

**Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico**

2021 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

*Elaboração do Relatório*

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro** - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## LISTA DE ABREVIÇÕES

BNP	Peptídeo natriurético cerebral, do inglês <i>brain natriuretic peptide</i>
CENTRAL	Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados
CF	Classificação funcional
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DTC6	Distância percorrida em 6 minutos
EAs	Eventos adversos
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EP	Embolia pulmonar
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEBRARARAS	Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GMPC	Monofosfato cíclico de guanosina
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HP	Hipertensão pulmonar
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
IC	Intervalo de confiança
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	Óxido nítrico, do inglês <i>nitric oxide</i>
NT-proBNP	Nível de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órtese, prótese e meios auxiliares de locomoção
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PDCT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PEA	Endarterectomia pulmonar
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design</i>
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
RSL	Revisão sistemática de literatura
RVP	Resistência vascular pulmonar
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
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>

## TABELAS

Tabela 1 - Classes funcionais da OMS para hipertensão pulmonar.....	14
Tabela 2 - Pergunta PICO elaborada pelo demandante.....	22
Tabela 3 - Estratégias de busca utilizadas em cada base de informações pesquisada.....	23
Tabela 4 - Resumo dos desfechos secundários de eficácia (CHEST-1) .....	32
Tabela 5 - Resultado dos eventos adversos (CHEST-2) .....	33
Tabela 6 - Resultados dos eventos adversos estudo NCT01784562 .....	34
Tabela 7 - Perfil de evidências a partir da metodologia GRADE.....	34
Tabela 8 - Classes funcionais utilizadas como estados de saúde no modelo.....	35
Tabela 9 - Estados de saúde e probabilidades de transição do modelo.....	40
Tabela 10 - Sobrevida em cinco anos por subgrupo de pacientes que receberam melhor cuidado .....	41
Tabela 11 - Qualidade de vida por classe funcional e intervenções avaliadas.....	41
Tabela 12 - Utilidade por classe funcional imputada no modelo.....	42
Tabela 13 - Custos do monitoramento e manejo da doença incluindo evento adverso.....	43
Tabela 14 - Custos com medicamentos e insumos imputados no modelo.....	44
Tabela 15 - Resultados da avaliação de custo-efetividade.....	45
Tabela 16 - Cálculos para estimar o tamanho da população elegível.....	48
Tabela 17 - Taxa de diagnóstico de HPTEC adotada tamanho da população elegível.....	48
Tabela 18 - Cenários atual e proposto na análise do impacto orçamentário.....	49
Tabela 19 - Custos considerados para o tratamento e manejo da HPTEC.....	49
Tabela 20 - Custos anuais do tratamento e manejo da HPTEC por classe funcional.....	50
Tabela 21 - Impacto orçamentário incremental da incorporação do riociguate.....	50

## QUADROS

Quadro 1 - Classificação clínica da hipertensão pulmonar.....	11
Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	20
Quadro 4 - Custo do tratamento de um paciente com riociguate.....	21
Quadro 5 - Avaliação dos estudos apresentados pelo demandante.....	25
Quadro 6 - Sumário da avaliação do risco de viés de estudos observacionais.....	27
Quadro 7 - Características do estudo de análise econômica.....	38
Quadro 8 - Variáveis e parâmetros imputados no modelo de análise econômica.....	39
Quadro 9 - Medicamentos potenciais para o tratamento da HPTEC.....	54

## FIGURAS

Figura 1- Diagnóstico da HPTEC.....	14
Figura 2 - Diagrama do fluxo de identificação e seleção dos estudos incluídos.....	24
Figura 3 - Análise do risco de viés dos estudos do CHEST-1.....	26
Figura 4 - Diferença média no teste de caminhada em 6 minutos (CHEST-1) .....	31
Figura 5 - Estrutura de Markov do modelo de custo-utilidade apresentada pelo demandante.....	35
Figura 6 - Diagrama de tornado da análise de sensibilidade.....	45
Figura 7 - Distribuição dos resultados das iterações na análise de sensibilidade probabilística.....	46
Figura 8 - Probabilidade do riociguate de ser custo efetivo.....	46
Figura 9 - Distribuição das situações probabilísticas de impacto orçamentário.....	52

## SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	7
2.	CONFLITO DE INTERESSES .....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	8
4.	INTRODUÇÃO .....	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
	4.2 . Tratamento recomendado.....	16
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	20
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
	6.1.1 Avaliação do risco de viés.....	26
	6.2 Síntese das evidências clínicas.....	28
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	29
	Desfecho 1:.....	29
	Desfecho 2:.....	29
	Desfecho 3:.....	30
	Desfecho 4:.....	31
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	33
	Desfecho 1.....	33
	Desfecho 2.....	34
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	35
	6.4 . Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	36
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	36
	7.1 Avaliação econômica .....	37
	7.2 Impacto orçamentário .....	47
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	53
10.	VIABILIDADE E ACEITABILIDADE .....	55
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE .....	57
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	Apêndice A - Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo demandante.....	64

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 7 de junho de 2021 pela Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso da substância riociguate para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) de pacientes inoperáveis ou com doença persistente/recorrente, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Riociguate

**Indicação:** 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.

**Demandante:** Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS).

**Introdução:** Este relatório tem como objetivo analisar as evidências apresentadas pelo demandante acerca de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do riociguate para o tratamento de hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente em adultos com vistas à incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS). A hipertensão pulmonar (HP) corresponde a um grupo de condições clínicas que se apresentam como elevação anormal da pressão na circulação pulmonar. Conforme o VI Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, a definição de HP incluiu uma medida de PAPm > 20 mmHg que, juntamente com outros critérios, definirão o grau da HP<sup>1,2</sup>. A HPTEC é um subtipo de hipertensão pulmonar pertencente ao Grupo 4. Trata-se de uma doença debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados. Dada sua incidência, essa doença também é classificada como rara<sup>3,4</sup>. A HPTEC é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, PAPm > 20 mmHg, RVP ≥ 3 UW e POAP ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar<sup>2,5</sup>. O riociguate é um medicamento que promete melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. O medicamento pertence a uma nova classe de terapias modificadoras da doença e 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. Evidências sugerem que pacientes não tratados apresentam prognóstico ruim e a sobrevida em cinco anos pode ser de 30% para pacientes com PAPm > 40 mmHg e de apenas 10% para pacientes com PAPm > 50 mmHg<sup>6,7</sup>. Não raramente, os pacientes adultos são obrigados a encerrar suas atividades laborais por invalidez<sup>23,24,25</sup>. O riociguate é, atualmente, o único tratamento medicamentoso comercializado no Brasil para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia (tromboendarterectomia pulmonar)<sup>39</sup>.

**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?

**Evidências clínicas:** O demandante apresentou os resultados de uma revisão sistemática realizada em novembro de 2020 e cujas estratégias foram elaboradas para buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed), LILACS, CENTRAL e EMBASE. 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. No total, foram incluídas 16 publicações, sendo cinco delas referentes ao estudo CHEST-1 (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial*), com 261 participantes, e três delas ao CHEST-2, com 237 participantes e sem comparador, um estudo de acesso expandido e sete publicações de estudos observacionais (dois deles referentes ao estudo EXPERT). CHEST-1 avaliou a eficácia do tratamento com riociguate e sugeriu que o uso do medicamento pode apresentar melhora significativa da capacidade de exercício medida pelo índice DTC6 (distância percorrida em 6 minutos) em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Estes benefícios foram acompanhados de boa tolerabilidade e bom perfil de segurança. A maioria dos eventos adversos foi classificada como leve ou moderada, sendo os mais comuns cefaleia e tonturas. Uma morte no grupo riociguate, devido a insuficiência renal aguda, foi relacionada pelos autores ao medicamento em estudo. O estudo de extensão CHEST-2 mostrou que o 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 taxa de sobrevida de 97% e 93% e uma taxa de sobrevida livre de agravamento clínico de 88% e 82% após um e dois anos, respectivamente.

**Avaliação econômica:** No modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante, o uso de riociguat + melhores cuidados de suporte para HPTEC resultou em ganho de 2,89 anos de vida (LY) e 2,24 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.127,00/QALY incremental. Resultados de sensibilidade probabilística amparam o resultado de base, com razão de custo-efetividade incremental mediano de R\$ 365.409,00/QALY (IC 95%: 355.747,00; 375.761,00).

**Análise de impacto orçamentário:** O demandante estimou que a incorporação do riociguat ao SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode gerar impacto orçamentário de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos ou R\$ 103.614.894,00 ao ano em média, resultado amparado pela análise probabilística, com resultado de R\$ 433.651.939,00 (IC 95%: -226.749.713,00; 1.499.847.511,00).

**Experiências internacionais:** Riociguat é recomendado por agências internacionais para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, entre as quais a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, como base no estudo CHEST-1, desde que o medicamento seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença<sup>70</sup>. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou o riociguat para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar e pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela Organização Mundial da Saúde, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. Por outro lado, a agência restringiu o uso para pacientes nos quais um inibidor de PDE5 é inadequado, não tolerado ou ineficaz, restrito à prescrição de especialistas na Unidade Vasculiar Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*)<sup>71</sup>. A *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomendou o riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente subsequente à tromboendarterectomia pulmonar<sup>72</sup>. A *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), da França, recomendou o uso hospitalar do riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC classes funcionais II a III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico<sup>73</sup>. A *Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud*, do México, recomendou o uso de riociguat para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico<sup>74</sup>.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** No horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema, selexipage, via oral, e o treprostinil, via subcutânea. Ambos os medicamentos ainda sem registro na Anvisa.

**Considerações finais:** Os escassos estudos clínicos apresentados pelo demandante, particularmente, os estudos CHEST-1 e CHEST-2, sugerem que o riociguat pode ser seguro e eficaz no tratamento de pacientes com HPTEC inoperável e persistente/recorrente, contribuindo para o aumento da proporção de pacientes nas classes I ou II, embora ainda haja incertezas quanto à capacidade preditiva dos desfechos analisados nesses estudos e o tempo de seguimento (16 semanas), que é muito pequeno para se avaliar, por exemplo, a progressão de doenças crônicas. Em relação aos aspectos econômicos, o demandante apresentou resultados de estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário. Neles, o uso do riociguat como opção de primeira linha em pacientes com HPTEC foi comparado aos melhores cuidados recomendadas no SUS. A RCEI estimada na avaliação de custo-efetividade foi de R\$ 365.127,00/QALY incremental. O modelo possui limitações, sobretudo com relação ao uso de dados de efetividade do ensaio clínico randomizado e não dos estudos de vida real com populações semelhantes à demanda de incorporação. O demandante estimou, na análise do impacto orçamentário, que a incorporação de riociguat ao SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode resultar em impacto orçamentário de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos (IC 95%: -226.749.713,00; 1.499.847.511,00) ou R\$ 103.614.894,00 ao ano em média, o que, para os padrões brasileiros, pode ser considerado muito alto. Tanto o modelo de custo-efetividade quanto de análise de impacto orçamentário apresentados

pelo demandante, embora muito bem estruturados, possui incertezas que precisam ser consideradas na interpretação dos resultados, a taxa de incidência da HPTEC na população brasileira e a taxa de diagnóstico da doença. Importante destacar ainda que o estudo CHEST-1 comparou riociguate com placebo e não ao melhor cuidado usual.

**Perspectiva do paciente:** Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente durante o período de 16/07/2021 a 30/07/2021, que contou com 12 inscrições. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu por decisão do grupo de participantes, dando preferência aos inscritos como pacientes. No relato, a participante descreveu a sua experiência como paciente com HPTEC inoperável, destacando as repercussões negativas da doença no cotidiano, os benefícios da tecnologia no controle do quadro clínico e na melhora da qualidade de vida, as dificuldades de acesso e os transtornos causados pela interrupção de fornecimento do medicamento.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário presentes na 102ª Reunião da Conitec, em 07 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se a ausência de evidências quanto ao uso do riociguate a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário e a ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas em apreciações anteriores.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Na população, a pressão arterial pulmonar média (PAPm) no repouso é  $14 \pm 3,3$  mmHg e o limite superior da normalidade é 20,6 mmHg. A hipertensão pulmonar (HP) corresponde, portanto, a um grupo de condições clínicas que se apresentam como elevações anormais da pressão na circulação pulmonar. Conforme o VI Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, a definição de HP inclui uma medida de PAPm  $> 20$  mmHg associada a uma pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP)  $\leq 15$  mmHg e 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 HP combinada pré-capilar e pós-capilar (grupos 2 e 5); e PAPm  $> 20$  mmHg, POAP  $> 15$  mmHg e RVP  $< 3$  UW para HP pós-capilar isolada (grupos 2 e 5)<sup>1,2</sup>.

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. Todas as faixas etárias são vulneráveis a essa condição, desde crianças até pacientes idosos e incluindo até mesmo adultos jovens em fase laborativa. Trata-se de uma doença debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados. Dada sua incidência, essa doença também é classificada como rara, atualmente definida como doenças que afligem até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos<sup>3,4</sup>.

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 PAPm  $> 20$  mmHg, RVP  $\geq 3$  UW e POAP  $\leq 15$  mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar<sup>2,5</sup>.

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

**Quadro 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. Hipertensão pulmonar causada por mecanismo multifatorial ou causas pouco claras
1.1. HAP idiopática	2.1. HP devido à insuficiência cardíaca com fração de ejeção de VE preservada	3.1. Doença pulmonar obstrutiva 3.2. Doença pulmonar restritiva 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo	4.1. HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica	5.1 Doenças hematológicas Anemia hemolítica crônica
1.2. HAP hereditária	2.2. HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida	3.4. Hipóxia sem doença pulmonar	4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar	Distúrbios mieloproliferativos

3.5. Transtornos pulmonares do desenvolvimento

1.3. HAP induzida por drogas e toxinas	2.3. Doença cardíaca valvar	4.2.1. Sarcoma ou angiossarcoma	5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos Histiocitose de células de Langerhans Pulmonares Doença de Gaucher Doença de armazenamento de glicogênio Neurofibromatose Sarcoidose
1.4. HAP associada a:	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	5.3 Outros: Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
1.4.1. Doença do tecido conjuntivo		Outros tumores	
1.4.2. Infecção pelo HIV		4.2.3 Tumores não malignos Leiomioma uterino	Mediastinite fibrosante
1.4.3. Hipertensão portal		4.2.4. Arterite sem doença do tecido conjuntivo	
1.4.4. Doença cardíaca congênita		4.2.5. Estenoses congênicas de artéria pulmonar	5.1 Cardiopatias congênicas complexas
1.4.5. Esquistossomose		4.2.6. Parasitas, hidatidose	
1.5. HAP respondedora de longo prazo aos bloqueadores de canais de cálcio			
1.6. HAP com características evidentes do envolvimento venoso/capilar (PVOD/PCH)			
1.7. HP persistente do recém-nascido			

Adaptado do 6<sup>th</sup> 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; PVOD/PCH: doença veno-oclusiva pulmonar/hemangiomatose capilar pulmonar.

A HP é uma doença debilitante e incapacitante que pode levar o paciente à morte em um curto período. Diferentes estudos revelam que pacientes com HP apresentam sobrevida de 2,5 a 3 anos. Evidências sugerem que pacientes não tratados apresentam prognóstico ruim e a sobrevida em cinco anos pode ser de 30% para pacientes com PAPm > 40 mmHg, e 10% para pacientes com PAPm > 50 mmHg<sup>6,7</sup>.

A HPTEC é considerada uma doença vascular pulmonar progressiva, um grupo único dentro da classificação da doença (Grupo 4) e que se difere dos outros grupos devido às suas peculiaridades clínicas e mecanismos fisiopatológicos. A doença é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg, RVP ≥ 3UW e POAP ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar<sup>2,5,8,9</sup>.

Nos últimos anos, importantes observações e esclarecimentos têm sido feitos com relação ao melhor entendimento desta doença. É sabido que alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da HPTEC como trombofilias e esplenectomia, que ocorrem em 31,9% e 3,4% dos pacientes, respectivamente. Sabe-se também que os pacientes com HPTEC apresentam prevalência aumentada de trombofilias, como elevação do fator VIII e fator de Von Willebrand, além de síndrome do anticorpo antifosfolípide e anticoagulante lúpico<sup>10,11</sup>.

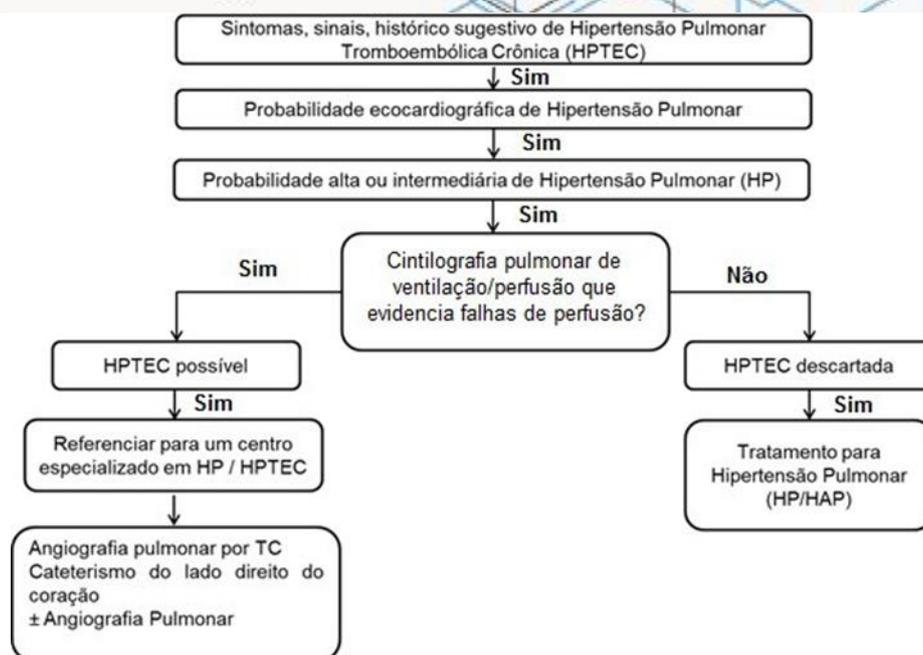
Entre pacientes com histórico de embolia pulmonar (EP) aguda, determinados fatores podem auxiliar na identificação de maior risco para o desenvolvimento da HPTEC, tais como EP não provocada, hipotireoidismo, início dos sintomas mais de duas semanas antes do diagnóstico de EP, disfunção do ventrículo direito evidenciada na tomografia computadorizada ou ecocardiograma transtorácico, ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia. A evolução dessa doença está relacionada ao aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva<sup>11</sup>.

No que tange à apresentação clínica da HPTEC, pacientes portadores da doença costumam apresentar sintomas inespecíficos e principalmente relacionados à progressão da disfunção do ventrículo direito. Inicialmente, os sintomas são caracteristicamente induzidos e associados ao esforço, sendo os mais comumente observados falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope. Alguns pacientes também podem apresentar sintomas menos frequentes como tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício e que podem ocorrer no repouso somente em casos mais avançados. Com a progressão da doença e da insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem apresentar distensão abdominal e edema de tornozelo<sup>12</sup>.

O diagnóstico da HPTEC pode ser demorado e em alguns casos o tempo médio pode variar de 1,2 a 2,7 anos. Recomenda-se que o diagnóstico seja feito essencialmente a partir da realização dos seguintes exames<sup>13,14</sup>:

- Ecocardiograma: método inicial que poderá demonstrar a possibilidade de hipertensão pulmonar;
- Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (V/Q): 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 presença de trombos nas artérias pulmonares;
- Angiografia pulmonar por subtração digital: padrão-ouro para a confirmação 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 1<sup>12</sup>:



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.

**Figura 1.** Diagnóstico da HPTEC.

A história natural da doença ainda não está muito bem determinada e documentada na literatura. Muitos pacientes podem apresentar maior período pós-tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo sem sintomas visíveis antes que a HPTEC clinicamente significativa se torne aparente. Sendo assim, é possível que a HPTEC inicialmente evolua de forma assintomática ou oligossintomática até os estágios avançados da doença. Dispneia em esforço é o sintoma mais comumente reportado de HPTEC em estágio inicial, mas os pacientes também podem apresentar desconforto torácico/angina, fadiga, intolerância a exercício, hipoxemia, tontura (em esforço ou ao se inclinar para frente). A síncope, embora possa ser observada na fase inicial da doença, também pode ocorrer em estágios avançados, sendo um preditor de prognóstico insatisfatório. Pacientes com síncope também costumam mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita, incluindo edema, ascite e cianose periférica<sup>15,16,17</sup>.

A progressão da hipertensão pulmonar pode ser verificada a partir da definição inicial da classe funcional (CF) em que o paciente se encontra, de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>18</sup> apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Classes funcionais (CF) 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. Limitação marcada de atividade;
CF III	Sem desconforto em repouso, mas menos atividade física que o normal causa aumento da dispneia, fadiga, dor torácica ou pré-síncope.

Na avaliação de pacientes com HP, a clínica é fundamental, pois pode fornecer informações valiosas para que seja possível estimar a gravidade, melhoria, deterioração ou estabilidade da doença. Achados clínicos com importante significado semiológico observados entre as visitas durante o seguimento incluem mudanças na capacidade de exercício, episódios de dor torácica, arritmia, hemoptise ou síncope e alterações nos medicamentos, bem como a adesão ao tratamento medicamentoso prescrito<sup>12</sup>.

O teste de caminhada de 6 minutos (DTC6) possibilita ao examinador avaliar o esforço submáximo reprodutível. Trata-se de um teste relativamente seguro e simples de ser realizado. Pode ser usado para avaliar a limitação do exercício em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares. O DTC6 tem as vantagens de ser de baixa tecnologia e fácil de administrar, além de ser validado e reconhecido por autoridades reguladoras. Por isso, é amplamente utilizado nos estudos para avaliar a eficácia dos vasodilatadores e o prognóstico de pacientes com hipertensão pulmonar, razão pela qual historicamente tem sido escolhido como desfecho primário de escolha da maioria dos estudos clínicos em hipertensão pulmonar<sup>19,20,21,22</sup>.

Devido às possíveis complicações apresentadas, as internações destes pacientes costumam ser frequentes e de longa permanência. Além disso, a HPTEC compromete significativamente a capacidade do doente de realizar pequenos esforços, como deambular, tomar banho sem auxílio, entre tantas outras atividades essenciais do seu cotidiano, diminuindo muito a qualidade de vida. Não raramente, os pacientes adultos são obrigados a encerrar suas atividades laborais por invalidez<sup>2,23,24,25,26</sup>.

Após um episódio de embolia pulmonar, a incidência de HPTEC permanece incerta. Estima-se que entre 0,1% e 0,5% dos pacientes com EP tem propensão a desenvolver HPTEC. Em 2016, um novo estudo sobre a prevalência da HPTEC após quadro de EP aguda estimou uma prevalência entre 0,4% e 9,1%, com incidência estimada na população geral entre 4 e 91 casos por milhão de habitantes<sup>8,27,28</sup>.

Nos países ocidentais, a incidência estimada de embolia pulmonar na população geral é de 50 casos por 100.000 pacientes. Com base nesta estimativa de incidência de embolia pulmonar e na incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda, estimada em 3,21% na população que sobreviveu ao evento, segundo revisão sistemática com meta-análise realizada em 2017, supõe-se aproximadamente 2.029 novos pacientes/ano com HPTEC em 2020, considerando-se a população brasileira adulta<sup>29,30</sup>.

## 4.2. Tratamento recomendado

Embora ainda não seja possível a profilaxia para HPTEC, existem no mercado algumas formas de tratamento, tanto cirúrgicas quanto medicamentosas. A tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é um procedimento disponível no SUS que está registrado no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) sob o número 0412050153<sup>31</sup>.

Para alguns pacientes criteriosamente selecionados, a TEAP é o tratamento de escolha, independentemente da idade do paciente. Esse procedimento é capaz de promover a redução da hipertensão pulmonar (HP), e como consequência, aumentar a tolerância ao exercício, o que pode concorrer para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, sendo a única opção curativa para a HPTEC disponível no momento<sup>32</sup>.

Embora o procedimento cirúrgico possa ser complexo, seu princípio é simples e consiste na remoção do material tromboembólico obstrutivo das artérias pulmonares com o objetivo de reduzir a RVP, aliviar a HP e melhorar a disfunção do ventrículo direito<sup>33</sup>.

Infelizmente, nem todos os pacientes são elegíveis para a cirurgia. Aproximadamente 37% dos casos de HPTEC são considerados como não operáveis e, dentre os pacientes que realizam TEAP, 35% podem se tornar pacientes portadores de HPTEC persistente/recorrente após a cirurgia<sup>6,34</sup>.

Para pacientes com grave disfunção hemodinâmica, a introdução de terapias medicamentosas específicas, como o próprio riociguat, fez a sobrevida passar de 12% a 13% em 3 e 5 anos, respectivamente, para 81% e 91% em seis anos e três anos, respectivamente. Segundo a diretriz europeia ESC/ERS (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society*), o tratamento medicamentoso específico pode ser recomendado para HPTEC inoperável e persistente/recorrente após a TEAP. Caso o paciente seja avaliado como não operável ou com risco-benefício não aceitável, torna-se candidato ao tratamento clínico, assim como aqueles que já realizaram a cirurgia e permaneceram com HP residual após o procedimento<sup>6,12,25,34,35</sup>.

Cabe destacar que pacientes com HPTEC incluídos no grupo 4 não são contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, estando incluídos como critério de exclusão. O referido PCDT contempla apenas um dos grupos de HP, com foco e critério de inclusão para tratamento somente dos pacientes classificados como grupo 1 de HP. No momento de elaboração de tal PCDT, não havia no Brasil nenhuma terapêutica medicamentosa específica para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente aprovada pela ANVISA<sup>36</sup>.

## 4.3. Tratamentos disponíveis no SUS

O tratamento específico e ideal da hipertensão tromboembólica consiste na remoção cirúrgica dos trombos através da tromboendarterectomia pulmonar, sendo esse, portanto, o procedimento cirúrgico considerado como padrão ouro e disponível no SUS (SIGTAP Cod. 0412050153 Tromboendarterectomia pulmonar). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar hipertensão pulmonar persistente mesmo após a tromboendarterectomia. Nessas situações, deve-se avaliar a indicação de tratamento com drogas vasodilatadoras pulmonares, além de outras medidas que já são oferecidas ao paciente pelo SUS, quer seja em nível ambulatorial ou hospitalar, a depender da gravidade do caso<sup>36</sup>.

A conduta terapêutica medicamentosa pode ser adjuvante ou específica, e geralmente é acompanhada por medidas outras, não medicamentosas, como a restrição de sal na dieta (menos de 2,4 g/dia) e realização de exercícios físicos supervisionados. Recomenda-se ainda que a gravidez seja evitada. Essas condutas podem perfeitamente serem adotadas em nível ambulatorial, no seguimento dos pacientes, podendo, inclusive, ser recomendado também o uso de oxigenoterapia para a correção da hipoxemia<sup>36</sup>.

Entre as opções medicamentosas disponíveis no SUS, podemos destacar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio e cuja identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico desses fármacos deverá ser feita pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório). Os medicamentos nifedipino ou anlodipino são exemplos de medicamentos disponíveis no SUS<sup>36</sup>.

A sildenafil é outro medicamento já disponível no SUS para tratar pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Trata-se de um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5 que promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Esse medicamento pode ser utilizado em nível ambulatorial e hospitalar, mas deve ser dispensado apenas para aqueles pacientes do grupo 1. Os anticoagulantes são indicados como tratamento medicamentoso adjuvante dos pacientes com hipertensão pulmonar, assim como os diuréticos e digitálicos<sup>36</sup>.

Existe casos em que uma proporção significativa desses pacientes não pode ser realizado o procedimento cirúrgico em função ou da localização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inacessíveis à remoção cirúrgica, ou devido à presença de comorbidades significativas (pacientes inoperáveis) que aumentam e muito o risco cirúrgico, ou ainda pela desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado, ou que falharam no tratamento ou recidivaram (HPTEC), restando para esses pacientes apenas as medidas de suporte e o tratamento medicamentoso adjuvante, uma vez que para esses pacientes não existe no SUS medicamentos específicos e no PCDT é critério de exclusão<sup>36</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O riociguate é o primeiro medicamento que pertence à classe dos estimulantes da guanilato ciclase solúvel (GCs) a receber aprovação global no Canadá (em setembro de 2013) para pacientes adultos com HPTEC inoperável ou

persistente/recorrente após cirurgia, com classe funcional da OMS II e III, tendo, em seguida, seu uso autorizado nos Estados Unidos (em outubro de 2013). No Brasil, o riociguate foi aprovado em outubro de 2015, com registro MS 1.7056.0107<sup>13,37</sup>.

Os estudos *in vitro* demonstraram duplo mecanismo de ação do riociguate, envolvendo a sensibilização da GCs mesmo em baixos níveis de óxido nítrico e estimulação direta da GCs que leva a um aumento dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) de forma independente da presença de óxido nítrico<sup>38</sup>.

O medicamento estimula a guanilato ciclase solúvel (GCs), enzima do sistema cardiopulmonar e receptora do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora guanilato ciclase solúvel (GMPc). A GMPc intracelular desempenha importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus, na proliferação, na fibrose e na inflamação vascular. 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: sensibiliza a GCs ao NO endógeno, estabilizando a ligação NO GCs, e estimula diretamente a GCs através de um sítio de ligação diferente e independente do NO, restaurando a via NO-GCs-GMPc e aumentando a geração de GMPc<sup>13</sup>.

O riociguate está disponível em comprimidos nas concentrações de 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg ou 2,5 mg e deve ser tomado até três vezes ao dia e ingerido acompanhado ou não de alimentos. A dose inicial recomendada é de 1 mg, três vezes ao dia, por duas semanas<sup>13</sup>.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento.
<b>Princípio ativo</b>	Riociguate.
<b>Nome comercial</b>	Adempas®
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos com 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate (embalagem com 42 comprimidos).
<b>Detentor do registro</b>	Bayer Pharma AG (Leverkusen, Alemanha)
<b>Fabricante</b>	Bayer Pharma AG (Leverkusen, Alemanha)
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.
<b>Indicação proposta</b>	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da OMS.
<b>Posologia e forma de administração</b>	Para ser tomado três vezes ao dia com ou sem alimentos, disponível nas concentrações de 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2,0 mg e 2,5 mg. A dose inicial recomendada é de 1 mg, três vezes ao dia, por duas semanas.

Fonte: Bula do medicamento Adempas® (riociguate)<sup>13,39</sup>.

**Contraindicações:** O medicamento não deve ser administrado durante a gravidez, coadministrado com nitratos ou doadores de óxido nítrico, com inibidores de PDE-5 (como sildenafil, tadalafila, vardenafila) e em pacientes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII)<sup>13,39</sup>.

**Cuidados e Precauções:** O uso do riociguate não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos<sup>39</sup>.

A prescrição do riociguate deve ser feita com cautela e os pacientes deverão ser avaliados com a devida regularidade caso sejam portadores de doença veno-oclusiva pulmonar ou apresentem sangramento do trato respiratório. Deve-se considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados pelos efeitos vasodilatadores do medicamento (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica)<sup>39</sup>.

Não é recomendado o uso concomitante de riociguate com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (cetoconazol, itraconazol), inibidores das proteases do HIV (ritonavir), inibidores do CYP1A1 (erlotinibe), inibidores da P-gp/BCRP (ciclosporina A). A pressão sanguínea deve ser monitorada e, em caso de elevação da pressão, deve-se considerar a redução na dose do riociguate<sup>39</sup>.

Riociguate não deve ser usado durante a amamentação. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspensão, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo durante o tratamento. Pacientes devem estar cientes de como reagem ao riociguate antes de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tem sido relatada tontura<sup>39</sup>.

**Eventos adversos:** Reação muito comum ( $\geq 10\%$ ): tontura, cefaleia, dispepsia, diarreia, náusea, vômito e edema periférico. Reação comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): gastroenterites, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, disfagia, dores abdominais e gastrointestinais, constipação, distensão abdominal, hemoptise, epistaxe, congestão nasal, anemia, palpitações e hipotensão. Reação incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ): hemorragia pulmonar<sup>39</sup>.

---

<sup>2</sup> Fonte: Cortellis Intelligence e Orange Book para o ADEMPAS®

## 5.1 Preço proposto para incorporação

Não existe registro de preço do medicamento no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) nos últimos 18 meses, embora o medicamento esteja registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) em diferentes apresentações. Porém, no painel de preços do Governo Federal<sup>3</sup>, três compras foram registradas no Brasil entre 2020 e 2021. A mais recente foi registrada em 28/06/2021, e o preço do riociguatate por comprimido de 2,5 mg foi vendido ao Ministério da Saúde a um custo de R\$ 162,28

O valor proposto pelo demandante foi de R\$ 85,80 por comprimido, e segundo informou, o preço é para qualquer apresentação/concentração do medicamento (0,5; 1; 1,5; 2 e 2,5 mg). Segundo o demandante, este valor é 43,5% menor do que o preço máximo de venda ao Governo, registrado no CMED, considerando um ICMS de 17% (Quadro 3), porém, sem dar maiores detalhes acerca da utilização do ICMS de 17% como referência para a precificação. O preço de R\$ 85,80, segundo informou o demandante, foi negociado pela Casa Hunter e FEBRARARAS com a empresa Bayer.

Ao considerar o custo de R\$ 162,28 pago pelo Ministério da Saúde por comprimido em uma compra mais recente, feita em 28/06/2021, o preço proposto pelo demandante é 47,31% menor do que o preço pago pelo Ministério da Saúde nessa última compra realizada. Existe registro de preço no Banco de Preços em Saúde, de pregão do dia 02/09/2021, inserido no sistema em 15/09/2021, que informa o preço de R\$ 163,73 pago por comprimido de riociguatate de 1,0 mg, e um preço regulado pela CMED de R\$ 209,71.

**Quadro 3.** Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante <sup>1</sup>	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) <sup>2</sup>	Preço praticado em compras públicas
Adempas® (por comprimido de 2,5mg)	R\$ 85,80	R\$ 151,96	R\$ 162,28
Adempas® (por caixa 42 cp)	R\$ 6.382,41	R\$ 3.603,60	R\$ 6.815,76

<sup>1</sup> Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

<sup>2</sup> Lista de preços de medicamentos - preço máximo de venda ao governo (PMVG) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando ICMS de 18% (lista publicada pela CMED em 07/06/2021) PIS/COFINS de 12%.

<sup>3</sup> <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/>. Consulta realizada no dia 29/09/2021.

Portanto, considerando o preço máximo de venda ao Governo registrado na CMED, o riociguate 1,5mg, caixa com 42 comprimidos e um ICMS de 18% (R\$ 8.808,03), o preço por comprimido estimado pelo grupo avaliador é de R\$ 209,71, portanto, 59,08% menor que o preço na CMED.

Conforme já mencionado, o riociguate está disponível em apresentação na forma de comprimidos revestidos, nas concentrações de 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg ou 2,5 mg. O esquema terapêutico previsto na bula do medicamento orienta que ele seja administrado três vezes ao dia; a cada 6 ou 8 horas, devendo respeitar a dose máxima diária de 7,5 mg.

A dose inicial recomendada é de 1,0 mg, três vezes ao dia, por duas semanas, e deve ser aumentada a cada duas semanas até o máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, independente do peso do paciente, mas de acordo com a medida da pressão arterial e com a sintomatologia de hipotensão. Como o preço dos comprimidos nas diferentes apresentações/dosagens é o mesmo, para o cálculo do custo do tratamento foi considerado o uso de três comprimidos, e tendo como referência o preço por comprimido do riociguate proposto pelo demandante e o preço pago pelo Ministério da Saúde na compra realizada no dia 28/06/2021, foi possível estimar os custos de tratamento diário, mensal e anual, apresentados no Quadro 4.

**Quadro 4.** Custo do tratamento de um paciente por dia, semana, mês e ano com o riociguate de acordo com a posologia e preços do medicamento.

Posologia	Quantidade de comprimidos (1,0 mg)	Preço Proposto*	Preço MS**
1,0 mg 3x/dia durante 2 semanas aumentada a cada duas, limitado a 7,5 mg/dia.	42 (uma caixa)	R\$ 85,80	R\$ 162,28
	<b>Custo diário</b>	R\$ 257,40	R\$ 486,84
	<b>Custo semanal</b>	R\$ 1.801,80	R\$ 3.407,88
	<b>Custo mensal (4 semanas)</b>	R\$ 7.207,20	R\$ 13.631,52
	<b>Custo anual</b>	R\$ 86.486,40	R\$ 163.578,24

\* Preços por comprimido de riociguate independente da apresentação/concentração, segundo informou o demandante.

\*\* Preço pago pelo Ministério da Saúde (MS) em compra realizada no dia 28/06/2021.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente, visando a avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, considerando a estruturação pelo acrônimo PICO, que se encontra descrita na Tabela 2.

**Tabela 2.** Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Riociguate
<b>Comparador</b>	Placebo ou sem comparador
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Eficácia: mudança na distância percorrida em 6 minutos; mudança na resistência vascular pulmonar ( $\text{dyn/seg/cm}^5$ ); mudança no NT-proBNP; mudança na classe funcional da OMS; mudança no escore de dispneia Borg; mudança no escore EQ-5D; mudança no escore LPH; 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.

**Pergunta:** O riociguate é seguro e eficaz em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente em relação ao placebo?

A revisão sistemática de literatura (RSL) apresentada pelo demandante teve como objetivo identificar as evidências relacionadas ao perfil de eficácia e segurança de riociguate para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente como base clínica para submissão à Conitec. Cabe destacar que o comparador não foi o melhor cuidado oferecido no SUS.

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta nas seguintes bases de informações: 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*.

As estratégias de busca adotadas, bem como as bases de informações e ferramentas utilizadas pelo demandante na elaboração da revisão sistemática da literatura, consideraram as recomendações da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e as diretrizes metodológicas da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS)<sup>40,41</sup>.

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados para elegibilidade: 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  $n > 20$ .

Foram excluídos documentos do tipo cartas, editoriais, revisões narrativas, relatos e séries de casos e estudos *in vivo* (animais) ou *in vitro*. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada por meio da ferramenta Rayyan®. As duplicidades foram removidas. As publicações selecionadas foram então avaliadas na 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.

A Tabela 3 descreve as estratégias e termos de busca utilizados. Os termos de busca definidos foram adaptados pelo demandante conforme requerimentos específicos de cada base. A busca foi realizada até 2 de outubro de 2020.

**Tabela 3.** Estratégias de busca utilizadas em cada base de informações pesquisada.

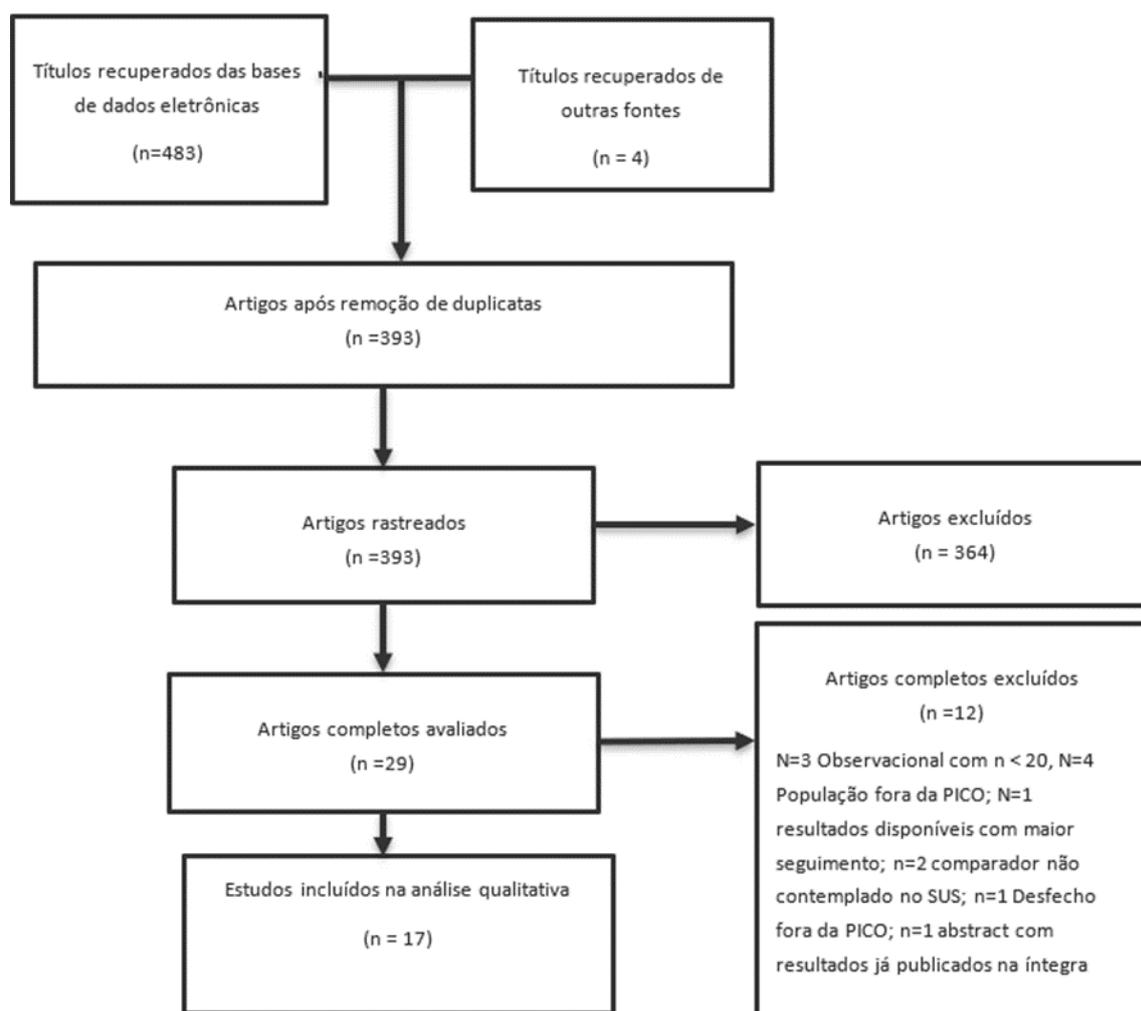
Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE viaPubmed	População #1 "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolisms"[All Fields] OR "embolismpulmonary"[All Fields] OR "embolisms pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolisms"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolism"[All Fields] 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>218</b>
EMBASE	PopulaçãoAND Intervenção ('riociguat'/exp OR 'riociguat') AND ('pulmonary hypertension' AND 'lung embolism')	91
CENTRAL (Cochrane)	Intervenção #1 riociguat	206
	Intervenção #2 bay 63 2521	25
	Intervenção #3 Adempas	14
	População #4 MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explodeall trees	1.150
	População #5 Pulmonary Hypertension	5.487
	População #6 MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode alltrees	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>
LILACS viaBVS	Intervenção "riociguat" OR "Adempas"	5
<b>Total</b>		<b>483</b>

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

Na fase de extração dos dados e informações dos documentos incluídos, o demandante considerou relevantes os seguintes dados e informações: 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 e limitações do estudo.

Um total de 483 estudos foram inicialmente recuperados nas bases de dados eletrônicas (Tabela 3) e outros quatro estudos foram recuperados em outras fontes. Dos 487 documentos, 364 foram excluídos por não estarem em conformidade com os critérios de elegibilidade definidos pelo demandante e 94 artigos foram excluídos por serem referências duplicadas. O demandante analisou, portanto, 29 artigos disponíveis em textos completos e, nessa fase de análise, 12 documentos foram excluídos e devidamente justificados.

Ao final, 17 artigos foram selecionados e incluídos para a análise qualitativa (Figura 2). Entretanto, o demandante descreve e utiliza apenas 16 estudos para síntese qualitativa.



**Figura 2.** Diagrama do fluxo de identificação e seleção dos estudos conduzido pelo demandante e apresentado no dossiê de 2 de junho de 2021.

Adicionalmente, o demandante realizou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados. Para o único ensaio clínico randomizado (ECR), o estudo CHEST-1, foi utilizada a ferramenta RoB1 de avaliação do *Risk of Bias* da Cochrane. Na avaliação, o demandante considerou que o estudo apresentou qualidade metodológica satisfatória na maioria dos domínios de avaliação do *Risk of Bias* da Cochrane, incluindo parâmetros de seleção, randomização e descrição dos resultados de desfechos previamente definidos no protocolo.

Para avaliar a qualidade da evidência (confiança) utilizando a ferramenta GRADE, o demandante baseou-se apenas nos resultados dos estudos CHEST-1 e sua extensão. Para todos os desfechos analisados, o demandante considerou que a confiança na evidência é alta.

O grupo avaliador, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, realizou avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, os estudos incluídos e as bases de dados consultadas.

O demandante explorou muito bem as bases de informação em busca de literaturas científicas que permitisse encontrar as evidências científicas disponíveis na literatura capazes de responder à pergunta de pesquisa, considerando, sobretudo, os desfechos de interesse analisados: segurança e eficácia. No geral, a revisão sistemática apresentada pelo demandante foi considerada pelo grupo avaliador como adequada.

Cabe ressaltar que embora o demandante tenha relatado a seleção e inclusão de 17 estudos na síntese qualitativa, apenas 16 foram apresentados e sumarizados no Dossiê (Quadro 5). Não foi possível identificar qual seria o décimo sétimo estudo incluído e não apresentado pelo demandante.

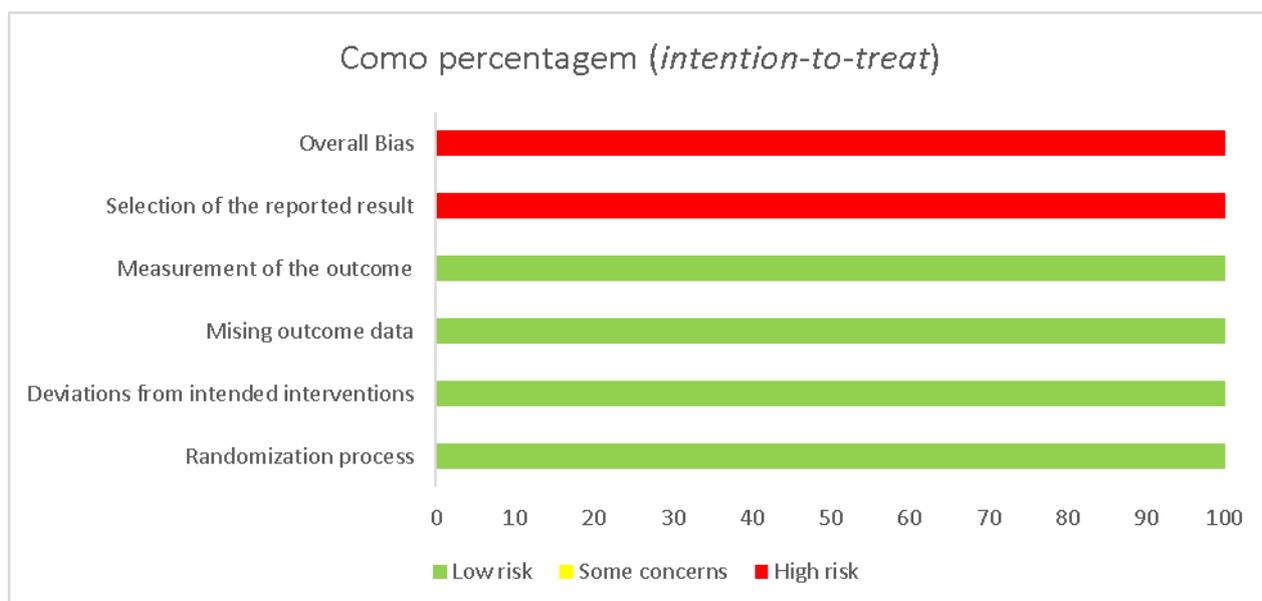
**Quadro 5.** Avaliação da Secretaria Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluir	Delineamento do estudo
Ghofrani et al., 2013 <sup>42</sup>	Sim	ECR - estudo do CHEST-1
D'Armini et al., 2015 <sup>43</sup>	Sim	ECR - Estudo do CHEST-1
Preston et al., 2015 <sup>44</sup>	Sim	ECR - Estudo do CHEST-1
Kim et al., 2016 <sup>45</sup>	Sim	ECR - Estudo do CHEST-1
Wang et al., 2016 <sup>46</sup>	Sim	ECR - Estudo do CHEST-1
Simonneau et al., 2016 <sup>47</sup>	Sim	Estudo de extensão do CHEST-2
Simonneau et al., 2015 <sup>48</sup>	Sim	Estudo de extensão do CHEST-2
Minai et al., 2015 <sup>49</sup>	Sim	Estudo de extensão do CHEST-2
McLaughlin et al., 2017 <sup>50</sup>	Sim	Estudo de vigilância NCT01784562
Ghofrani et al., 2019 <sup>51</sup>	Sim	Estudo observacional EXPERT NCT02092818
Simonneau et al., 2020 <sup>52</sup>	Sim	Estudo observacional EXPERT NCT02092818
Tanabe et al., 2020 <sup>53</sup>	Sim	Estudo observacional NCT02117791
Jansa et al., 2020 <sup>54</sup>	Sim	Estudo observacional
van Thor et al., 2019 <sup>55</sup>	Sim	Estudo observacional
Darocha et al., 2018 <sup>56</sup>	Sim	Estudo observacional
Yamamoto et al., 2017 <sup>57</sup>	Sim	Estudo observacional

Fonte: Extraído do Dossiê apresentado pelo demandante.

### 6.1.1 Avaliação do risco de viés

O grupo avaliador considerou oportuno realizar a avaliação do risco de viés do único ECR incluído pelo demandante (Figura 3) segundo o *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*, utilizando a ferramenta RoB2 (Development Group, 2019). Foram avaliadas somente as publicações do estudo ECR CHEST-1 por se tratar do principal estudo do relatório. Os demais estudos de extensão contemplados neste relatório foram considerados de baixo nível de evidência, e, portanto, considerados apenas para complementar a discussão.



**Figura 3.** Análise do risco de viés dos estudos do CHEST-1 (ferramenta RoB2).

Embora o estudo CHEST-1 tivesse sido considerado pelo demandante como baixo risco de viés e, portanto, com boa qualidade metodológica, na análise do grupo avaliador, algumas ressalvas e preocupações foram apontadas em relação à opção pelos desfechos substitutos mensurados, a ausência de resultados de eficácia dos pacientes que deixaram o estudo e ao curto tempo de seguimento. Tais fatores podem desviar o verdadeiro tamanho do efeito das intervenções avaliadas e não evidenciar o real benefício do medicamento em relação aos comparadores. Desta forma, em geral, o risco de viés foi considerado alto para esse estudo.

Sobre o estudo CHEST-2, é importante destacar que nesse estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto, pelo menos 10% dos 237 participantes (n. 23) foram tratados concomitantemente com antagonistas do receptor da endotelina ou prostanóides em dois anos, o que deve ser considerado com um importante fator de confundimento para a análise dos desfechos de segurança, objetivo do estudo.

Em relação ao risco de viés dos sete estudos observacionais, o demandante utilizou a *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para apontar algumas limitações nos estudos, sobretudo, o pequeno número de participantes e a falta de um comparador. O grupo avaliador utilizou a ferramenta *The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions*

(ROBINS-I) para avaliar o risco de viés destes estudos observacionais incluídos pelo demandante. O estudo de McLaughlin et al, 2017<sup>50</sup>, por se tratar de um ensaio clínico não randomizado também foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I.

A maioria dos estudos é retrospectivo (04) e com pequeno número de participantes, entre 23 (Yamamoto, 2017) e 51 (Jansa, 2020) indivíduos, com exceção dos estudos de Ghofrani, 2019 e Simonneau, 2020, que são estudos que integram o EXPERT (NTCT02092818), que são prospectivos multicêntricos e que incluíram, ao todo, 956 pacientes, e o estudo de Tanabe, 2020, que foi um estudo de vigilância e pós-comercialização, que incluiu 1298 pacientes, mas analisou dados de apenas 1.074. O tempo de seguimento não foi superior a 12 meses, na maioria dos estudos.

Todos os estudos retrospectivos apresentaram problemas e foram considerados como risco de viés crítico em todos os domínios analisados, exceto no domínio relativo ao risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas, para o qual, todos os estudos, inclusive os prospectivos, foram considerados como baixo risco de viés.

O estudo de McLaughlin, 2017, o único ensaio clínico entre os estudos avaliados pelo ROBINS-I, foi um estudo de fase 3b, de braço único, que incluiu 300 participantes dos quais, apenas 87% (n. 262) concluíram o estudo (seguimento médio de 42 semanas) e foram analisados para o principal desfecho que foi segurança e tolerabilidade. O estudo foi avaliado como risco de viés moderado, pois teve problemas devido a fatores de confundimento, particularmente no que tange ao uso de tratamento concomitante a intervenção avaliada, podendo enviesar os resultados encontrados sobre segurança e eficácia.

No geral, o risco de viés foi considerado crítico para todos os estudos, exceto para os estudos de Ghofrani, 2019 e Simonneau, 2020, que integram o estudo EXPERT (NTC02092818), e o estudo de McLaughlin, 2017, que foram considerados como risco de viés moderado. O sumário da avaliação do risco de viés é apresentado no Quadro 6.

**Quadro 6.** Sumário do resultado da avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I, dos estudos observacionais incluídos pelo demandante.

Estudo	Viés devido a confundimento	Viés devido a seleção dos participantes	Viés devido a classificação das intervenções	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido a dados faltantes	Viés devido a mensuração dos desfechos	Viés devido a seleção dos resultados	Viés geral
Ghofrani, 2019	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Moderado
Simonneau, 2020	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Baixo	Moderado
Tanabe, 2020	Crítico	Baixo	Baixo	Baixo	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico
Jansa, 2020	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico
van Thor, 2019	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico
Darocha, 2018	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico
Yamamoto, 2017	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico
McLaughlin, 2017	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado

## 6.2 Síntese das evidências clínicas

Oito artigos delineados como ensaios clínicos, sendo cinco referentes ao ensaio clínico CHEST-1 e três referentes ao estudo de extensão CHEST-2, e outros sete estudos delineados como estudos observacionais e um estudo aberto e não controlado, fase IIIb de vigilância de longo prazo, foram incluídos no conjunto das evidências clínicas e avaliados nesse relatório. O sumário das principais informações de cada um dos estudos encontra-se no Apêndice A.

O estudo CHEST-1 é um ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico multinacional (89 centros e 26 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 semanas, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança do riociguat em pacientes de 18 a 80 anos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar (PEA) entre fevereiro de 2009 e fevereiro de 2012. Após a triagem inicial, os pacientes potencialmente elegíveis participaram de uma fase de pré-tratamento para avaliação da operabilidade. Posteriormente, um total de 261 pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:2 para receber placebo ou riociguat, sendo 173 no grupo riociguat e 88 no grupo placebo<sup>42,43,44,45,46</sup>.

A dose inicial do riociguat foi ajustado para 1 mg, três vezes ao dia, de acordo com a pressão arterial sistêmica sistólica e sinais ou sintomas de hipotensão, variando de 0,5 mg a 2,5 mg, três vezes ao dia, conforme recomendação em bula. 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 e o principal desfecho avaliado (desfecho primário) foi a mudança da linha de base até a semana 16 na distância percorrida em seis minutos (DTC6). Outros desfechos, considerados secundários, foram analisados, como as alterações da linha de base até a semana 16 na resistência vascular pulmonar, o nível de pró-peptídeo natriurético cérebro N-terminal (NT-proBNP), a classe funcional da OMS e o tempo para piora clínica.

De forma complementar, o demandante realizou análise *post-hoc* para avaliar 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/min/m<sup>2</sup>, resistência vascular pulmonar  $< 500$  dyn/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.

O estudo de extensão de longo prazo CHEST-2<sup>47,48,49,50</sup>, multicêntrico e aberto, reportou os resultados da análise final de segurança e eficácia dos pacientes que participaram do estudo CHEST-1, que não desenvolveram EAs graves relacionados ao riociguat e que receberam riociguat por pelo menos dois anos. Se propôs avaliar também as associações entre parâmetros de eficácia e a sobrevida em longo prazo.

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade da terapia em longo prazo. A segurança foi avaliada pelo registro de EAs, EAs graves, descontinuações e mortes. Outros desfechos analisados 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.

No CHEST-2, durante a fase de ajuste de dose, os pacientes do grupo placebo no CHEST-1 passaram a receber 1,0mg de riociguat, 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 riociguat 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 riociguat individualmente ajustado para uma dose máxima de 2,5mg três vezes por dia.

O estudo de acesso expandido para vigilância de longo prazo que incluiu pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar foi um estudo fase IIIb aberto e de braço único, não controlado, que incluiu 300 pacientes. O estudo avaliou EAs mesmo em pacientes em terapia concomitante, o que reduz a confiança na magnitude dos achados supostamente atribuídos apenas ao riociguat.

### 6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

O grupo avaliador considerou relevante explorar nesse relatório desfechos realmente capazes de medir a real eficácia do riociguat. Sendo assim, foram considerados apenas os desfechos de eficácia nos estudos incluídos pelo demandante e avaliados fatores como sobrevida, piora clínica, mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6), bem como alguns desfechos secundários, segundo o demandante.

#### Desfecho 1:

##### **Sobrevida**

A sobrevida não foi um desfecho estudado no estudo CHEST-1. Embora o CHEST-2 tivesse reportado resultados de sobrevida global de 97% (IC de 95%: 93 a 98) em um ano e de 93% (IC de 95%: 89 a 96) em dois anos, o estudo não permitiu fazer comparações com outras intervenções por se tratar de um estudo não controlado. Cabe destacar ainda que o tempo de seguimento deve ser considerado pequeno para avaliar com maior precisão a sobrevida de pacientes portadores de doenças crônicas como a HPTEC, o que o grupo avaliador considerou como importantes limitações do estudo CHEST-2<sup>26</sup>.

#### Desfecho 2:

##### **Piora clínica**

O estudo CHEST-1 reportou resultados acerca da piora clínica entre os grupos comparados, não sendo observada diferença significativa na incidência de piora clínica entre os grupos riociguate e placebo (2% vs. 6%;  $p=0,17$ ). Os autores do estudo reportaram morte de três pacientes no grupo placebo ( $n=88$ ) e dois no grupo riociguate ( $n=173$ ). Uma morte no grupo riociguate, devido a insuficiência renal aguda, foi relacionada pelos autores ao medicamento em estudo.

Ainda em relação à piora clínica, o estudo CHEST-2 reportou a observação do evento em 53 (22%) dos 237 pacientes que completaram o estudo (duração média de acompanhamento de 116 semanas). O estudo reportou ainda piora persistente da classe funcional da OMS (3%) e hospitalização por HP (3%). Não houve diferença na frequência de piora clínica entre os pacientes com HPTEC inoperável e aqueles com HP persistente ou recorrente após endarterectomia (22% vs. 23%). Em um ano, a sobrevida livre de piora clínica foi de 89% (IC de 95%: 84 a 92) e, em dois anos, de 82% (IC de 95%: 77 a 87)<sup>26</sup>.

A exemplo do desfecho sobrevida, o curto tempo de seguimento, embora maior do que no estudo CHEST-1, também foi considerado pelo grupo elaborador como uma importante limitação do estudo CHEST-2, considerando que o tempo de seguimento para uma avaliação mais confiável deste desfecho (piora clínica) em pacientes portadores de doenças crônicas deveria ser maior.

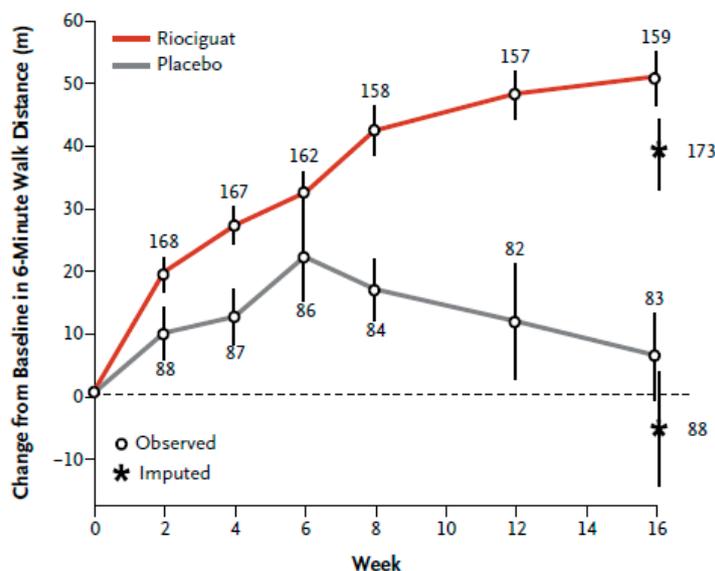
Piora clínica foi reportada também em 19% ( $n. 7$ ) dos 36 pacientes que participaram de um dos estudos observacionais retrospectivos incluídos pelo demandante na análise (Jansa et al, 2020)<sup>55</sup>.

### Desfecho 3:

#### **Mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6)**

O estudo CHEST-1<sup>51</sup> reportou resultados acerca da mudança na distância percorrida em 6 minutos como o principal desfecho analisado na semana 16 e os resultados apontaram diferença significativa favorável ao grupo riociguate. No grupo riociguate, foi observado aumento, em média, de 39 metros na DTC6 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 de 95%]: 25 a 67;  $p < 0,001$ ), com base na análise da população com intenção de tratar (Figura 4).

Por sua vez, o estudo CHEST-2 reportou aumento médio na DTC6 de 52 m ( $\pm 66$  m) em um ano e 50 m ( $\pm 68$  m) em dois anos.



Fonte: Estudo CHEST-1<sup>51</sup>.

**Figura 4.** Diferença média a partir da linha de base no teste de caminhada em 6 minutos.

O teste de caminhada em 6 minutos, considerado um desfecho primário de eficácia do estudo CHEST-1, foi considerado desfecho substituído pelo grupo avaliador, pois o que ele possibilita medir, de forma indireta, é a capacidade dos indivíduos portadores de HPTEC para a realização de exercício físico. Portanto, deve ser considerada como incerta a capacidade preditiva do desfecho DTC6 como um substituído para resultados clínicos como sobrevida e qualidade de vida, que infelizmente não foram avaliados no estudo CHEST-1.

Um dos estudos observacionais retrospectivos, com apenas 51 participantes, reportou mudança na média do DTC6 (metros) com o uso do riociguat, estimando uma média de 57,2 (IC 95%: 19,1 a 95,2);  $p = 0,006$ <sup>54</sup>.

O grupo avaliador considera que, embora baseado no pressuposto de que a DTC6 se correlaciona bem com os eventos clínicos, tal fator não deve ser considerado como o desfecho mais adequado para avaliar a eficácia do riociguat em HPTEC diante do risco iminente de concluir que existe diferença de tratamento clinicamente significativa, favorecendo o riociguat quando, na verdade, pode não haver correspondência com a prática clínica.

#### Desfecho 4:

**Resistência vascular pulmonar (RVP), NT-proBNP (pg/ml), classe funcional da Organização Mundial da Saúde, escore de dispneia de Borg, escore EQ-5D e escore LPH.**

Em termos de desfechos secundários de eficácia, o estudo CHEST-1 reportou resultados sobre a resistência vascular pulmonar, NT-proBNP (pg/ml), classe funcional da Organização Mundial da Saúde, escore de dispneia de Borg, escore EQ-5D e escore LPH (Tabela 4).

Observou-se redução na resistência vascular pulmonar (RVP) com riociguate e aumento com placebo (média da diferença dos mínimos quadrados igual a  $-246 \text{ dyn/seg/cm}^5$ ; IC de 95%:  $-303$  a  $-190$ ;  $p < 0,001$ ). Os níveis de NT-proBNP foram significativamente reduzidos em pacientes tratados com riociguate e as mudanças na classe funcional da OMS também favoreceram significativamente o riociguate.

A RVP teve redução importante e significativa no grupo riociguate ( $-226 [\pm 248]$ ) comparado ao placebo ( $23 [\pm 274]$ ), com diferença média de mínimos quadrados de  $-246$  (IC de 95%:  $-303$  a  $-190$ ;  $p < 0,001$ ) no estudo CHEST-1. Observou-se ainda redução importante e significativa do NT-proBNP no grupo riociguate, com diferença média de mínimos quadrados de  $-444 \text{ pg/ml}$  (IC de 95%:  $-843$  a  $-45 \text{ pg/ml}$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 4.** Resumo dos desfechos secundários de eficácia (CHEST-1).

Desfechos	Variação na semana 16, em relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor p
	Placebo	Riociguate		
Resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm <sup>5</sup> )	23±274	-226±248	-246 (-303 a -190)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	76±1447	1508±2338	-444 (-843 a -45)	< 0,001
Classe funcional da Organização Mundial da Saúde§	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
Escore de dispneia de Borg¶	0,2±2,4	-0,8±2		0,004
Escore EQ-5D **	-0,08±0,34	0,06±0,28	0,13 (0,06 a 0,21)	< 0,001
Escore LPH††	-2±19	-7±19	-6 (-10 a -1)	0,1

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), adaptação do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, variam de 0 a 105, com pontuações mais altas indicando pior qualidade de vida.

Alguns estudos observacionais também reportaram resultados para esses desfechos. Um dos menores estudos observacionais retrospectivos, incluindo apenas 28 pacientes (Darocho, 2018)<sup>56</sup>, estimou uma redução da RVP em 25% e

da pressão de artéria pulmonar média em 15% ( $p < 0,001$  ambos). Outro estudo ainda menor, com 23 pacientes<sup>57</sup>, reportou que houve melhora na classe funcional da OMS em relação à linha de base, com redução de  $-116,5 \pm 188,6$  pg/ml ( $p = 0,0156$ ) no BNP entre o sexto e o décimo segundo mês de tratamento.

## 6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

O grupo avaliador considerou os dados de segurança reportados nos estudos incluídos pelo demandante para analisar os efeitos indesejáveis do riociguat. Cabe ressaltar que no estudo CHEST-1 não foram realizadas análises estatísticas para os eventos adversos, que foram reportados apenas em números absolutos. O estudo sugere que os eventos adversos foram mais frequentes no grupo riociguat (92%), comparado ao grupo placebo (86%).

### Desfecho 1

#### Eventos adversos (EAs)

O estudo CHEST-1 reportou a incidência de EAs em 86% dos pacientes tratados com placebo e 92% no grupo tratado com riociguat. A insuficiência ventricular direita (em 3% dos pacientes em cada grupo), síncope (em 2% do grupo riociguat e 3% do grupo placebo) e hemoptise (em 2% do grupo riociguat) foram os EAs graves mais comuns. 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 riociguat; e síncope e trauma em um paciente cada (1%) no grupo placebo.

Descontinuaram o tratamento, cinco pacientes (3%) no grupo riociguat e dois (2%) no grupo placebo, em todos os casos, devido a ocorrência de EAs, sendo um no grupo do riociguat. Quatro pacientes (2%) no grupo riociguat e dois (2%) no grupo placebo descontinuaram o tratamento por EAs graves não relacionados ao tratamento.

O estudo CHEST-2 reportou resultados que sugerem a incidência de EAs semelhante em pacientes com HPTEC inoperável e hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após PEA, embora síncope e hipotensão fossem menos comuns neste último subgrupo (Tabela 5). Com relação aos EAs graves, os mais observados no estudo foram síncope (23 [10%]), agravamento da hipertensão pulmonar (18 [8%]) e insuficiência ventricular direita (16 [7%]). Quatorze (6%) pacientes interromperam a terapia com riociguat por EAs.

**Tabela 5.** Resultado dos eventos adversos (CHEST-2).

	HPTEC inoperável n=172 (%)	Hipertensão pulmonar persistente/recorrente n=65 (%)	Total n=237 (%)
Qualquer EA	170 (99)	63 (97)	233 (98)
<b>EA &gt; 15% da população geral</b>			
Nasofaringite	50 (29)	17 (26)	67 (28)
Edema periférico	38 (22)	17 (26)	55 (23)

**EAs de interesse especial em > 5% da população geral**

<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)

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

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.

No estudo de acesso expandido (NCT01784562)<sup>50</sup>, EAs foram relatados em 273 pacientes (91%) (Tabela 6), 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 riociguate foi semelhante entre os subgrupos de pacientes (Tabela 6).

**Tabela 6.** Resultados dos eventos adversos (estudo de acesso expandido NCT01784562).

	População geral (n=300)	Pacientes que trocaram para riociguate (n=84)*	Pacientes virgens de tratamento (n=216)
<b>Qualquer EAs</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)

Fonte: 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 riociguate.

## Desfecho 2

### Morte por EAs

Mortes por EAs foram reportados no estudo CHEST-1<sup>51</sup> em dois pacientes (1%) no grupo riociguate (insuficiência cardíaca e insuficiência renal aguda) e em três pacientes (3%) no grupo placebo (insuficiência respiratória, parada circulatória e parada cardíaca). No caso do paciente que morreu por insuficiência renal aguda, os autores concluíram que houve relação com o uso do medicamento em estudo.

No estudo de acesso expandido (Tabela 6), cinco óbitos (2%) foram relatados durante o estudo (um caso cada de histiocitoma fibroso maligno pleomórfico, pneumonia, traumatismo cranioencefálico, insuficiência cardíaca e embolia

pulmonar). 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 riociguate.

### 6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>58</sup>. O grupo avaliador mediu a qualidade da evidência apenas dos desfechos considerados críticos e importantes, reportados pelo estudo CHEST-1 para todos os desfechos, exceto sobrevida global, para o qual foi considerado o estudo CHEST-2.

O sumário do perfil de evidências avaliado pelo GRADE é apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7.** Perfil de evidências sobre a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com HPTEC, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE.

Nº dos estudos	Desenho do estudo	Avaliação da incerteza					Nº de pacientes		Impacto	Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistências	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Riociguate	Placebo			
<b>Sobrevida global (seguimento: média 16 semanas; avaliado com: sobrevida em um e dois anos; escala: de 0 a 100)</b>											
1	ECR Estudo CHEST-2	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	Evidência de estudo sem comparador	237	0	Sobrevida média de 97% (IC 95%:93–98) em um ano e de 93% (IC 95%: 89 - 96) em dois anos.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
<b>Piora clínica (avaliado com: morte, piora da classe funcional da OMS e hospitalização)</b>											
1	ECR Estudo CHEST-1.	grave <sup>b,c</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	Comparou com placebo e não com melhor cuidado no SUS	173	88	2% de casos de piora clínica no grupo riociguate e 6% no grupo placebo.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
<b>Mudança na distância percorrida em 6 minutos (seguimento: média 16 semanas; avaliado com: distância em METROS percorrida em 6 minutos)</b>											
1	ECR Estudo CHEST-1	grave <sup>b,c</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	Comparou com placebo e não com melhor cuidado no SUS	173	88	Em 16 semanas: +39 (79) com riociguate e -6 com placebo; diferença média de 46 (IC 95%:25 - 67); p<0,001.	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Segurança (seguimento: média 16 semanas; avaliado com: eventos adversos; escala: de 0 a 100)</b>											

Avaliação da incerteza							Nº de pacientes		Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Riociguat	Placebo			
1	ECR Estudo CHEST-1	grave <small>b,c</small>	não grave	não grave	não grave	Comparou com placebo e não com melhor cuidado no SUS	173	88	EAs graves mais comuns em 16 semanas: insuficiência ventricular direita (3% de cada grupo), síncope (2% do grupo riociguat e 3% do placebo) e hemoptise (2% do riociguat). Em 2 anos: 129 (54%) riociguat e 3% do placebo. EAs graves relacionados ao medicamento em 16 semanas: 5 (3%) riociguat e 2 (2%) placebo. Em 2 anos: 114 (48%) riociguat. Descontinuações por EAs em 16 semanas: 5 (3%) riociguat e 2 (2%) placebo. Em 2 anos: 14 (6%) riociguat.	⊕⊕⊕○ MODERAD A	IMPORTANTE

A. Estudo de braço único sem comparador. B. O comparador na pergunta PICO do PTC foi o placebo, embora a demanda de incorporação proposta pelo demandante tenha sido como alternativa ao cuidado usual disponível no SUS, o que não deve ser confundido com placebo. C. A utilização de desfechos substitutos pode não evidenciar o real benefício do medicamento em relação ao controle; desfechos críticos como cura, morte e sobrevida não foram avaliados no estudo. LSMD: média da diferença dos mínimos quadrados.

#### 6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Embora baixa, as evidências sugerem que os efeitos desejáveis podem superar os efeitos indesejáveis. Entretanto, existem incertezas quanto ao potencial do medicamento em salvar vidas e aumentar a qualidade de vida e sobrevida global e livre de progressão da doença, devido à pouca robustez dos estudos apresentados como fontes de evidências para esses desfechos, sobretudo se considerar que nenhum estudo incluído comparou o riociguat com qualquer tratamento atualmente disponível no SUS para esses pacientes.

### 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Cabe destacar que o preço do medicamento sugerido pela demandante é o mesmo independente da apresentação/concentração e, portanto, o custo da dose para nos esquemas de tratamento é o mesmo, independente da dose diária recomendada (0,5; 1,0; 1,5 ou 2,5 mg).

## 7.1 Avaliação econômica

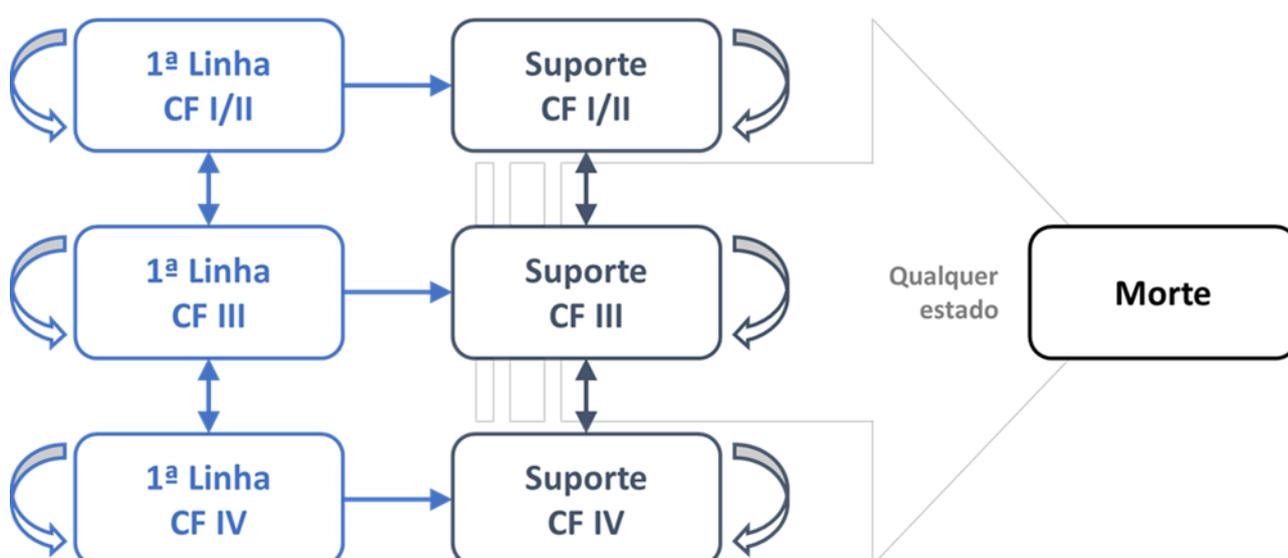
Uma análise de custo-efetividade foi realizada pelo demandante e consistiu em um modelo de custo-efetividade a partir de um modelo dinâmico do tipo Markov. O modelo proposto, basicamente construído sobre os resultados reportados pelo estudo CHEST-1<sup>42</sup>, considerou uma população de pacientes brasileiros adultos com HPTEC considerada inoperável ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar que poderão transacionar em quatro diferentes estados de saúde, definidos com base no sistema de classificação funcional (CF) criado pela *New York Heart Association* (NYHA) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Considerando que pode existir baixa representatividade de pacientes no estado de saúde CF I nos estudos clínicos<sup>42</sup>, o demandante unificou para a modelagem os estados de saúde CF I e CF II (Tabela 8), unindo assim os pacientes de menor impacto da doença e menor custo, conforme estudos previamente publicados<sup>59,60</sup>.

**Tabela 8.** Classes funcionais utilizadas como estados de saúde 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 riociguat CHEST-1<sup>42</sup> e CHEST-2<sup>59,60</sup>. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 5.



Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

**Figura 5.** Estrutura de Markov do modelo de custo-utilidade apresentada pelo demandante.

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde<sup>61</sup>.

**Quadro 7.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	<b>Adequado.</b> Compatível com o caráter crônico da doença
Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção x comparador)	Riociguate + melhores cuidados de suporte x somente melhores cuidados de suporte (ou placebo + melhores cuidados de suporte)	<b>Adequado.</b> Segue as recomendações das diretrizes brasileiras atuais. Como melhor cuidado de suporte, considerou-se o uso da varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia, todos disponíveis no SUS
População em estudo e subgrupos	Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia no Sistema Único de Saúde	<b>Adequado.</b> Consistente com a proposta e indicação apresentada
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs)	<b>Adequado.</b> Compatível com o caráter crônico da doença
Horizonte temporal	40 anos. Tempo de vida até um máximo de 70 anos de avaliação e ciclos de 16 semanas	<b>Adequado.</b> Compatível com o caráter crônico da doença e consistente com as referências utilizadas para as entradas no modelo (CHEST-1)
Taxa de desconto	5% para os resultados econômicos e clínicos e de 0% e 10% de taxas de desconto para as análises de sensibilidade	<b>Adequado.</b> Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
Perspectiva da análise	SUS	<b>Adequado.</b> Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
Medidas da efetividade	Descontinuação do tratamento, progressão clínica, mortalidade e eventos adversos	<b>Incerto.</b> Embora os desfechos tenham sido extrapolados dos estudos CHEST-1 e 2, devem ser utilizados com cautela pelas incertezas associadas ao uso de dados secundários no modelo
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs). Medidas de utilidade extraídas do estudo CHETS-1 e classe funcional segundo a OMS	<b>Incerto.</b> Embora os dados tenham sido extrapolados do estudo CHEST-1, devem ser utilizados com cautela devido a possíveis incertezas quanto à utilização da melhor ferramenta disponível, específica ou não, para mensurar qualidade de vida em pacientes com HPTEC
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos (aquisição e administração de medicamentos, exames e recursos de diagnóstico, monitoramento e manejo da doença). Foram considerados os custos com o tratamento utilizando o riociguate, com os cuidados de suporte e de rotina por classe funcional, como consulta, hospitalização e cuidado domiciliar, além dos custos com os eventos associados à HPTEC. Os valores foram obtidos de fontes oficiais (SIGTAP, SIH e PMVG 17%)	<b>Incerto.</b> Foram considerados os custos médicos diretos envolvidos nas intervenções analisadas no caso-base do modelo. Deve-se atentar, porém, para o fato do demandante ter optado por uma taxa de ICMS de 17% e não, de 18%, sem apresentar os devidos argumentos. Não foi possível identificar a referência temporal da tabela da CMED utilizada e detalhes sobre a apresentação de referência do riociguate em termos de concentração e número de comprimidos por caixa.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	<b>Adequado.</b> Moeda corrente no Brasil

<b>Método de modelagem</b>	Modelo de Markov	<b>Adequado.</b> Consistente com o caráter crônico da HPTEC
<b>Pressupostos do modelo</b>	O modelo é separado em duas partes cronologicamente definidas como antes e depois de 16 semanas. Riociguate foi considerado medicamento de primeira linha de tratamento da HPTEC em estado de saúde definido por CF II, III e IV. Considera a mudança de padrão de tratamento se o paciente descontinuou ou não o tratamento com riociguate. O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida seria negligente. Morte pode ocorrer em qualquer estado de saúde	<b>Adequado.</b> Considerando ser a HPTEC uma doença rara e complexa, com diversos estados de saúde, sendo em alguns casos inoperável, persistente/recorrente e ainda sem alternativa terapêutica medicamentosa específica no SUS, haja vista que o único tratamento disponível no sistema para inoperável ou persistente/recorrente.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	As incertezas inerentes aos parâmetros no modelo proposto foram muito bem exploradas na análise de sensibilidade determinística e probabilística	<b>Adequado.</b> A maioria dos principais parâmetros do modelo foi avaliada, como custos com medicamentos e procedimentos, utilidades e probabilidades de transição

### 7.1.2. Variáveis e parâmetros imputados no modelo de análise econômica

Os parâmetros relativos aos pressupostos e as proporções de pacientes nos estados de saúde, assumidos e imputados no modelo apresentados pelo demandante em sua avaliação econômica, estão descritos no Quadro 8. Chama a atenção a notória desproporção na distribuição dos pacientes entre as classes funcionais. Somente 4% dos pacientes são considerados no modelo classificados como CF IV, o que deve ser considerado como uma importante incerteza que deve e foi tratada nas análises de sensibilidades realizadas pelo demandante, na análise de custo-efetividade apresentada.

Deve-se ressaltar ainda que, embora a intervenção de interesse no modelo tenha sido o riociguate 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, as referências utilizadas pelo demandante, tanto para definir a duração e o número de ciclos do modelo (cada ciclo com duração de 16 semanas) como para definir as probabilidades de desfechos e de transição, foram extrapoladas do estudo CHEST-I, cujo comprador foi o placebo, e não os melhores cuidados de suporte disponíveis no SUS.

**Quadro 8.** Variáveis e parâmetros do modelo de análise econômica desenvolvido pelo demandante.

Variáveis	Parâmetros	Referências
Coorte de pacientes	100	Estudo CHEST-1
Duração do ciclo (anos)	0,308	Bula Adempas
Taxa de desconto	5%	Estudo CHEST-1
Horizonte temporal (anos)	40	Arbitrário
Proporção de pacientes CF I/II	32%	Estudo CHEST-1
Proporção de pacientes CF III	64%	Estudo CHEST-1

Proporção de pacientes CF IV	4%	Estudo CHEST-1
Proporção de homens	34%	Estudo CHEST-1
Proporção de mulheres	66%	Estudo CHEST-1
Idade média inicial (anos)	59	Estudo CHEST-1

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

Para estimar a progressão clínica e as probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo, os autores consideraram o braço do placebo do estudo CHEST-1, como representativo dos melhores cuidados de suporte oferecidos no SUS, tendo em vista o devido ao fato de que os pacientes neste estudo tinham à sua disposição o uso de terapias usualmente utilizadas no manejo de HPTEC.

O modelo de Markov considerou 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 (pode acontecer em qualquer estado de saúde e em qualquer idade). O demandante considerou como possíveis eventos, as mudanças na CF dos pacientes ao longo do tempo, a partir da qual eles poderiam regredir, progredir ou permanecer na mesma CF. Os estados e as probabilidades de transição assumidos no modelo são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Estados de saúde e probabilidades de transição no modelo da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.

Intervenções	Estados de Transição	Média*	Erro padrão	Referência
Placebo	CF I/II para CF III	0,153	0,015	CHEST-I
	CF III para CF I/II	0,290	0,029	
	CF III para CF IV	0,052	0,005	
	CF IV para CF III	0,569	0,057	
	CF I/II para CF IV	0	0	
Riociguat	CF I/II para CF III	0,125	0,012	CHEST- I
	CF III para CF I/II	0,449	0,045	
	CF III para CF IV	0,036	0,004	
	CF IV para CF III	0,781	0,078	
	CF I/II para CF IV	0	0	

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

\* Ciclo de 16 semanas

Somente nas primeiras 16 semanas (primeiros ciclos) foram utilizados dados do estudo CHEST-I. Para os demais ciclos (após 16 semanas) o demandante utilizou dados dos estudos observacionais CHEST-2 e Giessen<sup>69</sup> para comparar um cenário no qual o riociguat é associado aos melhores cuidados de suporte, com outro, no qual o paciente recebe

placebo associado a melhores cuidados de suporte. Diante da ausência de dados de regressão de CF e eventos adversos em pacientes em uso somente de melhores cuidados de suporte, o demandante considerou apenas as transições de progressão e morte no modelo após 16 semanas de modo a evitar viés na análise.

Nos demais ciclos do modelo (após 16 semanas) as probabilidades de transição por ciclo para riociguatate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte foram estimadas com base na extrapolação das curvas de Kaplan-Meier, recurso estatístico utilizado pelo próprio demandante, com base em metodologia de parametrização de curvas, sendo avaliadas as distribuições paramétricas Weibull, lognormal, loglogística e exponencial.

Parâmetros relativos às taxas de mortalidade entre os pacientes que receberam melhores cuidados de suporte foram estimados com base na sobrevida em cinco anos e foram estimadas através de metodologias de conversão de probabilidade em taxa. Os dados estão demonstrados na Tabela 10.

**Tabela 10.** Sobrevida em 5 anos por subgrupo de pacientes que receberam melhores cuidados de suporte.

Subgrupo	Sobrevida em 5 anos	Mortalidade por ciclo	Referência
	Por classe funcional		
CF I/II	0,290	0,029	Estudo Giessen <sup>69</sup>
CF III	0,052	0,005	
CF IV	0,569	0,057	

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

A mortalidade por comparador em 16 semanas, considerando o estudo CHEST -1, foi estimada pelo demandante em 1,2% entre os pacientes que receberam riociguatate mais os melhores cuidados em saúde, e 3,4% entre aqueles que receberam somente melhores cuidados em saúde. Não houve significância estatística (OR = 0,33; IC de 95%: 0,05 a 2,02). Na comparação indireta dos tratamentos, as taxas foram de 10,1% e 22,7%, respectivamente, com OR = 0,38 (IC de 95%: 0,24 a 0,62) favorável ao riociguatate mais melhores cuidados de suporte. Para a mortalidade geral o demandante considerou a tábua de mortalidade do IBGE de 2019.

### 7.1.3. Qualidade de vida e medidas de utilidade consideradas no modelo

O demandante considerou no modelo os dados de qualidade de vida extrapolados do estudo CHEST- I. Importante destacar que os valores globais de utilidade reportados pelo referido estudo reportam alterações de qualidade de vida em um curto espaço de tempo, não superior a 16 semanas, além de não demonstrarem diferença estatisticamente relevante, conforme demonstrado na Tabela 11.

**Tabela 11.** Qualidade de vida por classe funcional e intervenções avaliadas.

Classe funcional	Riociguatate + melhores cuidados de suporte (DP)	Melhores cuidados (DP)
------------------	--	------------------------

CF I/II	0,685 ±0,202	0,752 ±0,204
CF III	0,630 ±0,251	0,629 ±0,240
CF IV	0,470 ±0,335	0,250 ±,376
Classe funcional	Riociguate + melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados
CF I/II	0,753 ±0,201	0,726 ±0,199
CF III	0,662 ±0,223	0,570 ±0,289
CF IV	0,498 ±0,327	0,362 ±0,330

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

Como não se observou diferença significativa na qualidade de vida dos pacientes em uso de riociguate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte, em atendimento a suposta recomendação da Conitec em 2019<sup>4</sup>, o demandante assumiu como pressupostos no modelo que as utilidades seriam iguais para os comparadores, conforme demonstrado na Tabela 12.

**Tabela 12.** Utilidade por classe funcional considerada no modelo.

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

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

#### 7.1.4. Estimativas de custos considerados no modelo.

Uma vez que a perspectiva econômica adotada pelo demandante na análise econômica foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora, apenas custos diretos foram considerados no caso base. Os custos de procedimentos e monitoramento, como consultas médicas e cuidado domiciliar, tiveram como base os preços padronizados no Sistema

<sup>4</sup> CONITEC. Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica. In: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. Brasília 2019.

de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órtese, Prótese e Meios Auxiliares de Locomoção do SUS (SIGTAP).

Para estimar os custos por hospitalização por HPTEC, o demandante considerou 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). Por prudência, não foram considerados valores mais atuais de internação devido as incertezas quanto ao impacto que a pandemia de coronavírus iniciada em 2020, no Brasil, poderia ter sobre os custos hospitalares no país.

Os custos de exames diagnósticos foram estimados com base no custo de três hemogramas (R\$ 4,11 cada), três dosagens de sódio (R\$ 1,85 cada), três dosagens de potássio (R\$ 1,85 cada), três dosagens de uréia (R\$ 1,85 cada), três dosagens de creatinina (R\$ 1,85 cada), três determinações de tempo e atividade de protrombina (R\$ 2,73 cada), uma tomografia (R\$ 136,41 cada), um ECG (R\$ 39,94 cada), três testes de caminhada (R\$ 2,18 cada) anuais. Os custos com o monitoramento e manejo clínico da doença são apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13.** Custos do monitoramento e manejo da doença, incluindo os eventos adversos considerados no modelo.

Monitoramento da doença por classe funcional (CF)				
Recurso	Custo	Uso em CF I/II	Uso em CF III	Uso em CF IV
Consulta médica	R\$ 10,00	40%	50%	75%
Hospitalização	R\$ 4.814,72	7%	12%	22%
Cuidados domiciliares	R\$ 18,29	100% (2x/semana)	100% (4x/semana)	100% (7x/semana)
Manejo da doença				
Recurso	Custo		Frequência/Ciclo	
Consulta com especialista	R\$ 10,00		40%	
Consulta com clínico geral	R\$ 10,00		90%	
Exames diagnósticos	R\$ 75,20		100%	
Hospitalização	R\$ 75,20		60%	
Custo por evento adverso ( morbidade -DATASUS)*				
Código da morbidade	Evento adverso	Custo por internação		
CID I21 a I22	Parada cardíaca	R\$ 3.874,25		
CID I50	Insuficiência ventricular direita	R\$ 1.756,27		
CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99	Síncope	R\$ 968,46		
CID I85 a I99	Hipotensão	R\$ 711,80		
CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99	Hemoptise	R\$ 968,46		
CID D51 a D64	Anemia	R\$ 711,10		
CID I44 a I49	Fibrilação atrial	R\$ 4.340,69		
CID K82 a K83 e K87 a K93	Hemorragia gastrointestinal	R\$ 817,23		

CID J09 a J11	Pneumonia	R\$ 1.058,98
CID X50 a X59 e Y10 a Y89	Cateterização cardíaca	R\$ 632,94
CID I85 a I99	Hipertensão pulmonar	R\$ 4.814,72

\* <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxqid10lm.htm#topo>  
 Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

Para os cálculos dos custos com a aquisição dos medicamentos, o demandante considerou os preços máximos de venda ao Governo, segundo reportado pela CMED ou segundo o Banco de Preços em Saúde, quando disponíveis. Para o riociguate foi adotado o preço negociado da Casa Hunter e FEBRARARAS, segundo informou o demandante ao apresentar no Dossiê o preço proposto para compra do medicamento com a empresa Bayer. Os preços imputados no modelo estão descritos na Tabela 14.

**Tabela 14.** Custos dos medicamentos e insumos considerados no modelo.

Itens de Custo	Preço Médio	Referência
<b>Riociguate (PMVG 17%)</b>	R\$ 151,96	CMED, 2021
<b>Riociguate (proposta ICMS 17%)</b>	R\$ 85,80	Proposta Bayer
<b>Suporte: Varfarina 5mg</b>	R\$ 0,11	BPS, 2019
<b>Suporte: Furosemida 40mg</b>	R\$ 0,03	BPS, 2019
<b>Suporte: Digoxina 0,125mg</b>	R\$ 0,07	BPS, 2019
<b>Oxigênio (m<sup>3</sup>)</b>	R\$ 47,83	BPS, 2020

Fonte: Adaptado do Dossiê apresentado pelo demandante

### 7.1.5. Resultados da análise de custo-efetividade

Como resultado da avaliação econômica, o demandante constatou que, em 40 anos de tempo horizonte, o uso de riociguate + melhores cuidados de suporte resultou em um total de 11 anos de vida (LYs) e 7,1 anos de vida ajustados à qualidade (QALYs), enquanto o uso de placebo + melhores cuidados de suporte, resultou em 8,1 LYs e 4,8 QALYs no mesmo período. A mediana de sobrevida global dos pacientes foi de 203 meses (17 anos) e 126 meses (10,5 anos) com e sem uso de riociguate, respectivamente (Tabela 15).

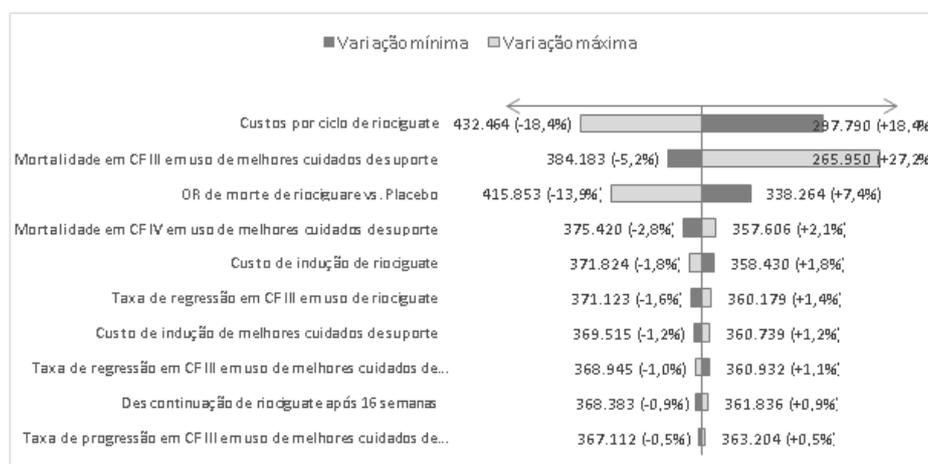
O uso de riociguate levou a um aumento de R\$ 767.893,00 nos custos de tratamento dos pacientes em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte, com potencial aumento de R\$ 49.099,00 em custos médicos, supostamente associado a uma maior sobrevida dos pacientes em uso do riociguate. O demandante não considerou um limiar fixo de custo-efetividade, optando pela realização de análise de probabilidade de custo-efetividade por limiar adotado. Como resultado da avaliação econômica, o demandante estimou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 282.540,00/LY ou R\$ 365.127,00/QALY em 40 anos (Tabela 15).

**Tabela 15.** Resultados da avaliação de custo-efetividade por comparador conduzida pelo demandante.

Resultado	Placebo + melhores cuidados de suporte	Riociguate + melhores cuidados de suporte	Incremental
Anos de vida (LY)	8,12	11,01	2,89
Anos de vida ajustados à qualidade (QALY)	4,82	7,06	2,24
Custos diretos (R\$)	226.908,00	1.043.901,00	816.993,00
<b>Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)</b>			R\$ 282.540,00/LY R\$ 365.127,00/QALY

Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021. As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

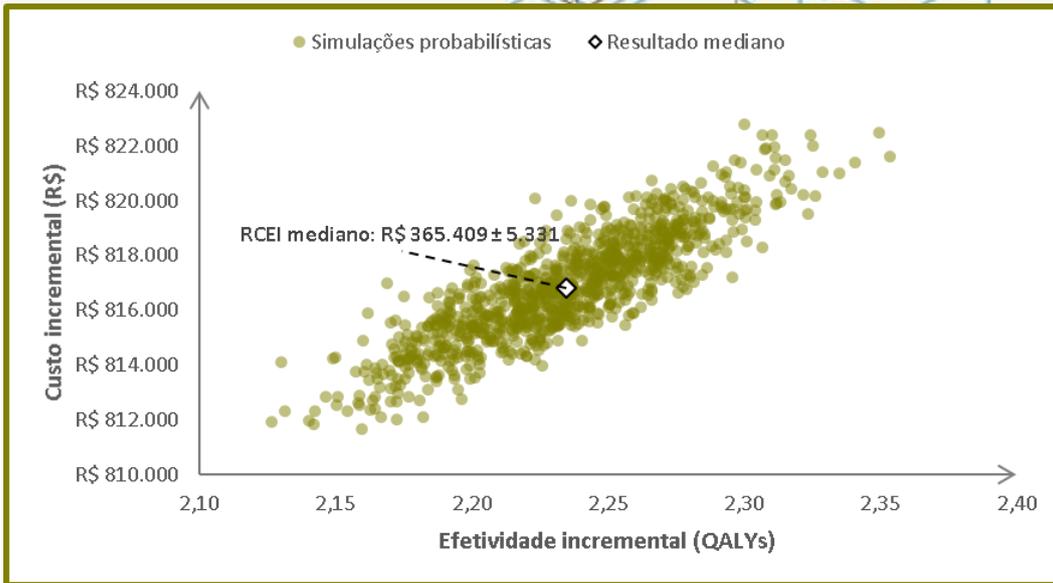
As análises de sensibilidade conduzidas pelo demandante com o objetivo de avaliar as incertezas do modelo demonstraram que os principais fatores de incerteza no resultado de RCEI por QALY foram relacionados ao custo de riociguate, mortalidade e taxas de progressão de pacientes por ciclo, como restou demonstrado na Figura 6.



Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

**Figura 6.** Diagrama de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de custo-efetividade.

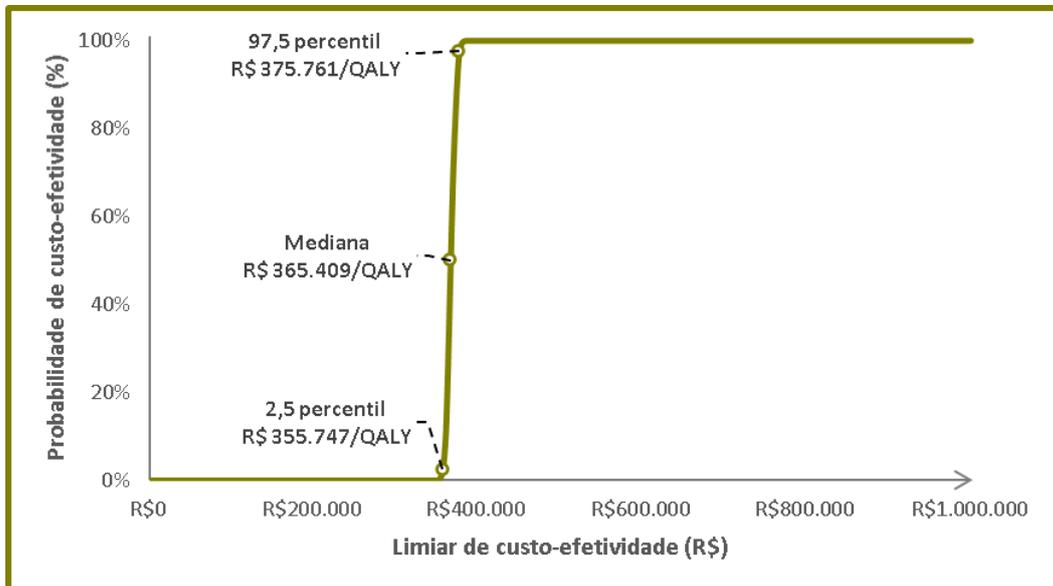
A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que, mesmo diante de possíveis incertezas relativas aos parâmetros individuais imputados no modelo, a variabilidade foi relativamente baixa e bem próxima do resultado base do modelo (R\$ 365.127,00/QALY), mantendo-se, portanto, dentro do intervalo de confiança dos resultados probabilísticos. De acordo com as simulações, a RCEI mediana foi de R\$ 365.409,00/QALY (IC de 95%: 355.747,00 a 375.761,00). A Figura 7 mostra a distribuição dos resultados das interações.



Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

**Figura 7.** Gráfico da distribuição dos resultados das iterações na análise de sensibilidade probabilística.

De acordo com o modelo, a probabilidade de as simulações probabilísticas serem custo-efetivas por limiar de custo-efetividade com o uso de riociguate combinado aos atuais melhores cuidados de suporte tem chances potenciais de 50% para ser custo-efetivo a R\$ 365.409,00/QALY, chegando a 97,5% a R\$ 375.761,00/QALY e 100% a R\$ 382.163,00/QALY (Figura 8).



Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

**Figura 8.** Probabilidade do riociguate ser custo-efetivo por limiar considerado.

### 7.1.5. Limitações da análise de custo-efetividade

Embora bastante robusta, existem algumas limitações da análise de custo-efetividade que precisam ser destacadas nesse relatório pelo grupo avaliador. De forma mais enfática, devemos destacar que os valores de preferências

que embasaram os dados de utilidade no modelo, oriundos do estudo clínico CHEST-1, podem não refletir o real impacto dessas estimativas na população brasileira. Da mesma forma, devemos destacar o caráter genérico do formulário EQ-5D, o que pode tornar incerto o real valor da qualidade de vida imputado no modelo.

Importante destacar também que o fato de o demandante ter considerado equivalentes o grupo placebo analisado no estudo CHEST-1 e o cenário atual (comparador), no qual os pacientes fazem uso apenas de “melhores cuidados de suporte” oferecidos pelo SUS e não de placebo, pode acabar favorecendo o riociguate e aumentando ainda mais as incertezas quanto aos resultados da análise de custo-efetividade do modelo, superestimando a sobrevida global e o QALY, em favor do riociguate.

## 7.2 Impacto orçamentário

Para a análise do impacto orçamentário, o demandante foi fiel às recomendações das Diretrizes Brasileiras de Impacto Orçamentário<sup>62</sup> e optou por não aplicar taxas para os ajustes de inflação e descontos. A população brasileira por ano foi baseada na projeção da população brasileira reportada pelo IBGE em 2018<sup>63</sup> e incluiu apenas a população adulta, maior de 18 anos. Não foram consideradas possíveis demandas judiciais.

A análise considerou a mesma população utilizada no modelo de custo-efetividade, e o tamanho foi estimado pelo método epidemiológico. O demandante considerou que, como o desenvolvimento da HPTEC está relacionado a uma seqüela do tromboembolismo pulmonar, a estimativa do número de casos de HPTEC baseou-se na estimativa do número de pacientes que sobrevivem à embolia pulmonar aguda. Para isso, 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<sup>64</sup>. Embora possa ser considerada uma Diretriz antiga, com mais de 16 anos desde a sua publicação, essa foi considerada pelo demandante como a melhor referência para estimar o tamanho da população na análise do impacto orçamentário, por se tratar da referência mais atual em termos de população brasileira.

O demandante considerou a probabilidade de 82,8% (IC de 95%: 79,0 a 86,3%) de um paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar no Brasil<sup>65</sup> e a probabilidade de 3,2% (IC de 95%: 2,0 a 4,4%) de um paciente que sobreviveu a um evento de embolia pulmonar evoluir para HPTEC<sup>66</sup>. Finalmente, foi necessário considerar uma taxa de 37,1% de pacientes inoperáveis e de 35% de pacientes recorrentes/persistentes pós-cirurgia para obtenção da população de pacientes de interesse<sup>66,67,68</sup>.

O demandante considerou, com base na opinião de uma especialista, que caso o diagnóstico de HPTEC seja realizado corretamente em cerca de 50% dos pacientes 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 de HPTEC no SUS colaborariam para o aumento desta taxa de diagnóstico.

Considerou-se também que, mesmo após a incorporação de um medicamento no SUS, o acesso ao tratamento pode enfrentar dificuldades de gestão e logística, além da 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%, considerando-se o tratamento de doenças raras<sup>69</sup>.

A base para os cálculos utilizados pelo demandante para estimar a população elegível a cada ano são apresentados na Tabela 16.

**Tabela 16.** Cálculos feitos pelo demandante para estimar o tamanho da população elegível.

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026	Referências
População brasileira adulta	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704	IBGE, 2018*
Incidência de embolia pulmonar			0,05%			63
Sobrevivência a embolia pulmonar		82,9% (IC95%: 79,0 – 86,3)				64
Incidência de HPTEC		3,2% (IC95%: 2,0 – 4,4)				65
% Pacientes inoperáveis			37,1%			66
% recorrentes/persistentes após cirurgia			35%			67
Pacientes inoperáveis estimados	795	804	812	819	826	
Pacientes recorrentes/persistentes estimados	472	477	482	489	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>	

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

\* IBGE. Projeção da população por sexo e idade simples - 2010/2060. 2018.

A análise avaliou um período de cinco anos, entre 2022 e 2026. Após a aplicação de todos os critérios, a população ao longo desses anos foi estimada em 634 em 2022; 672 em 2023; 713 em 2024; 755 em 2025 e 800 em 2026. Sobre o total de pacientes estimados, o demandante considerou diferentes taxas de diagnóstico ao longo dos cinco anos do horizonte temporal da análise do impacto orçamentário para definir o tamanho da população/ano imputada na análise, como apresentado na Tabela 17.

**Tabela 17.** Taxa de diagnóstico de HPTEC e tamanho da população elegível para a análise do impacto orçamentário.

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

\* Arbitrada em 50% em 2022, com incremento de 5% a cada ano seguinte após introdução de tratamento específico

O impacto orçamentário foi estimado, portanto, a partir da diferença de custos entre dois cenários, considerando a definição de população elegível e o número de pacientes ao longo dos cinco anos da análise. O cenário atual considerou que os pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia recebem apenas melhores

cuidados de suporte como opção terapêutica. No cenário proposto, os pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia passam a receber como tratamento, além dos melhores cuidados de suporte, riociguate ou não (Tabela 18).

**Tabela 18.** Cenários atual e proposto considerados na análise do impacto orçamentário considerando a população anual elegível.

Cenário atual					
Opções de tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Riociguate + melhores cuidados de suporte	0	0	0	0	0
Placebo + melhores cuidados de suporte	634	672	713	755	800
Cenário proposto					
Opções Tratamento	2022	2023	2024	2025	2026
Riociguate + melhores cuidados de suporte	253	296	345	402	469
Placebo + melhores cuidados de suporte	380	376	368	353	332

Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

As probabilidades de transição entre as classes funcionais (CF) foram as mesmas imputadas no modelo de custo-efetividade. Taxas de mortalidade anuais de pacientes em uso de melhores cuidados de suporte foram estimadas com base na sobrevivência global de pacientes reportada na literatura<sup>70</sup>. 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 e de Gall et al<sup>36</sup>.

A transição de CF e/ou morte foi assumida apenas anualmente, sendo considerado 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.

O custo anual por classe funcional (CF) foi estimado em CF I/II R\$ 5.219,40; CF III R\$ 66.980,80 e CF IV R\$ 44.499,06, com base em custo unitário e uso de recursos, entre os quais, medicamentos, oxigênio, consultas médicas, cuidados domiciliares e internações hospitalares. Não foram adotadas probabilidades de eventos adversos após a 16ª semana, mas apenas aquelas relativas às primeiras 16 semanas. Os custos considerados na análise de impacto orçamentário estão descritos na Tabela 19.

**Tabela 19.** Custos considerados para o tratamento e manejo de pacientes com HPTEC.

Recurso	Custo (R\$)	Referência
Riociguate	85,80/comprimido	Proposta Bayer
Oxigênio	43,83/m <sup>3</sup>	BPS*

Varfarina	0,11/5mg	BPS*
Furosemida	0,03/40mg	BPS*
Digoxina	0,07/0,125mg	BPS*
Consulta médica	10,00/consulta	SIGTAP**
Cuidado domiciliar	18,29/atendimento	SIGTAP**
<b>Hospitalização por hipertensão pulmonar arterial</b>	<b>4.814,72/internação</b>	<b>DATASUS***</b>

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

\* <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/index.jsf>

\*\* <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

\*\*\* <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>

O custo anual por classe funcional (CF) considerou os custos unitários e o uso de recursos demandados por cada paciente, de acordo com a gravidade da doença, apresentados anteriormente, na Tabela 23. Seguindo a metodologia utilizada na análise de custo-efetividade, o demandante não adotou na análise do impacto orçamentário, as 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 e são apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20.** Custos anuais do tratamento e manejo da HPTEC por classe funcional.

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

### 7.2.1. Resultados da análise do impacto orçamentário

Como resultado, a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante estimou custo de R\$ 57.274.821,00 em cinco anos, ou média de R\$ 11.454.964,00 anuais, para o cenário atual de uso somente de melhores cuidados de suporte. A inclusão de riociguat entre as opções de tratamento (cenário proposto pelo demandante) teve custo estimado de R\$ 575.349.290,00 em cinco anos, ou média de R\$ 115.069.858,00 anuais. Assim, o impacto orçamentário estimado com a inclusão de riociguat foi de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos, ou média de R\$ 103.614.894,00 anuais. Os resultados da análise do impacto orçamentário são apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21.** Impacto orçamentário incremental da incorporação do riociguat.

Ano	População elegível no cenário proposto*	Impacto orçamentário no cenário atual (apenas melhores cuidados)	Taxa de difusão para a intervenção**	Impacto orçamentário no com a inclusão do riociguat	Impacto orçamentário incremental com a inclusão do riociguat (Cenário proposto)
-----	---	--	--------------------------------------	---	---

(cenário proposto)

<b>2022</b>	380/253	R\$ 2.688.771,00	10%	R\$ 31.653.933,00	R\$ 28.947.162,00
<b>2023</b>	376/296	R\$ 6.631.984,00	10%	R\$ 68.107.526,00	R\$ 61.475.542,00
<b>2024</b>	368/345	R\$ 11.175.321,00	10%	R\$ 109.575.912,00	R\$ 98.400.591,00
<b>2025</b>	353/402	R\$ 15.964.327,00	10%	R\$ 156.489.307,00	R\$ 140.524.980,00
<b>2026</b>	332/469	R\$ 20.814.417,00	10%	R\$ 209.540.612,00	R\$ 188.726.195,00
<b>Total em cinco anos</b>	<b>3.574</b>	<b>R\$ 57.274.821,00</b>	-	<b>R\$ 575.349.290,00</b>	<b>R\$ 518.074.469,00</b>

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pela demandante

\* Considerando o número de pacientes em uso de placebo + melhores cuidados de suporte/riociguate + melhores cuidados de suporte

\*\* O demandante, considerando a chance de haver dificuldades no processo de gestão e logística e resistência por parte dos médicos, assumiu como pressuposto no modelo, uma taxa progressiva de difusão do riociguate no mercado, iniciando em 40% e incremento anual de 10% ao longo dos cinco anos do horizonte temporal.

Em relação as limitações da análise do impacto orçamentário muito pertinentemente apontadas pelo demandante, as incertezas relativas à epidemiologia de HPTEC, dado o caráter de doença rara, e a incidência de HPTEC pós-cirurgia, podem reduzir a confiança nas estimativas da análise, uma vez que impossibilita estimar a proporção de pacientes que vão conseguir acesso ao diagnóstico e tratamento da HPTEC no mundo real, considerando o contexto brasileiro, e que eventualmente vão demandar pelo uso do riociguate no SUS.

O demandante, considerando as incertezas em relação as taxas de diagnóstico e de adoção do riociguate após inclusão no SUS, avaliou cenários para avaliar o impacto de tais incertezas, considerando, entretanto, improvável um cenário no qual as taxas de diagnóstico e adoção do riociguate, de 100% ao longo dos cinco anos da análise.

Considerando que o acesso de pacientes a diagnóstico e tratamento possa de fato ser um fator de grande impacto sobre a população efetivamente tratada (a taxa real de diagnóstico e adoção do riociguate é desconhecida), para evitar superestimar a população elegível ao uso de riociguate, o demandante assumiu taxas de diagnóstico e adoção da tecnologia com progressão anual, bem como realizou análises de sensibilidade considerando quatro possíveis cenários, nos quais ou as taxas de diagnósticos da HPTEC e adoção do riociguate foram utilizadas na análise, ou apenas a taxa de diagnóstico, ou apenas a taxa de adoção ou nenhuma das duas taxas.

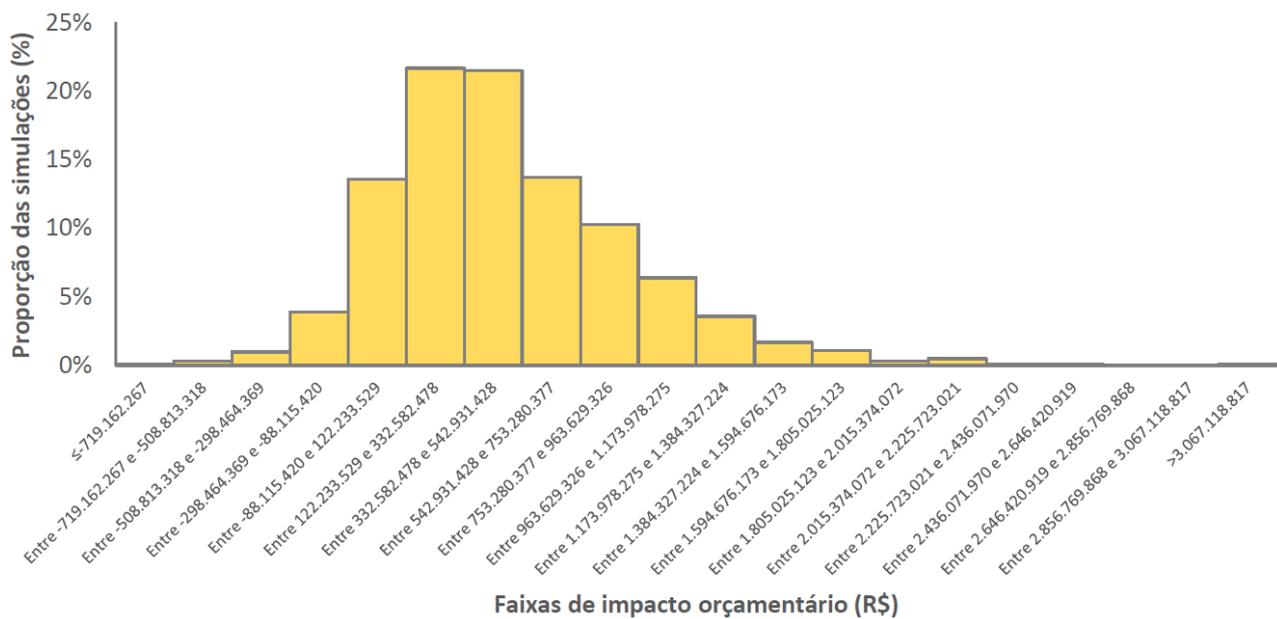
A análise de sensibilidade considerou arbitrariamente, entre outros parâmetros, taxas de adoção anual do riociguate de 10% (8% a 12%); de participação de riociguate de 40% (32 a 48%) e de diagnóstico de HPTEC de 50% (40% a

60%), diante das inexistências de tais informações relativas ao mundo real ou passíveis de extrapolações de outros contextos.

Como resultado, o demandante constatou que a o impacto orçamentário em cinco anos no cenário que considerou as duas taxas (diagnóstico de HPTEC e adoção do riociguante) foi de R\$ 518.074.469,00 (cenário proposto); R\$ 1.037.648.372,00 considerando apenas a taxa de diagnóstico; R\$ 961.373.943,00, considerando apenas a taxa de adoção e de R\$ 1.938.806.909,00 não considerando nenhuma das duas taxas.

A análise de sensibilidade revelou, portanto, que a variação da incidência de HPTEC foi o parâmetro com maior impacto sobre os resultados de impacto orçamentário, variando este entre R\$ 16.189.827,00 a 0,1% de incidência e R\$ 1.473.274.271,00 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.

Uma análise de sensibilidade probabilística revelou um impacto mediano de R\$ 433.651.939,00 (IC de 95%: - 226.749.713,00; 1.499.847.511,00) em cinco anos. Embora a análise possa sugerir haver uma probabilidade de 12% do impacto orçamentário em cinco anos chegar a R\$ 1 bilhão, e em que pese o fato desta probabilidade ser relativamente baixa, a variável incidência de HPTEC é uma fonte de incerteza que precisa ser considerada grande na análise, e que pode, ainda que em menor probabilidade, resultar em um impacto orçamentário em cinco anos, superior a R\$ 1 bilhão de reais, o que não deve ser considerado uma probabilidade desprezível, como mostra a Figura 9.



Fonte: Dossiê FEBRARARAS apresentado à CONITEC pelo demandante em 02 de junho de 2021.

**Figura 9.** Distribuição das simulações probabilísticas de impacto orçamentário.

### 7.2.2. Limitações da análise do impacto orçamentário

A despeito do caráter da doença, considerada como rara, razão pela qual torna-se difícil estimar com maior precisão a epidemiologia da HPTEC, diante da imprecisão do diagnóstico da doença, assim como a falta de informações acerca de sua etiologia pós-cirúrgica, a metodologia utilizada na análise do impacto orçamentário foi considerada robusta pelo grupo avaliador, permitindo explorar e reduzir as incertezas apontadas pelo demandante. Ademais, as estimativas e os parâmetros imputados no modelo determinístico proposto foram muito bem fundamentados.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Riociguate é recomendado pelas seguintes agências internacionais para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico:

Em junho de 2014, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá, recomendou o uso de riociguate<sup>71</sup>, com base no estudo CHEST-1, para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável e persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com hipertensão pulmonar (HP) de classe funcional II ou III da OMS, desde que o medicamento seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença.

A *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, recomendou o riociguate para o tratamento de pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela Organização Mundial da Saúde, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, com restrição de uso para pacientes nos quais um inibidor de PDE5 seja inadequado, não tolerado ou ineficaz. A prescrição é restrita a especialistas na Unidade Vascular Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*). O riociguate também é indicado para uso na hipertensão arterial pulmonar<sup>72</sup>.

A agência *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália, recomenda o riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente subsequente à tromboendarterectomia pulmonar<sup>73</sup>.

A *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)*, da França, recomenda o uso hospitalar do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC de classe funcional II e III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico<sup>74</sup>.

A *Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud*, do México, recomenda o uso de riociguate para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico<sup>75</sup>.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com

hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - HPTEC (Grupo 4), inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. A busca foi realizada no dia 03 de setembro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (i) ClinicaTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Thromboembolic Pulmonary Hypertension** | Phase 3, 4;*
- (ii) Cortellis: *Current Development Status (Indication (**Chronic thromboembolic pulmonary hypertension**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente (Quadro 9).

**Quadro 9.** Medicamentos potenciais para o tratamento HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para HPTEC
Selexipague	Agonista do receptor PGI2	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA/ EMA/ FDA</b> Sem registro
Treprostinil	Agonista do receptor PGI2	Subcutânea	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA/ FDA</b> Sem registro <b>EMA</b> 2020

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em setembro de 2021.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PGI2 – receptor de prostaciclina

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Ativo, ainda não recrutando

Selexipague é um agonista do receptor de prostaciclina (PGI2)<sup>76</sup>. O medicamento possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar – HAP (Grupo I), mas não para HPTEC<sup>77,78</sup>. Em 2018, o FDA concedeu à tecnologia designação de droga órfã para o tratamento de HPTEC<sup>78</sup>. Atualmente, ensaio clínico fase 3 está em desenvolvimento para a avaliação do uso de selexipague em adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. No ensaio, o medicamento está sendo administrado por via oral em doses escalares (200 a 1600 µg). A previsão de término do estudo é para 2025<sup>79</sup>.

Treprostinil é um análogo estrutural da prostaciclina, agonista do receptor PGI2<sup>75</sup>. Não possui registro na Anvisa para qualquer indicação<sup>76</sup>. No FDA, possui aprovação para o HAP, mas não para HPTEC<sup>78</sup>. Na EMA, recebeu aprovação, em abril de 2020, para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente<sup>79</sup>.

## 10. VIABILIDADE E ACEITABILIDADE

O medicamento é facilmente encontrado em farmácias, e por ser de administração oral poderia ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração, mediante prescrição médica e orientação, facilitando a desospitalização. Não existem requisitos especiais de armazenagem e estoque e nem de reestruturação organizacional da rede de assistência farmacêutica do SUS.

Atualmente, o SUS disponibiliza medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, mas não contempla pacientes com HPTEC, o que é critério de exclusão no PCDT. Não é possível estimar a proporção de aceitabilidade do medicamento, mas tendo em vista não estar disponível no SUS um medicamento específico para tratar HPTEC, é provável que a sua incorporação seja bem aceita entre profissionais e pacientes, uma vez que figuraria uma alternativa para pacientes que apresentaram recidivas e ou são inoperáveis, ou que para os quais, os medicamentos atualmente disponíveis não lhes ofereçam mais quaisquer benefícios.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada a sua baixa incidência, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), um subtipo de hipertensão pulmonar, é classificada como uma doença rara, apesar de poder ser observada em todas as faixas etárias. O prognóstico é ruim entre pacientes não tratados e a doença impõe importantes limitações aos doentes.

A tromboendarterectomia é o tratamento atualmente oferecido no SUS para pacientes com HPTEC. Entretanto, para os 35% a 37% de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente (pacientes do Grupo 4), o atual PCDT para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, datado de 2014, não contempla a possibilidade de terapia medicamentosa.

O riociguate é apresentado pelo demandante como uma alternativa para tratar esses pacientes. Entretanto, o conjunto de evidências atualmente disponível e apresentado pelo demandante acerca da eficácia e da segurança do riociguate para HPTEC baseia-se principalmente em um ensaio clínico randomizado. Trata-se do estudo CHEST-1, que teve como controle o uso de placebo, e não o melhor cuidado, não sendo, portanto, um estudo de comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS.

Cabe destacar que essa demanda para incorporação do Riociguate sucede outras duas anteriormente apresentadas à Conitec, e relatadas nos Relatórios de Recomendação Nº 383, de dezembro de 2018 (Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente) e de Recomendação Nº 519, de março de 2019 (Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico). O riociguate não foi considerado custo-efetivo e resultou em elevado

impacto orçamentário incremental nos estudos que embasaram os dois Relatórios, razão pela qual, devido às incertezas dos modelos, contribuíram para que não fosse incorporado.

Nas duas demandas anteriores e nesta, as evidências foram basicamente apoiadas nos mesmos estudos CHEST-1 e CHEST-2, para os desfechos de segurança e eficácia avaliados. Com relação aos desfechos analisados no estudo CHEST-1, o riociguate de fato se mostrou mais eficaz do que o placebo, particularmente no teste de caminhada em seis minutos, qualidade de vida e mudança de classe funcional da OMS. Restou, entretanto, comprovar a eficácia do medicamento para desfechos considerados mais relevantes, como sobrevida, piora clínica e hospitalização, para os quais ainda existem muitas incertezas.

Embora o riociguate já tenha sido recomendado por agências internacionais, para a realidade brasileira, o custo de oportunidade da incorporação do medicamento deve ser muito bem avaliado. A avaliação econômica apresentada pelo demandante comparou o riociguate ao melhor cuidado oferecido no SUS, extrapolando dados de estudos que compararam o medicamento ao placebo.

Como resultado da análise, o demandante estimou uma RCEI de R\$ 365.127,00/QALY em 40 anos, sendo o custo do medicamento a variável que mais impactou o modelo, segundo a análise de sensibilidade determinística. O uso de riociguate pode levar a um aumento de R\$ 767.893,00 nos custos de tratamento dos pacientes em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte.

O demandante utilizou metodologia diferente da utilizada no Relatório Nº 519 para estimar as utilidades associadas aos estados de saúde considerados no modelo econômico para análise de custo-efetividade. Isso foi feito em relação a falta de dados sobre a regressão de classe funcional e de eventos adversos em pacientes que recebem apenas os melhores cuidados de suporte, o demandante considerou apenas as transições de progressão e morte após 16 semanas de tratamento, conseguindo assim, reduzir as chances de viés na análise.

Assim, a RCEI resultante da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante e avaliada nesse Relatório, menor do que aquela encontrada nos resultados apresentados no Relatório 519, que foi de R\$ 402.569,52/QALY, provavelmente se deve aos ajustes metodológicos feitos pelo demandante para esse Relatório, cujo modelo e sobretudo os parâmetros neles imputados e suas respectivas variações, pareceu muito mais robusto do que o utilizado anteriormente (Relatório Nº 519).

O impacto orçamentário estimado pelo demandante com a inclusão de riociguate foi de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos, ou média de R\$ 103.614.894,00 anuais, também diferente e maior do que aquele apresentado no Relatório 519, devido provavelmente aos diferentes tamanhos de populações elegíveis e considerada nesse relatório (população possivelmente subestimada no Relatório Nº 519).

Cabe ressaltar que o demandante procurou basear-se nas limitações, críticas e sugestões apontadas pela Conitec nos Relatórios de Recomendação que avaliaram o uso do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, sobretudo o de número 519, de março de 2020<sup>5</sup>, que resultou na não recomendação de incorporação do medicamento.

Nesse sentido, o demandante modificou a metodologia para estimar a população elegível, considerando apenas os pacientes com histórico de embolia pulmonar foi possível observar maior robustez nas análises econômicas, em que pese o fato de ainda existirem incertezas quanto ao tamanho da população que poderá se beneficiar do riociguate.

Na análise de sensibilidade, considerando os cenários apenas com taxa de diagnóstico, apenas com taxa de adoção e sem taxa de diagnóstico e adoção, o impacto orçamentário foi, respectivamente, de R\$ 1.037.648.372,00, R\$ 961.373.943,00 e R\$ 1.938.806.909,00, portanto, bastante elevados, sobretudo se considerarmos incertos os benefícios potenciais do uso do riociguate em comparação às alternativas de tratamento já oferecidas pelo SUS.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema durante o período de 16/07/2021 a 30/07/2021 e 12 inscrições foram contabilizadas. A definição dos representantes titular e suplente ocorreu por decisão do grupo de participantes, dando preferência aos inscritos como pacientes. Durante a apreciação inicial do tema na 102ª Reunião da Conitec, realizada no dia 7/10/2021, na condição de paciente com HPTEC inoperável, a representante titular relatou que se manteve saudável até meados de 2014, tendo começado a apresentar cansaço e dificuldade progressiva para realização de atividades rotineiras em 2015. Nesse mesmo ano, segundo ela, com a intensificação dos sinais e sintomas e maior comprometimento das tarefas diárias, buscou acompanhamento médico especializado com pneumologista, foi diagnosticada com a doença e passou a utilizar medicamentos diuréticos e a fazer restrição de ingestão de sódio. A paciente afirmou ainda que, em 2016, o seu estado de saúde piorou consideravelmente, havendo agravamento de sinais e sintomas como cansaço, fraqueza e fadiga aos mínimos esforços, falta de apetite, náuseas, perda de peso, o que acarretou limitação da funcionalidade, período em que foi preciso ficar acamada e receber cuidados de terceiros no cotidiano. Ela ressaltou que esse foi um momento caracterizado por fragilidade física, emocional e financeira, perda de autonomia pessoal, dependência de cuidador, interrupção de atividade laboral e impactos negativos também sobre o grupo familiar. A participante também informou que o riociguate lhe foi prescrito em 2016 e o acesso ao medicamento ocorreu por via judicial, sendo fornecido pelo sistema público de saúde. Ela destacou como principais

---

<sup>5</sup> [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_Riociguate\\_HPTEC\\_519\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguate_HPTEC_519_2020.pdf)

benefícios do uso da tecnologia recuperação lenta e progressiva do estado de saúde, sobrevida, melhora geral da funcionalidade, estabilidade do quadro clínico e melhora da qualidade de vida. Entretanto, a paciente pontuou que, por vezes, tem enfrentado problemas com o fornecimento do medicamento pelo sistema de saúde, o que acarreta piora do seu quadro clínico e da sua qualidade de vida.

### **13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Plenário presentes na 102ª Reunião da Conitec, no dia 07 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se a ausência de evidências quanto ao uso do riociguat a longo prazo, a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu possível impacto orçamentário e a ausência de fatos que pudessem modificar as recomendações feitas pelo Plenário em apreciações anteriores.

## REFERÊNCIAS

1. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza Ro, Humbert M. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(18):1976-97.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
3. 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.
4. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 1975;17(4):259-70.
5. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1).
6. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):272-82.
7. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13.
8. 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.
9. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143).
10. 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.
11. 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).
12. 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 Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
13. 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.
14. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
15. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007;93(9):1152-8.
16. Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis. *Medscape Education* 2007 [Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/556058>].
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364(4):351-60.
18. (WHO) WHO. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2006. Disponível em: <https://www.who.int/gard/en/>.
19. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
20. 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.

21. 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.
22. Chabot FS, Borgna M, Malvestio P, Polu J. Six-minute walking test is related to pulmonary hemodynamic data on exercise in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;2002 (165):A37.
23. Beltrán-Gómez 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.
24. 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.
25. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*.1982;81(2):151-8.
26. Romano SE. Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar. *Pulmão RJ*. 2010;19(1-2):33-9.
27. 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.
28. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors*. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83.
30. 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).
31. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 2020 Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
32. Teixeira RHdOB, Filho MT, Filho OdF, Jatene FB. Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. *Pulmão RJ*. 2015;24(2):61-6.
33. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):263-71.
34. 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.
35. 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.
36. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão arterial pulmonar 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>.
37. Conole D, Scott LJ. Riociguat: first global approval. *Drugs*. 2013;73(17):1967-75.
38. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, Bischoff E, Feurer 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. *Chem Med Chem*. 2009;4(5):853-65.
39. Bayer S.A. Adempas (riociguat) [Bula de medicamento] 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351736661201341/>.
40. Higgins J, Wells G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2011.
41. 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.

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. 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.
44. 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).
45. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P, et al. Hemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(8):599-606.
46. 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.
47. 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, randomized, long-term extension trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2016;4(5):372-80.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. Gopalakrishna G, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(7):760-8.
59. Ashaye AO. Cost-effectiveness of riociguat and bosentan for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Boston University; 2017.
60. Tarazona JB, Leguizamón JL. Estudio de costo-efectividad en hipertensión arterial pulmonar Grupo 1: riociguat y sildenafil. *Revista Salud Bosque*. 2019;9(1).
61. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
61. Brasil. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
62. IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060 2018 Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>.
63. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Manente E. Diretriz de embolia pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(Supl 1):1-8.
64. Morbidade Hospitalar do SUS - Taxa mortalidade [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>.
65. 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).
66. 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.
67. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):272-82.
68. Interfarma. Doenças raras: A urgência do acesso à saúde 2018 Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>.
69. 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.
70. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: riociguat (Adempas — Bayer HealthCare). 2014.
71. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – riociguat (Adempas). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/riociguat-adempas-fullsubmission-100114/>. 2014.
72. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme – Recommendations made by the PBAC 2016 [31 de outubro de 2018].
73. Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité – 2014. Transparency Committee - Riociguat (Adempas) 2014 [31 de outubro de 2018].
74. 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].
75. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: [ortellis.com/intelligence/home.do](http://ortellis.com/intelligence/home.do).
76. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
77. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

78. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

79. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.

## Apêndice A - Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo demandante

Estudo, Autor, ano	Delineamento	Intervenção	População	Principais resultados do desfecho primário	Conclusão
CHEST-1: Ghofrani , 2013; D'Armini <i>et al.</i> , 2015; Preston <i>et al.</i> , 2015; Kim <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2016	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de 16 semanas	Riociguate	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	DTC6 na semana 16: Riociguate: média + 39 m vs -6 m com placebo (LSMD: 46 m; IC 95%: 25 a 67; p <0,001)	Riociguate melhorou significativamente a capacidade de exercício em pacientes com HPTEC
CHEST-2: Simonneau <i>et al.</i> , 2016; Simonneau <i>et al.</i> , 2015; Minai <i>et al.</i> , 2015	Estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto controlado por placebo	Riociguate	Pacientes que completaram o CHEST-1 sem EAs graves relacionados ao riociguate	Qualquer EA: 233 (98%); EA>15%: nasofaringite 67 (28%) e edema 55 (23%). EAs relacionados ao tratamento: 114 (48%); EAs graves: 129 (54%) e Descontinuação por EAs: 14 (6%)	Riociguate pode ser usado em longo prazo em pacientes com HPTEC
McLaughlin <i>et al.</i> , 2017	Estudo de vigilância de longo prazo, fase 3b, aberto, não controlado e de braço único	Riociguate	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	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%)	Riociguate foi bem tolerado em pacientes com HPTEC virgens de tratamento e previamente tratados com terapias direcionadas à hipertensão pulmonar
EXPERT: Ghofrani <i>et al.</i> , 2019; Simonneau <i>et al.</i> , 2020	Estudo de registro internacional, multicêntrico e prospectivo	Riociguate	Pacientes em tratamento com riociguate	Qualquer EA: 619 (65%); EAs graves: 369 (39%); Óbitos: 104 (11%)	Não foram identificados novos problemas de segurança
Tanabe <i>et al.</i> , 2020	Estudo de vigilância pós-comercialização, multicêntrico, prospectivo	Riociguate	Pacientes com HPTEC que receberam riociguate	Pacientes com EAs – 201; Hipotensão - 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	Riociguate na prática clínica de pacientes japoneses com HPTEC demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos
Jansa <i>et al.</i> , 2020	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	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	Riociguate melhorou a DTC6 e a qualidade de vida na prática clínica de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente
van Thor <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional e retrospectivo	Riociguate	Pacientes com HPTEC inoperáveis e com hipertensão pulmonar residual, que iniciaram o tratamento com riociguate	Qualquer EA: 24 (67%); EAs graves de hipotensão: 6 (17%); EAs graves de dispneia grave: 1 (3%); Piora clínica: 7 (19%)	Riociguate é um tratamento em longo prazo eficaz para os pacientes com HPTEC residual e inoperável

Darocho <i>et al.</i> , 2018	Estudo observacional retrospectivo	e	Sildenafil riociguate	HPTEC inoperável ou persistente após endarterectomia pulmonar	Redução significativa da RVP em 25% e da PAP média em 15% (p <0,001 ambos); EAs mais comuns: hipotensão sintomática (25%), cefaleia (14%) e disfagia (14%);	Substituir sildenafil por riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente pode melhorar a hemodinâmica pulmonar desses pacientes
Yamamoto <i>et al.</i> , 2017	Estudo observacional e prospectivo		Riociguate	Pacientes com HPTEC que receberam riociguate	mPAP, BNP e a classe funcional da OMS melhoraram significativamente em relação a linha de base	Riociguate para pacientes com HPTEC foi seguro e mostrou eficácia clínica

