melhores cuidados de suporte</b>	87,8%	79,0% a 96,6%



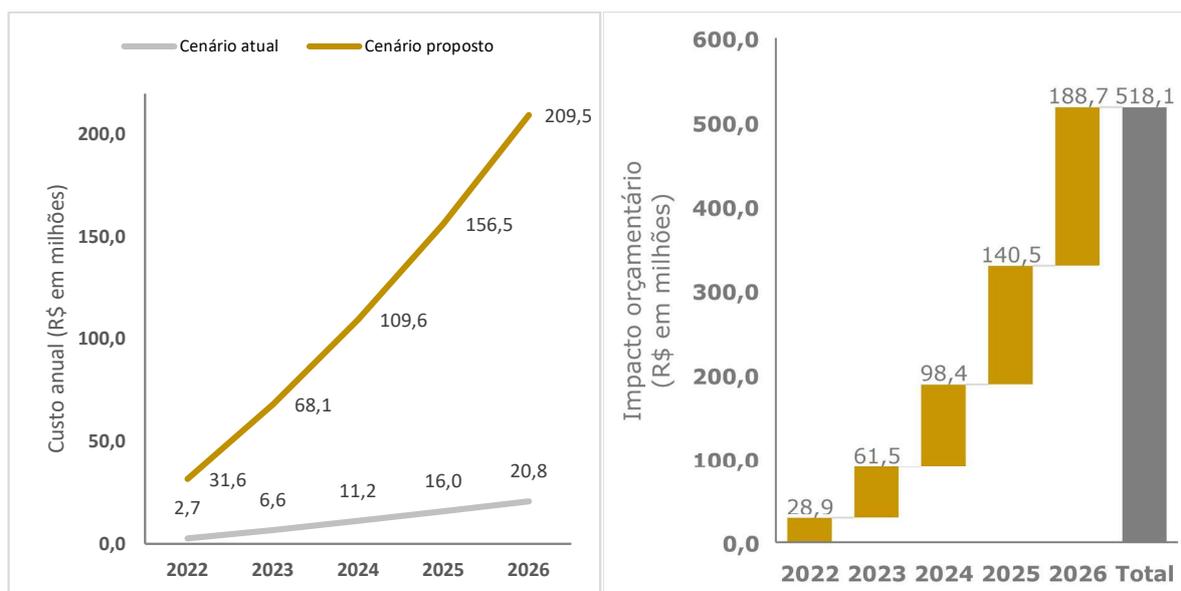
<b>Sobrevida em 5 anos em CF III com melhores cuidados de suporte</b>	73,5%	66,2% a 80,9%
<b>Sobrevida em 5 anos em CF IV com melhores cuidados de suporte</b>	45,6%	41,0% a 50,2%
<b>Preço de 1m<sup>3</sup> de oxigênio</b>	47,83	43,05 a 52,61
<b>Preço de 5mg de varfarina</b>	0,11	0,10 a 0,12
<b>Preço de 40mg de furosemida</b>	0,03	0,03 a 0,03
<b>Preço de 0,125mg de digoxina</b>	0,07	0,06 a 0,07
<b>Uso de oxigênio em CF I/II</b>	0,30	0,27 a 0,33
<b>Uso de oxigênio em CF III</b>	3,80	3,42 a 4,18
<b>Uso de oxigênio em CF IV</b>	2,53	2,28 a 2,79
<b>Custo de hospitalização por hipertensão arterial pulmonar</b>	4.814,72	4.333,25 a 5.296,19
<b>Nº de consultas médicas em CF I/II</b>	0,03	0,02 a 0,03
<b>Nº de consultas médicas em CF III</b>	1,84	1,65 a 2,02
<b>Nº de consultas médicas em CF IV</b>	0,37	0,33 a 0,41
<b>Nº de atendimentos domiciliares em CF I/II</b>	1,98	0,78 a 2,18
<b>Nº de atendimentos domiciliares em CF III</b>	9,54	8,59 a 10,49
<b>Nº de atendimentos domiciliares em CF IV</b>	2,85	2,56 a 3,13
<b>Nº de hospitalizações em CF I/II</b>	0,00	0,00 a 0,00
<b>Nº de hospitalizações em CF III</b>	0,08	0,08 a 0,09
<b>Nº de hospitalizações em CF IV</b>	0,05	0,04 a 0,05

### Seção 6.03 Resultados

O cenário atual de uso somente de melhores cuidados de suporte foi estimado em levar a um custo de R\$ 57.274.821 em cinco anos, ou R\$ 11.454.964 anuais em média. A inclusão de riociguat entre as opções de tratamento (cenário proposto) foi estimada em um custo de



R\$ 575.349.290 em cinco anos, ou R\$ 115.069.858 anuais em média. Assim, o impacto orçamentário estimado com a inclusão de riociguate foi de R\$ 518.074.469 em cinco anos, ou R\$ 103.614.894 anuais em média (Figura 27).



**Figura 27. Impacto orçamentário por ano da adoção de riociguate**

Como existem incertezas em relação a taxas de diagnóstico e adoção de riociguate após inclusão deste no SUS foram avaliados cenários para avaliar o impacto desses fatores.

Desconsiderando as taxas de diagnóstico e de adoção de riociguate (ou seja 100% de diagnóstico e de uso de riociguate em todos os anos) o impacto orçamentário em cinco anos chega a R\$ 1.938.806.909. Este cenário foi considerado improvável, já que não são todos os pacientes que terão acesso ao diagnóstico, devido a fatores como diferenças regionais no acesso a centros diagnósticos e/ou médicos experientes no diagnóstico de HPTEC e diagnóstico errôneo de pacientes com HPTEC devido a similaridade de sintomas com outras condições de hipertensão pulmonar. Ao mesmo tempo pacientes atualmente em uso de melhores cuidados de suporte em condições clínicas estáveis podem decidir por não trocar sua terapia.

Cenários apenas com taxa de diagnóstico ou apenas com taxa de adoção foram também estimadas, conforme mostrado na Tabela 52.

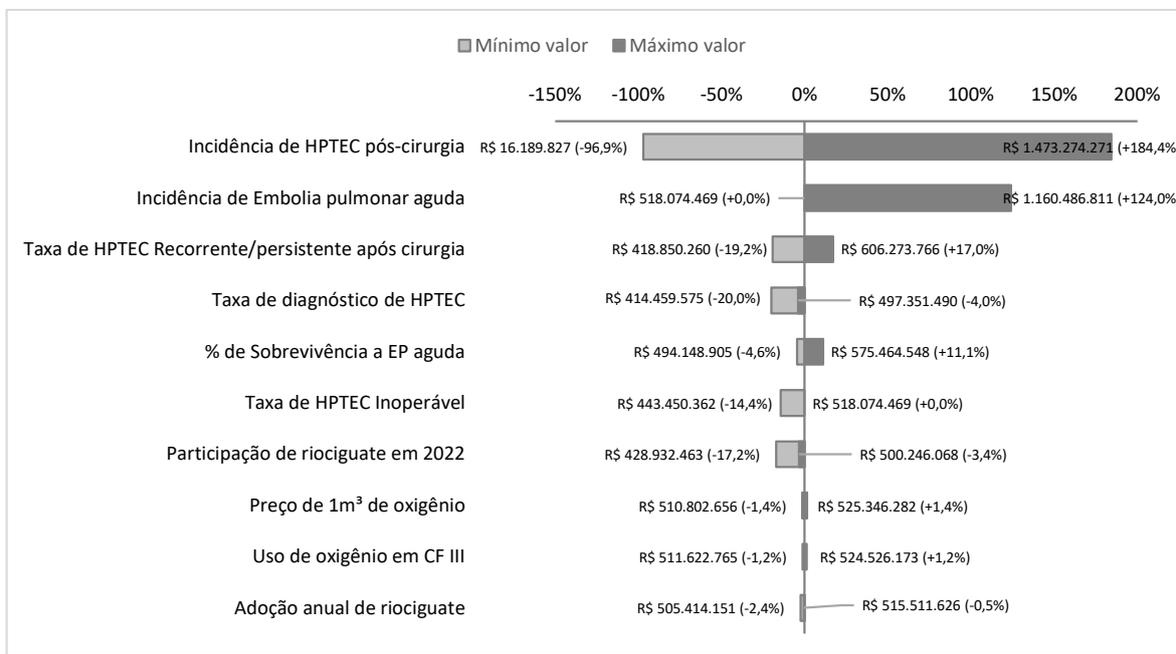


**Tabela 52. Resultados de impacto orçamentário por cenário de diagnóstico e adesão**

Cenário	Considerando taxas de diagnóstico e adoção	Apenas com taxa de diagnóstico	Apenas com taxa de adoção	Sem taxas de diagnóstico e adoção
<b>Impacto orçamentário em 5 anos</b>	R\$ 518.074.469	R\$ 1.037.648.372	R\$ 961.373.943	R\$ 1.938.806.909

A variação da incidência de HPTEC foi o parâmetro com maior impacto sobre os resultados de impacto orçamentário, variando este entre R\$ 16.189.827 a 0,1% de incidência e R\$ 1.473.274.271 a 9,1% de incidência. À exceção das incertezas em relação a incidência (de EP ou HPTEC), entretanto, os parâmetros não tiveram grande impacto sobre os resultados, com menos de 20% de desvio do resultado base.

Os resultados da análise de sensibilidade estão expostos na Figura 28.

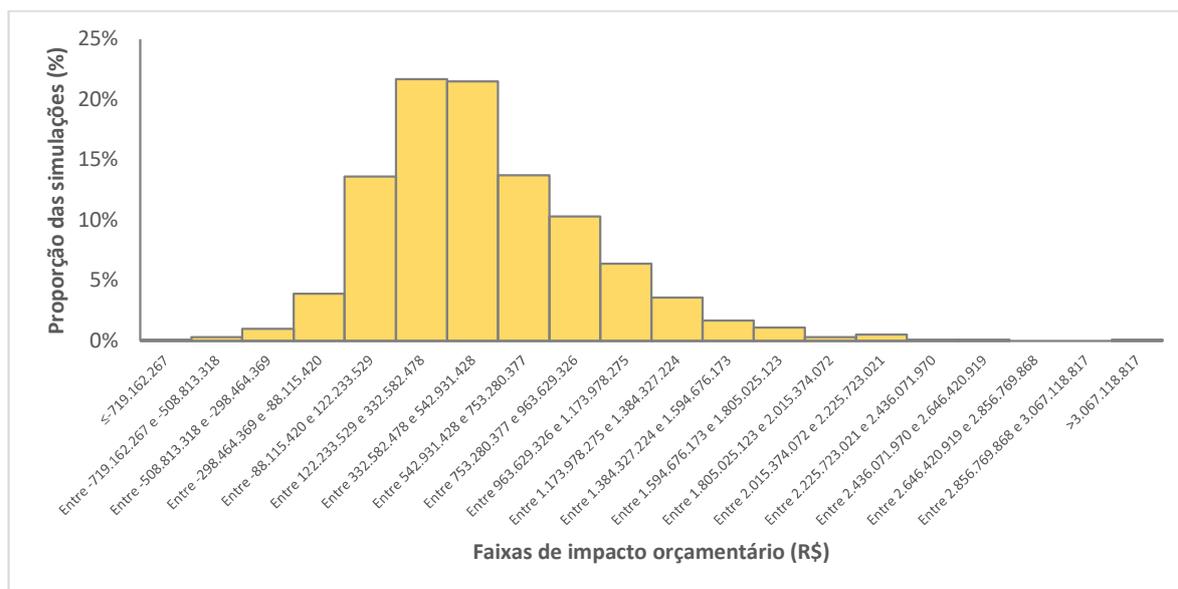


**Figura 28. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de impacto orçamentário**



Um impacto mediano de R\$ 433.651.939 (IC95%: -226.749.713; 1.499.847.511) em cinco anos foi estimado via análise probabilística. Assim, a análise probabilística sugere haver uma chance de apenas 12% do impacto orçamentário em cinco anos chegar a R\$ 1 bilhão.

Os resultados das simulações são mostrados na Figura 29.



**Figura 29. Distribuição das simulações probabilísticas de impacto orçamentário**



## 7. Conclusões

Nos estudos clínicos CHEST-1 e CHEST-2 riociguate contribuiu para o aumento da proporção de pacientes nas classes I ou II. Tais resultados foram observados tanto em curto (16 semanas) quanto em longo prazo (até 48 semanas), e em longo prazo nos estudos observacionais que avaliaram seguimentos ainda maiores. A melhora dos resultados da classe funcional da OMS foi obtida em pacientes previamente tratados com classes de anti-hipertensivos pulmonares, em pacientes virgens de tratamento e, de maneira especial, em pacientes que substituíram sildenafil por riociguate. A progressão nas classes funcionais tem impacto positivo direto na saúde física e psíquica dos pacientes, proporcionando maior autonomia e qualidade de vida, além da possibilidade de reincorporação ao trabalho com consequente redução dos gastos públicos, além de trazer de volta a capacidade produtiva do paciente como cidadão.

O atual PCDT de tratamento para hipertensão arterial pulmonar (HAP) é destinado ao tratamento apenas do Grupo 1 da Classificação e, portanto, não contempla tratamentos medicamentosos pelo SUS para HPTEC no SUS. Este diagnóstico, inclusive, é usado como critério de exclusão no uso de tratamentos medicamentosos no PCDT vigente. Esta é uma necessidade atualmente não atendida pelo sistema público brasileiro, o que é reiterado pelos pacientes ao afirmarem que o acesso é a principal barreira enfrentada para as pessoas que recebem o diagnóstico e não têm indicação de cirurgia.

Atualmente, pacientes com HPTEC inoperável ou com recorrência/persistência se encontram desassistidos no que se refere ao tratamento da doença ou alternativas para a falta de acesso ao tratamento. Esta condição pode levar ao agravamento da condição ou à procura por demanda judicial, que é inapropriada como acesso ao tratamento por levar a inequidade no acesso e maiores gastos públicos.

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento de HAP não apresentam indicação em bula e possuem baixo nível de evidência para HPTEC, apenas com estudos observacionais de baixa amostragem ou com resultados que não atenderam os desfechos de eficácia propostos em seus estudos pivotais. Com isso, o primeiro medicamento que apresentou eficácia e segurança demonstradas no tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia através de



resultados positivos em estudo clínico randomizado, foi o riociguate. Ratifica-se a importância e a necessidade de garantir o cuidado e o acesso efetivo a tratamento aos pacientes com HPTEC considerados inoperáveis ou com HPTEC persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar e, diante dos dados e análises expostas neste parecer técnico-científico, evidencia-se a viabilidade da incorporação de riociguate, sendo esta imprescindível para efetivação da atenção à saúde desta população que atualmente está desassistida e sofrendo sérias debilitações, além do risco iminente de morte em até três anos, se não tratados adequadamente.

O uso de riociguate + melhores cuidados de suporte para HPTEC foi estimado em análise de custo-efetividade resultando em um ganho de 2,89 anos de vida (LY) e 2,24 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.127/QALY incremental poder levar a um ganho de 2,89 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.409/QALY incremental (IC95%: 355.747 a 375.761). O uso de riociguate também tem o potencial de levar a um aumento de 70 meses na mediana de sobrevida global dos pacientes em relação ao tratamento somente com melhores cuidados de suporte. Estes resultados demonstram que riociguate pode levar a um significativo ganho clínico aos pacientes com HPTEC inoperável ou com recorrência/persistência em relação aos tratamentos atualmente em uso.

A inclusão de riociguate no SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode levar a um impacto orçamentário de R\$ 518.074.469 em cinco anos (IC95%: -226.749.713; 1.499.847.511) ou R\$ 103.614.894 ao ano em média.

A incidência de HPTEC em pacientes pós-embolia pulmonar é o fator de maior incerteza na avaliação do impacto orçamentário da incorporação de riociguate, podendo levar o impacto em cinco anos de R\$ 16.189.827 a R\$ 1.473.274.271. A grande variação de impacto estimado reflete a grande incerteza relacionada à incerteza de HPTEC (entre 0,1% e 9,1%). Esta variável é também responsável pelo amplo intervalo de confiança do resultado probabilístico. Fora esta variável o modelo demonstra robustez e limitada incerteza.

Assim, com base nos dados expostos e com o compromisso de sempre lutar pela melhoria do sistema de saúde para pacientes com doenças raras graves e limitantes, concluímos que o uso de riociguate no tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente traz benefício clínico em relação ao impacto sobre a classe funcional da OMS, DTC6, qualidade de vida, hemodinâmica pulmonar, frequência cardíaca dos pacientes e potencialmente sobrevida global. Somado às condições econômicas do medicamento, que podem levar a um impacto estimado aos cofres públicos



de R\$ 104 milhões anuais, concluímos que riociguat é uma alternativa custo-efetiva para oferecer maior qualidade de vida aos pacientes com condição tão debilitante.



## Referências bibliográficas

1. Brasil. DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS. In: Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade, editor. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 1975;17(4):259-70.
3. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):272-82.
4. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13.
5. Beltrán-Gámez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. De la tromboembolia pulmonar aguda a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: implicaciones en la patobiología y fisiopatología. *Archivos de cardiología de México*. 2017;87(1):26-34.
6. Bayer S.A. Adempas (riociguat) [Bula de medicamento] 2019 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351736661201341/>].
7. Brasil. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília: Alexandre Rocha Santos Padilha; 2014.
8. . !!! INVALID CITATION !!! (6).
9. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69-78.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2004;83.
11. dos Santos Fernandes CJC, Ota-Arakaki JS, Campos FTAF, de Amorim Correa R, Gazzana MB, Jardim CVP, et al. Brazilian Thoracic Society recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Bras Pneumol*. 2020;46(4):e20200204.
12. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza Ro, Humbert M. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1976-97.
13. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
14. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
15. 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.
16. Romano SE. Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar. *Pulmão RJ*. 2010;19(1-2):33-9



17. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
18. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2016;12(4):195-8.
19. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
20. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435-41.
21. 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.
22. 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;41(2):462-8.
23. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;52(5).
24. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
25. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603.
26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
27. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93(9):1152-8.
28. Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis. *Medscape Education* 2007 [Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/556058>].
29. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364(4):351-60.
30. 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.
31. (WHO) WHO. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2006 [Available from: <https://www.who.int/gard/en/>].
32. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
33. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
34. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126(3):349-56.
35. 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;17(4):647-52.



36. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. 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;161(2 Pt 1):487-92.
37. Chabot FS, Borgna M, Malvestio P, Polu J. 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.
38. Sitbon O, Gomberg-Maitland M, Granton J, Lewis MI, Mathai SC, Rainisio M, et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
39. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, 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):785-94.
40. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008;134(2):229-36.
41. Jaïs 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.
42. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England journal of medicine.* 2013;369(4):319-29.
43. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):330-40.
44. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(9):809-18.
45. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522-33.
46. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44.
47. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64.
48. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S201-6.
49. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1037-52.
50. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(12):628-33.
51. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2009;124(3):256-8.
52. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2011;127(4):303-8.
53. 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(10):1325-30.



54. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):598-605.
55. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1248-55.
56. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsü 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(3):281-8.
57. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Buller HR, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(5):e202-5.
58. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2006;85(5):253-62.
59. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130(1):172-5.
60. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, 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(6):970-5.
61. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. 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(3):294-9.
62. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
63. CONITEC. Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica. In: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. Brasília 2019.
64. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):831-7.
65. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
66. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):976-90.
67. England N. Clinical Commissioning Policy: Riociguat for pulmonary arterial hypertension - 16055/P 2017 [Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/ccp-riociguat-pulmonary-arterial-hypertension.pdf>].
68. Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Gabriel A, et al. 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.
69. Teixeira RHdOB, Filho MT, Filho OdF, Jatene FB. Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. *Pulmão RJ.* 2015;24(2):61-6
70. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, 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.
71. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119(3):818-23.



72. Halank M, Hoepfer MM, Ghofrani HA, Meyer FJ, Stähler G, Behr J, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med.* 2017;128:50-6.
73. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):263-71.
74. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 2020 [Available from: <http://www.datasus.gov.br>].
75. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão arterial pulmonar 2014 [Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>].
76. Cabrol S, Souza R, Jais X, Fadel E, Ali RH, Humbert M, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26(4):357-62.
77. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):483-9.
78. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(8):1139-41.
79. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128(4):2363-7.
80. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2006;28(1):138-43.
81. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128(4):2599-603.
82. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2007;74(3):287-92.
83. Post MC, Plokker HW, Kelder JC, Snijder RJ. Long-term efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J.* 2009;17(9):329-33.
84. Pepke-Zaba J, Jais X, Channick R. Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S248-54.
85. CMED. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS, PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). ANVISA; 2021. p. 756.
86. Conole D, Scott LJ. Riociguat: first global approval. *Drugs.* 2013;73(17):1967-75.
87. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, Bischoff E, Feuerer A, Gerisch M, 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.
88. Frey R, Mück W, Unger S, Artmeier-Brandt U, Weimann G, Wensing G. 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(8):926-34.
89. 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.
90. Higgins J, Wells G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2011.
91. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da



- Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
92. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
  93. Santos CMdC, Pimenta CAdM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007;15:508-11.
  94. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
  95. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A, . GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from: [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). 2013.
  96. Pai M, Yeung CHT, Akl EA, Darzi A, Hillis C, Legault K, et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):67.
  97. 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. *Journal of heart and lung transplantation*. 2015;34(3):348-55.
  98. Preston I, Al-Naamani N, Torbicki A, Ghofrani HA, Hassoun P, Nikkho S, et al. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance (PAC) in patients with CTEPH in the CHEST-1 study. *European respiratory journal ( varpagings)*. 2015;46(no pagination).
  99. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(8):599-606.
  100. Wang C, Jing ZC, Huang YG, Zhou DX, Liu ZH, Meier C. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: chinese subgroup analyses and comparison. *Heart asia*. 2016;8(1):74-82.
  101. 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. *The lancet Respiratory medicine*. 2016;4(5):372-80.
  102. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *The european respiratory journal*. 2015;45(5):1293-302.
  103. Minai OA, Bonner N, Mathai SC, Busse D, Brockmann B, Teal S, et al. Assessment of patient-reported health status in chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the chest-2 extension study. *Value in health*. 2015;18(7):A398-A9.
  104. 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.
  105. Ghofrani H-A, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D, et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry: American Thoracic Society; 2019 2019. A6067-A p.
  106. Simonneau G, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Hoeper M, Jansa P, Pittrow D, et al. Safety of Riociguat in Patients with Inoperable CTEPH and Persistent/Recurrent CTEPH: Data from the EXPERT Registry: American Thoracic Society; 2020 2020. A6049-A p.
  107. Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulmonary circulation*. 2020;10(3):2045894020938986-.



108. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, Dytrych V, Lindner J, Linhart A. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - results of a retrospective clinical registry. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2020.
109. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;22:163-8.
110. Darocha S, Banaszkiwicz M, Pietrasik A, Piłka M, Florczyk M, Wieteska M, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol.* 2018;269:283-8.
111. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respiratory investigation.* 2017;55(4):270-5.
112. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: riociguat (Adempas — Bayer HealthCare). 2014.
113. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – riociguat (Adempas). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/riociguat-adempas-fullsubmission-100114/>. 2014.
114. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme – Recommendations made by the PBAC 2016 [31 de outubro de 2018].
115. Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité – 2014. Transparency Committee - Riociguat (Adempas) 2014 [31 de outubro de 2018].
116. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud GdM. QUINTA Actualización de la Edición 2016 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos 2017 [15 de maio de 2019].
117. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008 2009 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf)].
118. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. In: Departamento de Ciência e Tecnologia, editor. 2ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
119. CADTH. CDR PHARMACOECONOMIC REVIEW REPORT FOR ADEMPAS. Pharmacoeconomic Review Report Common Drug Review. 2015.
120. NIH. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral BAY63-2521 in Patients With CTEPH. (CHEST-1) 2016 [updated November 28, 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00855465>].
121. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory research.* 2005;6(1):92.
122. Hassoun PM, Nikkho S, Rosenzweig EB, Moreschi G, Lawrence J, Teeter J, et al. Updating clinical endpoint definitions. *Pulmonary circulation.* 2013;3(1):206-16.
123. ASHAYE AO. Cost-effectiveness of riociguat and bosentan for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Boston University; 2017.
124. Tarazona JB, Leguizamón JL. Estudio de costo-efectividad en hipertensión arterial pulmonar Grupo 1: riociguat y sildenafil. *Revista Salud Bosque.* 2019;9(1).
125. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *The journal of heart and lung transplantation.* 2017;36(9):957-67.



126. Procedimento: 04.12.05.015-3 - TROMBOENDARTERECTOMIA PULMONAR [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0412050153/03/2021>.
127. IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil Rio de Janeiro 2019 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>].
128. NIH. BAY63-2521 - Long-term Extension Study in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CHEST-2) 2020 [updated October 22, 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00910429>].
129. Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. 1998;317(7172):1572.
130. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(2):101-8.
131. Lawless JF. *Statistical models and methods for lifetime data*: John Wiley & Sons; 2011.
132. Gidwani R. *Deriving transition probabilities for decision models*. Health Economics Resource Center. 2014.
133. 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.
134. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Ministério da Saúde. 2020. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
135. Brasil. Informações de Saúde (TABNET): Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS; 2020 [Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>].
136. Brasil. Lista de Tabulação para Morbidade: DATASUS; 2010 [updated 22/04/2010. 2: [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxcid10Im.htm#topo>].
137. Agência Nacional de vigilância Sanitária. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. In: Secretaria Executiva, editor.: Câmara de Regulação de Medicamentos (CMED); 2020.
138. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. Ministério da Saúde. 2020. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>.
139. Canuto V. AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E LIMITE DE CUSTO-EFETIVIDADE 2012:[10 p.]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/AVE-LimiteCE\\_VaniaCristinaCanutoSantos.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/AVE-LimiteCE_VaniaCristinaCanutoSantos.pdf).
140. The World Health Report [press release]. Organização Mundial da Saúde 2002.
141. Lemmer T, Pires B, Yoshida L, Gaffo M, Pegoretti B, Vasconcelos L. Listas de cobertura mínimas no setor privado: revisão de benchmarks internacionais. *J Assist Farmac Farmacoecon*. 2019;4(3):14-28.
142. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*: Oup Oxford; 2006.
143. Brasil. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
144. 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 in health*. 2007;10(5):336-47.
145. IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060 2018 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>].



146. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Manente E. Diretriz de embolia pulmonar. Arq Bras Cardiol. 2004;83(Suppl 1):1-8.
147. Morbidade Hospitalar do SUS - Taxa mortalidade [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>.
148. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. European Respiratory Journal. 2017;49(2).
149. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2011;141(3):702-10.
150. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Respiratory Review. 2015;24(136):272-82.
151. IBGE. Projeção da população por sexo e idade simples - 2010/2060. 2018.
152. Interfarma. Doenças raras: A urgência do acesso à saúde 2018 [Available from: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>].
153. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. European Respiratory Review. 2017;26(143).

# Anexo I. Avaliação da qualidade metodológica do estudo randomizado (*Risk of Bias*)

Domínios	Estudo CHEST-1	Justificativa
<b>Geração de sequência aleatória (viés de seleção)</b>	Baixo	Sequência gerada por sistema de resposta de voz interativo e um código aleatório gerado por computador
<b>Ocultação de alocação (viés de seleção)</b>	Baixo	Realizado centralmente; sistema de resposta de voz interativo; as características dos pacientes no início do estudo estavam bem equilibradas entre os grupos
<b>Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance)</b>	Baixo	Estudo duplo-cego
<b>Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção)</b>	Baixo	A medição dos resultados não diferiu entre os grupos de intervenção; desenho duplo-cego; a análise estatística foi realizada por um estatístico contratado pelo patrocinador e revisada pelo primeiro autor.
<b>Desfechos incompletos (viés de atrito)</b>	Baixo	Dados ausentes foram imputados usando o método apropriado



design e análise (ajuste confundidores)

<b>DESFECHO</b>	<b>***</b>	<b>***</b>	<b>*</b>
-Determinação do desfecho	A avaliação dos eventos adversos sérios foi feita pelo investigador, seguida de um questionário.	A avaliação dos desfechos foi feita pelo investigador, sem maiores detalhes.	A avaliação dos desfechos foi feita pelos prontuários, sem maiores detalhes.
-Seguimento suficiente	Seguimento de até 121 semanas.	Seguimento de oito anos.	Seguimento de 5-12 meses, sem informações de descontinuação
-Adequação de acompanhamento da coorte	todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas.	todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas	ou perda de seguimento
<b>Resultado (pontuação máxima): 9 estrelas</b>	<b>(5/9)</b> <b>55,6%</b>	<b>(6/9)</b> <b>66%</b>	<b>(3/9)</b> <b>33%</b>

<b>Dominios do NOS</b>	<i>7.01.a.vii</i>	<i>7.01.a.iv</i>	<i>7.01.a.x</i>	<i>7.01.a.xi</i>	<i>7.01.a.xii</i>
	van Thor et al., 2019	Darocho et al., 2018	Justificativas	Yamamoto et al., 2017	Justificativas
<b>SELEÇÃO</b>	*	*	*	*	*
-Representatividade da coorte exposta	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas
-Seleção da coorte não exposta					
-Determinação da exposição					
-Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo					

**COMPARABILIDADE**

-Comparabilidade da coorte com base no design e análise (ajuste confundidores)

	Ausência de grupo comparador.	Ausência de grupo comparador.	*
<b>DESECHO</b>			
-Determinação do desfecho			
-Seguimento suficiente			
-Adequação de acompanhamento da coorte	* Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de até 3 anos. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.	* Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de 5,8 meses. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.	* Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de 6-12 meses. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.

**Resultado (pontuação máxima): 9 estrelas**

(2/9)  
22%

(3/9)  
33%

Fonte: Wells 2019; Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico, 2014.

## Anexo II. Avaliação da qualidade metodológica de estudos não-randomizados (Newcastle-Ottawa)

	7.01.a.i Estudo de acesso expandido	7.01.a.ii Justificativas	7.01.a.iii Tanabe et al., 2020	7.01.a.iv Justificativas	7.01.a.v Jans et al., 2020	7.01.a.vi Justificativas
<b>Domínios do NOS</b>						
<b>SELEÇÃO</b>						
-Representatividade da coorte exposta	**	Coorte bem descrita, entretanto sem dados suficientes na metodologia para avaliar representatividade; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do baseline bem descritas.	***	Dados obtidos de prontuários eletrônicos de relatos de casos enviados voluntariamente aos investigadores; estudo de braço único; sem dados de como a exposição registrada nos prontuários; características do baseline bem descritas.	**	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada nos prontuários; características do baseline bem descritas.
-Seleção da coorte não exposta						
-Determinação da exposição						
-Demonstração que o defecho de interesse não estava presente no início do estudo						
<b>COMPARABILIDADE</b>						
E	Ausência de grupo comparador.	Ausência de grupo comparador.		Ausência de grupo comparador.		Ausência de grupo comparador.

-Comparabilidade da coorte com base no design e análise (ajuste confundidores)			
<b>DESEFECHO</b>	***	***	*
-Determinação do desfecho	A avaliação dos eventos adversos sérios foi feita pelo investigador, seguida de um questionário. Seguimento de até 121 semanas.	A avaliação dos desfechos foi feita pelo investigador, sem maiores detalhes. Seguimento de oito anos.	A avaliação dos desfechos foi feita pelos prontuários, sem maiores detalhes. Seguimento de 5-12 meses, sem informações de descontinuação ou perda de seguimento
-Seguimento suficiente	Seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas.	Seguimento de todos os pacientes com % de descontinuação e respectivas justificativas	
-Adequação de acompanhamento da coorte			
<b>Resultado (pontuação máxima): 9 estrelas</b>	(5/9) 55,6%	(6/9) 66%	(3/9) 33%

	7.01.a.vii	van Thoor et al., 2019	Justificativas	7.01.a.ix	Daroch et al., 2018	Justificativa	7.01.a.xi	Yamamoto et al., 2017	7.01.a.xii	Justificativas
<b>Domínios do NOS</b>										
<b>SELEÇÃO</b>										
-Representatividade da coorte exposta	*	Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do				Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do				Pacientes de um único centro; estudo de braço único; sem dados de como a exposição foi registrada; características do
-Seleção da coorte não exposta										
-Determinação da exposição										

	baseline bem descritas	baseline bem descritas	baseline bem descritas
<b>-Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo</b>			
<b>COMPARABILIDADE</b>			
<b>E</b>			
-Comparabilidade da coorte com base no design e análise (ajuste confundidores)	Ausência de grupo comparador.	Ausência de grupo comparador.	Comparação entre coorte recém diagnosticada e previamente tratada. Características da linha de base bem descritas, com diferenças significativas entre as coortes
<b>DESFECHO</b>			
-Determinação do desfecho			
-Seguimento suficiente			
-Adequação de acompanhamento da coorte			
	Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de até 3 anos. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.	Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de 5,8 meses. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.	Sem descrição de como a avaliação dos desfechos foi feita. Seguimento de 6-12 meses. Sem informações de descontinuação ou perda de seguimento.
<b>Resultado (pontuação máxima): 9 estrelas</b>	<b>(2/9)</b> 22%	<b>(2/9)</b> 22%	<b>(3/9)</b> 33%

Fonte: Wells 2019; Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais sobre fatores de risco e prognóstico, 2014.

## Anexo III. Declaração de potenciais conflitos de interesse

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

POSIÇÃO: AUTOR PRINCIPAL ( ) CO-AUTOR ( ) ORIENTADOR(A)/SUPERVISOR(A)  
( ) PARECERISTA *AD HOC*

OUTROS: \_\_\_\_\_

<b>1. Você já aceitou de uma instituição, que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente, algum dos benefícios abaixo?</b>	<b>SIM</b>	<b>NÃO</b>
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de sua pesquisa?		
b) b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino		
c) c) Financiamento para redação de artigos ou editoriais		
d) d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área		
e) e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe		
f) f) Algum outro benefício financeiro		
<b>2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada?</b>		
<b>3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties?)</b>		
<b>4. Você já atuou como perito judicial?</b>		
<b>5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade?</b>		
g) a) Organização privada com ou sem fins lucrativos		
h) b) Organização governamental ou não – governamental		
i) c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro		
j) d) Partido político		

k) e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho

l) f) Outro grupo de interesse

**6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?**

**7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados**

**8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?**

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

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

# Anexo IV. Proposta de preço de Adempas (riociguate)



Exma. Dra. Gisela Martina Bohns Meyer - CREMERS 21879  
Médica cardiologista  
Centro de Hipertensão Pulmonar  
Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – RS

Prezada,

A Bayer S/A., pessoa jurídica de direito privado com sede na capital do Estado de São Paulo, na Rua Domingos Jorge, nº. 1.100, Bairro Socorro, inscrita no CNPJ/MF nº. 18.459.628.0001-15 (doravante "Bayer"), em resposta a solicitação da comissão formada pelo Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Porto Alegre em parceria com a Casa Hunter e Febrararas para elaboração do dossiê de submissão de riociguate (Adempas®) para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), vem, respeitosamente, por meio desta formalizar uma proposta de preço para incorporação do riociguate no Sistema Único de Saúde (SUS).

////////////////////

06 de novembro, 2020

Silvia Sfeir

Diretora de Negócios  
Institucionais e Acesso

Rua Alexandre de  
Gusmão, s/n  
Portaria 2 - Pavão 401  
Bairro Socorro  
São Paulo - SP  
Cep 04760-020

silvia.sfeir@bayer.com  
(11) 5694-7036  
www.bayer.com.br

Produto	Apresentação	Preço Proposto (ICMS 17%)
Riociguate (Adempas®)	Comprimidos revestidos 0,5mg, 1,0mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg	R\$ 85,80 por comprimido

A Bayer agradece a oportunidade e entende como muito importante o interesse da comunidade científica de HPTEC e dos pacientes em disponibilizar mais tratamentos para esta doença no SUS

Atenciosamente,

Silvia Sfeir  
Diretora de Negócios Institucionais e Acesso