

Riociguate para Hipertensão Pulmonar
Tromboembólica Crônica

Dezembro/2019



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**

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 DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Riociguatate para Hipertensão Pulmonar
Tromboembólica Crônica

Brasília – DF
2019

2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da colaboração Cochrane.	20
Figura 2. Modelo de markov apresentado pelo demandante.....	23
Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística do modelo inicial.	24
Figura 4. Estados da cadeia de markov do novo modelo, descrição, valores e limites dos parâmetros utilizados no novo modelo.	25
Figura 5. Resultado do rcei no novo modelo.....	26
Figura 6. Gráfico de tornado do novo modelo.	26
Figura 7. Gráfico de dispersão do novo modelo.....	27
Figura 8. Fluxograma para cálculo do impacto orçamentário gerada no dossiê do demandante, estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento com riociguate.	28
Figura 9. Fluxograma para cálculo do impacto orçamentário gerada no dossiê do demandante, estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento com riociguate, considerando as taxas de diagnóstico e difusão da tecnologia.	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de danna point da hipertensão pulmonar ¹	9
Quadro 2. Classificação funcional da hipertensão pulmonar da NYHA/OMS.	11
Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	16
Quadro 4. Avaliação do modelo do demandante.	22
Quadro 5. Limitações e nova proposta para o modelo de markov.	24
Quadro 6. Descrição dos parâmetros do novo modelo.....	26
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento dos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta pico (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante	17
Tabela 2. Nova pergunta pico (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelos pareceristas externos.....	18

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
4.2	Diagnóstico.....	11
4.3	Tratamento recomendado	12
5.	A TECNOLOGIA	14
5.1	Descrição	14
5.2	Ficha técnica.....	14
5.3	Preço proposto para incorporação.....	16
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	17
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	17
6.2	Críticas às evidências e nova evidência apresentada pelo parecerista externo.....	18
6.3	Características dos estudos incluídos no relatório	19
6.4	Avaliação Econômica.....	21
6.4.1	Limitações do modelo econômico	24
6.4.2	Novo modelo econômico elaborado pelo parecerista externo.....	25
6.5	Análise de Impacto Orçamentário.....	27
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	29
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico	30
6.8	Implementação.....	31
6.9	Considerações gerais.....	31
7.	REFERÊNCIAS.....	33
8.	APÊNDICES	35
	Apêndice 1. Fluxograma da seleção de evidências	35
	Apêndice 2. Motivo da exclusão pelo parecerista externo das referências identificadas e utilizadas pelo demandante.	36
	Apêndice 3. Risco de Viés do estudo CHEST-1 ferramenta RoB 2.0	37
	Apêndice 4. Parâmetros do novo modelo – Cálculo da média ponderada das utilidades para estimar a utilidade unificada das classes funcionais I com II e III com IV.....	38

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da Conitec foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 21 de maio de 2019, pela empresa Bayer S.A., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Riociguate, para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica inoperável ou persistente/recorrente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Riociguate (Adempas®)

Indicação: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente, Grupo 4 da Organização Mundial de Saúde.

Demandante: Bayer S.A

Introdução: A HPTEC é uma doença rara, até o momento sem um tratamento medicamentoso eficaz. A HPTEC não possui indicação de tratamento específico no atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hipertensão Arterial Pulmonar. O tratamento primário é a cirurgia para retirada mecânica do trombo localizado na artéria pulmonar e seus ramos (endarterectomia pulmonar). O tratamento com Riociguate é indicado em bula para um grupo restrito de pacientes com HPTEC, aqueles considerados inoperáveis ou que desenvolvam hipertensão pulmonar residual ou recidivas após a endarterectomia pulmonar.

Pergunta demandante: O Riociguate é seguro, eficaz e custo-efetivo quando comparado ao placebo para os pacientes com HPTEC inoperável/residual/recidivante?

Evidências científicas: A literatura é restrita, apenas um ensaio clínico randomizado (ERC), o CHEST-1. Estudo multicêntrico, duplo cego, incluiu 261 pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente persistente randomizados 1:2 para placebo e riociguate. O desfecho primário foi a mudança obtida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M) ao final de 16 semanas. Houve um aumento no TC6M de 39 metros no grupo intervenção enquanto no grupo placebo houve uma redução de 6 metros (diferença média de 46 metros; intervalo de confiança (IC) 95%, 25 a 67 metros; $p < 0,001$). A resistência vascular pulmonar diminuiu em $226 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ no grupo intervenção e aumentou em $23 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ no grupo controle (diferença média – $246 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$; IC95% –303 a –190; $p < 0,001$). O grupo do Riociguate também apresentou melhora significativa no nível do BNP ($p < 0,001$) e classe funcional ($p = 0.003$). Os eventos adversos mais graves foram insuficiência ventricular direita (3% em cada grupo) e síncope (2% no grupo intervenção e 3% no grupo placebo). Além do ECR CHEST-1, foi incluído o estudo de extensão aberta (CHEST-2). Neste, 237 pacientes provenientes do CHEST-1 foram acompanhados por uma mediana de 116 semanas, todos em uso de Riociguate. O medicamento foi considerado eficaz para os desfechos funcionais (classe funcional e TC6M), escala de Borg e de qualidade de vida (*Living with pulmonary hypertension questionnaire* e EQ-5D-3L). Os eventos adversos foram, em sua maioria, leves: 28% nasofaringite, 23% edema periférico, 22% tontura, 18% diarreia, 16% tosse, 10% síncope, 8% hipotensão e 5% hemoptise.



Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de Markov cuja Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) média foi estimada em R\$ 402.569,52/QALY. O novo modelo, apresentado pelo parecerista externo, apresentou uma RCEI maior: R\$ 954.302,07/QALY.

Avaliação de impacto orçamentário (AIO): O demandante estimou um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 438.398.520,36. O impacto orçamentário foi considerado subestimado, principalmente em relação ao número de casos de embolia pulmonar, estimativa inicial de 50 por 100 mil, revisada para 120 por 100 mil ao atualizarmos a referência. A AIO incremental foi refeita, apresentando valor superior, aproximadamente R\$ 982 milhões em 5 anos.

Experiência internacional: O riociguat é recomendado pelo *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* - Canadá, *Scottish Medicines Consortium* – Escócia, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália, *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé* - França e *Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud* – México e pelo NICE, *National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido.

Monitoramento do horizonte tecnológico: detectaram-se dois medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

Considerações: A decisão de incorporação baseada em um único ECR é sujeita a erros. Não há provas de aumento da sobrevida com o Riociguat. O benefício está relacionado principalmente a desfechos substitutos. O modelo econômico de custo-efetividade apresentou limitações como a superestimação do benefício do riociguat e a subestimação do tratamento atual. O impacto orçamentário foi considerado subestimado.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, a Conitec, em sua 83ª reunião ordinária, no dia 6 de novembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente. Considerou-se que o riociguat não é custo-efetivo e que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação à eficácia, principalmente a longo prazo, e fragilidades nos estudos econômicos apresentados.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), definida como pressão arterial pulmonar média \geq 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante o exercício, é uma doença rara que pode levar à insuficiência cardíaca e morte. Existem muitas doenças que causam a HAP. No III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza, em 2003, a HAP foi subdividida em cinco grupos e no IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, ocorrido em 2008, em Dana Point, Califórnia, foi decidido manter a classificação de Veneza e corrigir alguns tópicos específicos¹.

De acordo com a classificação clínica da hipertensão pulmonar de Dana Point 2008, os cinco grupos estão resumidos no quadro 1.

Quadro 1. Classificação de Dana Point da hipertensão pulmonar¹.

Grupo	Descrição
1	Hipertensão arterial pulmonar (HAP): idiopática; hereditária; induzida por drogas e toxinas; associada a doenças (do tecido conjuntivo, HIV, hipertensão portal, cardíacas congênitas esquistossomose, anemia hemolítica crônica); hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido e doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar.
2	Hipertensão pulmonar devida a doença cardíaca esquerda (disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; doença valvular).
3	Hipertensão pulmonar devida à doença pulmonar ou hipoxemia: doença pulmonar obstrutiva crônica; doença intersticial pulmonar; doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo; doença respiratória do sono; hipoventilação alveolar; exposição crônica a alta altitude e anomalias do desenvolvimento.
4	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).
5	Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial ou desconhecido.



A população de interesse neste parecer é o grupo 4, HPTEC, doença geralmente associada à seqüela do tromboembolismo pulmonar (TEP), no qual um coágulo obstrui parcialmente a circulação pulmonar, levando a um aumento da resistência vascular pulmonar e consequente hipertensão pulmonar².

Os trombos dentro do leito arterial pulmonar acarretam em aumento da resistência vascular, a maior resistência exige maior esforço do coração, principalmente do ventrículo direito (VD), o qual adapta-se com hipertrofia e dilatação, podendo levar a insuficiência e morte prematura. A fisiopatologia não é completamente compreendida, dado que a maioria dos pacientes com tromboembolismo recuperam-se com uma função pulmonar próxima do normal e cerca de um quarto dos pacientes não apresentam história de TEP. Em alguns pacientes, um desequilíbrio do sistema fibrinolítico, somado a um processo inflamatório e um remodelamento desordenado leva ao desenvolvimento da HPTEC³.

A HPTEC incide em cerca de 1 a 5% dos pacientes dentro de dois anos após o evento tromboembólico. A incidência no Brasil é atualmente desconhecida; no entanto, se os mesmos números dos Estados Unidos da América fossem considerados para prever a incidência, haveria cerca de 1.525 novos casos de HPTEC ao ano no Brasil².

Dados internacionais apontam incidência acumulada de 0,1% a 9,1% dos pacientes após um episódio de embolia pulmonar aguda. As diferenças observadas refletem variações na seleção dos pacientes e metodologia dos estudos. A prevalência no Reino Unido, de acordo com sua base de dados nacional é de 10,8 a 38,4 casos por milhão de habitantes. Cerca de 40% dos pacientes são considerados inoperáveis, seja por estar a obstrução vascular inacessível cirurgicamente, uma pressão arterial pulmonar desproporcional às lesões morfológicas ou por comorbidades que tornam o risco cirúrgico proibitivo⁴. Aproximadamente, metade dos pacientes operados desenvolverão HP recorrente ou persistente⁵.

Com base nestes dados, e para uma população brasileira estimada em 209.571.431 habitantes, a prevalência de HPTEC recorrente/persistente ou inoperável no Brasil é estimada em torno de 1.584 a 5.633 pacientes. A base pública do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH-SUS) registrou no ano de 2017 um total de 1.175 internações (Procedimento: 0303060174 Hipertensão Pulmonar) e apenas 32 cirurgias (Procedimento: 0412050153 tromboendarterectomia pulmonar) com média de permanência de 22 dias e 15,6% óbitos hospitalares⁶.



Segundo a classificação da *New York Heart Association* e Organização Mundial da Saúde (NYHA/OMS), a hipertensão pulmonar ainda é classificada de acordo o grau de incapacidade dos sintomas (Quadro 2)¹:

Quadro 2. Classificação funcional da hipertensão pulmonar da NYHA/OMS.

Classe funcional	Descrição
I	Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
II	Pacientes com HP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
III	Pacientes com HP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
IV	Pacientes com HP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de pacientes com suspeita de HPTEC inclui histórico de dispneia progressiva no esforço, intolerância ao exercício, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar não explicada. Geralmente, doenças com maior prevalência são inicialmente pesquisadas, tais como doença arterial coronariana, cardiomiopatia e doenças das vias aéreas obstrutivas crônicas e o paciente é avaliado com ecocardiografia, testes de função pulmonar e radiografia torácica⁷.

O ecocardiograma poderá detectar o aumento da pressão em artéria pulmonar, além da hipertrofia ou dilatação do VD, disfunção do VD e aumento atrial direito. Em casos mais graves, pode haver deslocamento do septo interventricular e diminuição da função ventricular esquerda. Nos testes de função pulmonar, a maioria dos pacientes tem uma redução na



capacidade de difusão que está fora de proporção a quaisquer anormalidades na espirometria, que geralmente é normal⁷.

A radiografia torácica pode demonstrar anormalidades relacionadas à doença embólica pulmonar ou hipertensão pulmonar, com áreas de hipoperfusão ou hiperperfusão, bem como evidências de doença pleural unilateral ou bilateral antiga. A hipertensão pulmonar pode provocar ampliação de ambas as artérias pulmonares principais, assimetria no tamanho das artérias pulmonares centrais, ampliação atrial direita ou ampliação do ventrículo direito. A ampliação ventricular direita é sugerida pelo invasão no espaço retroesternal normalmente vazio em um radiografia lateral⁷.

A cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q) é indicada na suspeita clínica de HPTEC e tem alto valor preditivo negativo. Quando existe anormalidades na cintilografia, uma angiografia pulmonar torna-se necessária para confirmação diagnóstica⁴.

O diagnóstico de HPTEC será estabelecido com o cateterismo, ao detectar a oclusão tromboembólica da vasculatura pulmonar proximal ou distal associada a uma pressão arterial pulmonar média (mPAP) > 20 mmHg em repouso, resistência vascular pulmonar ≥ 3 unidades de Woods, na ausência de uma pressão capilar pulmonar elevada (ou seja, ≤ 15 mmHg). Raramente, pacientes podem ser submetidos à cirurgia sem cateterização cardíaca. Nestes, a ressonância magnética e a angiotomografia são exames complementares que podem auxiliar no diagnóstico, além da ressonância ser também um método de alta acurácia para avaliar a função do VD. Mais estudos são necessários para definir o papel destes exames no diagnóstico da HPTEC⁷.

4.3 Tratamento recomendado

A Portaria nº 35, de 16 de Janeiro de 2014 (Portaria SAS/MS nº35, de 16 de janeiro de 2014) aprovou o Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar¹. Limita-se ao tratamento do Grupo 1 (HAP). O protocolo propõe como tratamento não medicamentoso, a dieta com restrição de sódio, e atividade física, oxigenoterapia, bem como evitar a gestação (principalmente pacientes com HAP). Já para o tratamento medicamentoso, são recomendados os seguintes fármacos: bloqueadores de canal de cálcio, iloprostá, sildenafil, ambrisentana, bosentana, além do tratamento adjuvante (anticoagulação, diurético e digitalico). O Riociguat não está citado como possível opção terapêutica.



4.3.1 Tromboendarterectomia pulmonar

O tratamento cirúrgico para retirada mecânica do trombo localizado na artéria pulmonar e seus ramos, a tromboendarterectomia, única opção atualmente curativa para a HPTEC, não faz parte do escopo das diretrizes de tratamento medicamentoso da HPTEC¹. Este procedimento está previsto no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sob o código 04.12.05.0153⁸. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade da cirurgia. Não há ECR que tenha comparado a cirurgia com o tratamento clínico. Idealmente, um centro de referência deve operar como elevado volume de pacientes-ano para obter resultados adequados.

A avaliação por um especialista deve ocorrer mesmo que os sintomas, anormalidades hemodinâmicas ou comprometimento ventilatório pareçam leves, porque a cirurgia precoce pode impedir o desenvolvimento de uma vasculopatia irreversível. A decisão de proceder à tromboendarterectomia pulmonar baseia-se em quatro critérios: I) acessibilidade cirúrgica dos trombos; II) presença de comprometimento hemodinâmico ou ventilatório; III) impacto das comorbidades do paciente no risco cirúrgico; e IV) disposição e motivação do paciente para se submeter à cirurgia⁹.

Coortes internacionais em centros de referência de alto volume demonstraram que a tromboendarterectomia está associada à significativa redução na resistência vascular pulmonar, aumento no teste de caminhada de 6 minutos superior a 100 metros, aumento na sobrevida em 3 anos de 70% para 89%, com uma taxa de mortalidade hospitalar inferior à 5%¹⁰.

4.3.2 Tratamento medicamentoso

A terapia médica com Riociguate não é curativa e seus efeitos são relativamente modestos, portanto, é indicado apenas em algumas situações especiais. Isso se aplica àqueles pacientes nos quais a cirurgia (tromboendarterectomia) não é possível devido à distribuição anatômica de sua doença, à extensão de sua doença ou às comorbidades ou quando a doença é recorrente/persistente apesar da cirurgia. A inoperabilidade deve ser definida por equipe especializada no tratamento da hipertensão pulmonar. Para o uso adequado dos medicamentos é necessário investimento em um sistema de referência, uma vez que a cirurgia é complexa e de alto custo. Não há outra opção de tratamento específico para HPTEC.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O Riociguate, de acordo com a bula, atua na estimulação da enzima cardiopulmonar guanilil-ciclase solúvel (GCs), que é ativada pelo óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga ao GCs, ocorre catalisação da síntese de GMP cíclico. O GMPc intracelular regula os processos que influenciam o tônus vascular, a proliferação, a fibrose e a inflamação. Riociguate sensibiliza a enzima GCs para o NO endógeno através da estabilização da ligação de NO-GCs e também por estimulação direta da enzima GCs em outro local de ligação. A estimulação da via de sinalização NO-GCs-GMPc (óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel – monofosfato cíclico de guanosina) leva ao aumento da geração de GMPc e subsequente vasodilatação melhorando assim, a função do ventrículo direito, através da redução da pós carga¹¹.

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Riociguate

Nome comercial: Adempas®.

Apresentação: comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguate.

Detentor do registro: Bayer S.A.

Fabricante: Bayer AG.

Indicação aprovada na Anvisa: HPTEC, Grupo 4 da OMS:

Adempas® é indicado para tratamento de pacientes adultos com:

- HPTEC inoperável,
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da OMS¹¹.

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em adultos.

Posologia e Forma de Administração: A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas até a dose diária total máxima 7,5 mg de acordo com a tolerabilidade (pressão sanguínea sistólica \geq 95 mmHg, sem sinais ou sintomas de hipotensão. Se a pressão sanguínea sistólica cair abaixo de 95 mmHg, sem sinais ou sintomas de hipotensão, a dose deve ser mantida e, se o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia¹¹.



Patente: Patente depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 25/04/2003 e de acordo com a Carta Patente nº PI 0309855-9, a concessão ocorreu em 16/10/2018 e estará vigente até 16/10/2028.

Contraindicações: gravidez, pneumonias intersticiais idiopáticas, uso de nitratos ou inibidores de PDE-5.

Precauções: Não deve ser utilizado em grávidas pelo risco de toxicidade fetal ou no período de amamentação. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a utilizar métodos contraceptivos por até 1 mês após a interrupção. Pode piorar o quadro de pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar, risco de sangramento do trato respiratório, risco de hipotensão arterial. Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo durante o tratamento¹¹.

O uso do riociguat deve ser prescrito com cautela e com avaliação regular em pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar e com sangramento do trato respiratório. Por suas propriedades vasodilatadoras, os médicos devem considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados por esses efeitos vasodilatadores (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica).

Não é recomendado o uso concomitante de riociguat com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP como antimicóticos azólicos (p. ex: cetoconazol, itraconazol), inibidores das proteases do HIV (p. ex: ritonavir), inibidores do CYP1A1 (p. ex: erlotinibe), inibidores da P-gp/BCRP (p. ex: ciclosporina A). A coadministração de riociguat com nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma é contraindicada, assim como a coadministração com inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila). Riociguat é contraindicado em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas. A pressão sanguínea deve ser monitorada e deve ser considerada a redução na dose do riociguat. O uso do riociguat não foi estudado em pacientes com pressão sanguínea sistólica < 95 mmHg no início do tratamento; com disfunção hepática grave (Child Pugh C); com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise e com idade abaixo de 18 anos¹¹.

Eventos adversos: Hipotensão, palpitações, edema, cefaleia, vertigens, eventos gastrointestinais e anemia¹¹.



5.3 Preço proposto para incorporação

No quadro 3, é apresentado os preços disponíveis para o riociguate.

Quadro 3. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	PMVG 0%/18%	Preço praticado em compras públicas***	Preço praticado em compras públicas (Painel de Preços) ****
Comprimidos Revestidos 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg	R\$ 100, 35 cp R\$ 301,05 dia	R\$ 121,21 cp R\$ 151,88 cp	R\$ 145,58 cp	R\$ 145,57 cp

Cp: comprimido

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 06/06/2019. [acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

***Média ponderada conforme SIASG via banco de preços em saúde (BPS) acesso em 28/06/2019 <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>

****Média das compras realizadas entre 2018 e 2019, acesso em 16/07/2019, disponíveis no Painel de Preços acesso 20/08/2019: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bayer S.A. sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Riociguate, para para HPTEC, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante buscou evidências conforme a pergunta PICO descrita na tabela 1.

Tabela 1. Pergunta pico (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.
Intervenção (tecnologia)	Riociguate.
Comparação	Placebo.
Desfechos (Outcomes)	Mudança na distância percorrida em 6 minutos; Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn.s.cm ⁻⁵); Mudança no NT-proBNP; Mudança na classe funcional da OMS; Mudança no escore de dispneia Borg; Mudança no escore EQ-5D-3L; Mudança no escore LPH; Eventos adversos graves mais comuns.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise ou metá-análise em rede), estudos clínicos randomizados fase III, estudo coorte (prospectivo ou retrospectivo).

Pergunta: O Riociguate é seguro, eficaz e custo-efetivo quando comparado ao placebo para os pacientes com HPTEC inoperável/residual/recidivante?

Por meio de estratégia de busca nas bases Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane (Apêndice 1), o demandante selecionou apenas um estudo primário com braço comparador (CHEST-1; Ghofrani 2013). Os demais estudos correspondem a reanálises ou a estudos de extensão. Os critérios de inclusão e exclusão utilizados foram o tipo de desenho, população e intervenção citados na tabela 1. Não houve restrição pelo idioma.



6.2 Críticas às evidências e nova evidência apresentada pelo parecerista externo

Foram identificadas importantes limitações no processo de busca do demandante:

- O PICO sugerido pelo demandante foi considerado inadequado, uma vez que incluiu resultados de exames laboratoriais como desfecho, ao invés de privilegiar desfechos centrados no paciente, ou seja, de maior relevância.
- A busca foi incompatível com o PICO. O PICO propõe incluir além das revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR), os estudos de coorte e comparações indiretas. A busca no Medline inclui filtro que restringe a revisões sistemáticas e ECR. A estratégia descrita para o Medline recupera 38 artigos e não 43, podendo sinalizar a escolha de evidências a critério do demandante.
- Extração de dados de estudos que apresentavam a mesma estrutura, como por exemplo Ghofrani 2013¹² e D`Armani 2015¹³ (mesmo número de pacientes, mesmos desfechos e mesmo tempo de acompanhamento), ou seja, dados duplicados para uma mesma evidência.
- Não foram descritos os achados de quatro revisões sistemáticas localizadas na busca descrita.

Devido às limitações apresentadas, os pareceristas externos optaram por nova estrutura PICO apresentada na tabela 2.

Tabela 2. Nova pergunta pico (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelos pareceristas externos.

População	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.
Intervenção (tecnologia)	Riociguat.
Comparação	Placebo ou tratamento padrão.
Desfechos (Outcomes)	Teste de caminhada 6 minutos (TC6M), mudança na classe funcional da OMS, anos ajustados por qualidade de vida (QALY), eventos adversos.
Tipo de estudo	Para desfechos de eficácia apenas ensaios clínicos. Para segurança incluídos alertas de agências.

Realizada nova busca com a seguinte estratégia para o Medline (PUBMED): ((Hypertension, Pulmonary[MeSH Terms]) AND (chronic thromboembolic pulmonary hypertension[Text Word]) AND ("riociguat" [Supplementary Concept])). Estratégia adaptada



para a base Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e para o portal Clinicaltrials.gov.

Foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliassem a eficácia ou segurança do riociguate para tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Não houve restrição por idioma. Excluídos estudos de extensão, abertos ou com população diferente da HPTEC.

Seleção e extração de dados realizadas de forma independente, por pares, divergências resolvidas por consenso, com auxílio do programa Rayyan¹⁴. Localizados 204 títulos e incluído apenas dois estudos (CHEST 1¹² e CHEST 2¹⁵). Os motivos de exclusão dos artigos incluídos pelo demandante ou selecionados na nova busca estão listados no apêndice 1.

6.3 Características dos estudos incluídos no relatório

CHEST-1

Ensaio multicêntrico, com 89 centros clínicos em todo o mundo, duplo cego, com boa qualidade metodológica (figura 1 e apêndices 3 e 4). Incluiu 261 pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente persistente randomizados 1:2 para tratamento padrão:riociguate mais tratamento padrão. Foram elegíveis os pacientes com idade de 18 a 80 anos, com resultado do TC6M entre 150 e 450 metros, pressão média da artéria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) > 300 dyn·sec·cm⁻⁵ pelo menos 90 dias após o início da anticoagulação.

O CHEST-1 apresenta como desfecho primário a mudança obtida no TC6M ao final de 16 semanas (desfecho substituto e curto período de seguimento). Dentre os desfechos secundários foram incluídos: mudanças na resistência vascular pulmonar, alteração laboratorial do BNP, mudança na classe funcional, tempo até piora clínica, escore de dispnéia de Borg, qualidade de vida e segurança. Ao final de 16 semanas, 77% dos pacientes continuaram com a dose de 2,5 mg três vezes ao dia e 12%, 6%, 4% e 1% em doses de 2,0 mg, 1,5 mg, 1,0 mg e 0,5 mg três vezes ao dia, respectivamente. A dose do medicamento foi diminuída em 18 pacientes (10%) no grupo riociguate em comparação com 3 (3%) no grupo placebo. Os pacientes que completaram o estudo CHEST -1 (após 16 semanas) foram elegíveis a participar do estudo de extensão CHEST-2



CHEST-2

Trata-se de um estudo fase III, multicêntrico, aberto, único grupo realizado em 71 dos 89 centros do CHEST-1. Neste, 237 pacientes provenientes do CHEST-1 foram acompanhados por uma mediana de 116 semanas, todos em uso de riociguate. O desfecho primário foi a segurança e tolerabilidade a longo prazo. A segurança foi avaliada pelo registo de eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuações e mortes. Desfechos exploratórios foram: mudança da linha de base do teste de caminhada de seis minutos, mudanças na resistência vascular pulmonar, alteração laboratorial do BNP, mudança na classe funcional, tempo até piora clínica, escore de dispnéia de Borg, qualidade de vida e segurança.

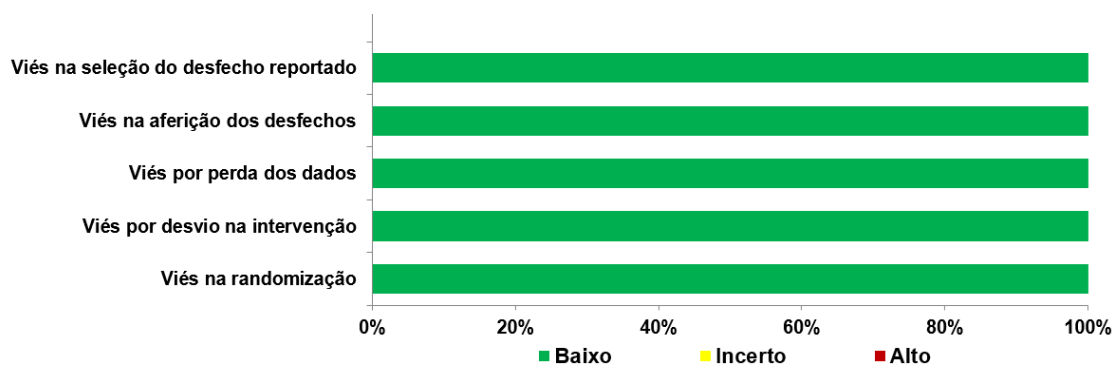


Figura 1. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos seguindo os critérios da colaboração Cochrane.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: TC6M, resistência vascular, Nt-proBNP, mudança na classe funcional da OMS, tempo até piora clínica, escore de Borg, qualidade de vida, escore LPH e eventos adversos. Dados de exames (resistência vascular, Nt-proBNP) são considerados desfechos substitutos de menor relevância e foram desconsiderados da discussão abaixo. Foram considerados relevantes para o paciente os desfechos descritos abaixo:

- Desfecho primário teste da caminhada de seis minutos TC6M - a diferença entre o TC6M, mensurada na semana 16 de tratamento entre o grupo intervenção e o placebo foi de 46m (25 a 67), valor acima da menor diferença considerada clinicamente relevante (30 metros). O TC6M é validado como desfecho para hipertensão pulmonar uma vez que reflete a funcionalidade e a capacidade física do indivíduo, mas a sua relação com a sobrevida é questionável. Considerado indicador prognóstico a piora no TC6M observada neste caso no grupo placebo.
- Mudança para melhor classe funcional de OMS: 33% na intervenção x 15% no placebo ($p=0,003$).



- Mudança no Escore de dispneia de Borg (varia de 0 – sem dispneia a 100 máxima dispneia): intervenção -0,8 (+/-2), placebo +0,2 (+/-2,4) p=0,004.
- Qualidade de Vida – mensurada pelo escore (utilidade) do Euroqol 5D, variando na pesquisa de -0,6 (pior que a morte) a 1 (saúde perfeita): Diferença entre a mudança do grupo intervenção em relação ao placebo 0,13 (0,06 a 0,21). Acima da menor diferença clinicamente importante estimada em 0,07 (7% de ganho em qualidade de vida).
- Qualidade de Vida mensurada pelo LPH – questionário adaptado do *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*, varia de 0 a 105, maiores valores significam pior qualidade de vida. Diferença entre os grupo intervenção e o placebo não significativa (-6 IC95% -10 a -1).

6.4 Avaliação Econômica

O demandante delineou uma análise de custo-efetividade, com base em um modelo de Markov (figura 2). O modelo foi avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, para a utilização **(Erro! Fonte de referência não encontrada.)**. Foi comparado o uso do riociguat mais terapia padrão versus terapia padrão, que incluía gases medicinais, anticoagulação, diuréticos e digitálicos (denominada placebo para fins de simplificação) em pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente.



Quadro 4. Avaliação do modelo do demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Estudo pivotal randomizado e com baixo risco de viés.
2. Alternativas comparadas	Riociguate versus melhor cuidado em saúde (varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia) doravante denominado placebo	Considerado adequado.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com HPTEC inoperáveis ou persistente/recorrente	Considerado adequado.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Qualidade de vida com base em classe funcional	EQ5D, considerado adequado.
5. Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (30 anos)	Perspectiva <i>lifetime</i> considerada adequada.
6. Taxa de desconto	5%	Considerado adequado.
7. Perspectiva da análise	SUS	Considerado adequado.
8. Medidas da efetividade	QALY	Considerado adequado.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades com base em classe funcional	Considerado adequado.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos baseados no preço proposto com base no desconto de 33% no PMVG 17% e padrão de cuidado, custos diretos, tabela SIGTAP	Considerado adequado.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Considerado adequado.
12. Método de modelagem	Markov	Considerado adequado.
13. Pressupostos do modelo	Pacientes no grupo placebo não apresentam melhora. Pacientes do grupo Riociguate apresentavam melhora contínua em classe funcional ao longo do modelo.	Pressuposto inadequado com os achados do estudo pivotal, no qual 15% dos pacientes no grupo placebo apresentaram melhora clínica. Pacientes no grupo Riociguate apresentaram estabilização da melhora obtida nas primeiras semanas e não uma contínua melhora.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Varição na análise de sensibilidade da duração do ciclo de Markov Varição do horizonte temporal entre 10 e 15 anos.	Inadequado, pois os ciclos devem ser constantes em um modelo de Markov. O demandante variou os ciclos de 16 semanas (0,308) entre 0,246 e 0,369.



		Inadequado, os valores devem refletir a distribuição em torno da medida pontual, 30 anos.
--	--	---



Figura 2. Modelo de markov apresentado pelo demandante.

De acordo com o modelo do demandante, a Razão Custo-Efetividade Incremental (RCEI) resultará em 10,50 LYGs e 7,32 quality-adjusted life years (QALYs) a um custo total de R\$ 903.393,92, e para os melhores cuidados de suporte resultará em 8,69 LYGs e 4,59 QALYs a um custo total de R\$ 73.270,36, RCEI estimado em R\$ 303.985,08.

Análise de sensibilidade do demandante

Os parâmetros do modelo foram variados em $\pm 20\%$ do valor do caso base para investigar o impacto na RCEI do riociguate. O parâmetro que mais impactou na análise determinística foi a taxa de desconto, que fez o RCEI variar entre R\$ 180.205,36 e R\$ 465.953,58.

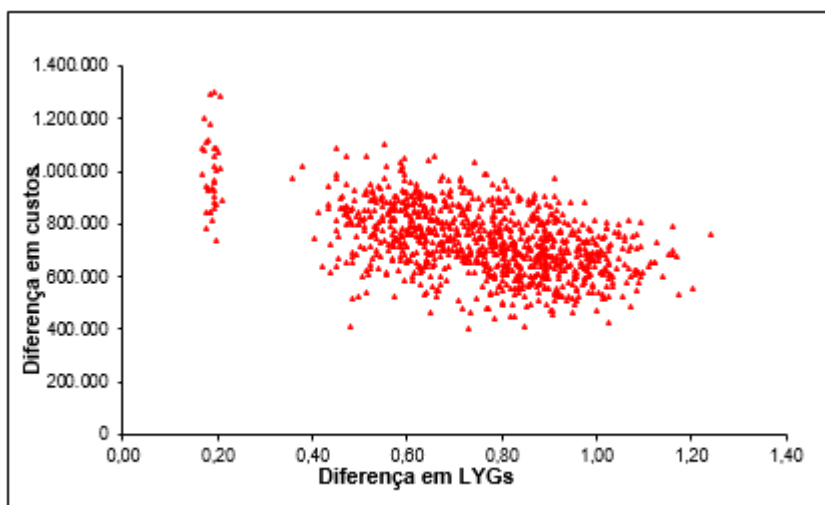


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística do modelo inicial.

6.4.1 Limitações do modelo econômico

No quadro 5 apresentamos as limitações do modelo do demandante e a solução proposta com a realização de um novo modelo pela equipe revisora:

Quadro 5. Limitações e nova proposta para o modelo de markov.

Limitação do modelo do demandante	Solução proposta no novo modelo
Horizonte temporal de 30 anos.	Horizonte permanece <i>lifetime</i> , porém, considerando a taxa de mortalidade pela doença e a tábua de vida do IBGE, com idade média inicial de 59 anos, a sobrevida média ficou estimada em 6,75 anos.
Estimativas da probabilidade de transição entre CFs com pequeno tamanho amostral gerando estimativas com limitada confiabilidade.	Consideramos a probabilidade de transição entre as classes funcionais de acordo com os resultados do CHEST-1 para o primeiro ciclo e adotamos como pressuposto que os pacientes permaneceriam na nova classe funcional nos demais ciclos.
Utilização de valores de utilidade diferentes para a mesma CF. Por exemplo, a utilidade da CF IV era de 0,47 para o grupo intervenção e 0,25 para o grupo controle.	Utilizamos a mesma fonte (CHEST-1), porém, criamos valores semelhantes para a mesma CF com base em uma média ponderada.
Unificação das CF I e IV na CF IV.	Unificação das CF I e II e unificação das classes III e IV.



Custos do tratamento padrão considerados superestimados, por exemplo, consultas domiciliares quatro vezes por semana.	Considerando que a intervenção era acompanhada dos melhores cuidados versus os melhores cuidados, adotamos como custos apenas o preço do medicamento.
Pacientes do grupo placebo não apresentavam melhora.	Adotamos uma probabilidade de melhora do grupo placebo de 15%, conforme dados do CHEST-1.
Pacientes do grupo intervenção apresentavam melhora constante durante os ciclos.	Adotamos como pressuposto que os pacientes permaneceriam na nova classe funcional após a melhora obtida no primeiro ciclo.

CF: classe funcional.

6.4.2 Novo modelo econômico elaborado pelo parecerista externo

O novo modelo tem os estados de Markov e a descrição dos parâmetros apresentados na figura 4 e quadro 6, o resultado calculado da RCEI na figura 5, o gráfico de Tornado na figura 6 e o gráfico de dispersão na figura 7. A nova estimativa do RCEI foi elevada para R\$ 954.302,07 (figura 5), sendo as variáveis com maior impacto na análise determinística as utilidades e o custo do riociguate (figura 6).

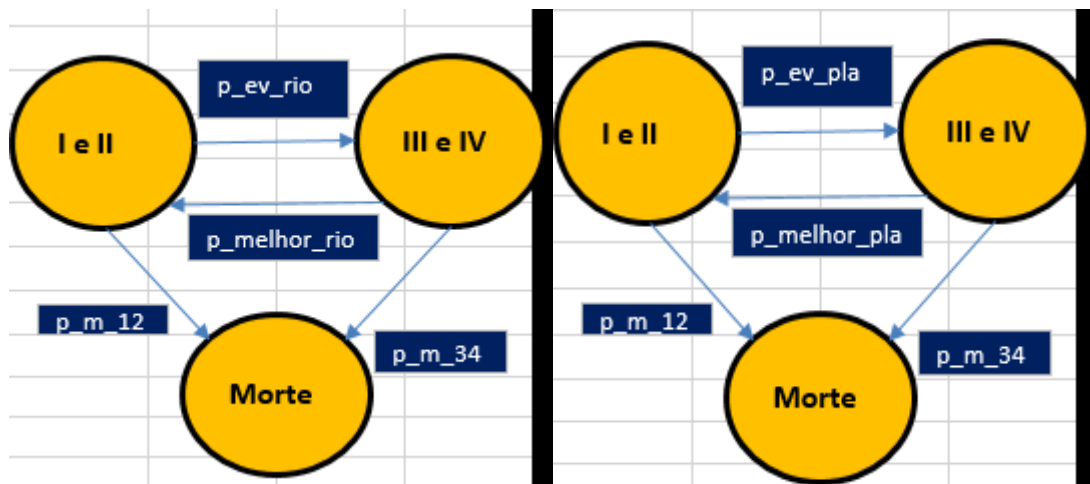


Figura 4. Estados da cadeia de markov do novo modelo, descrição, valores e limites dos parâmetros utilizados no novo modelo.



Quadro 6. Descrição dos parâmetros do novo modelo.

Descrição do parâmetro	Rótulo	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Probabilidade de evoluir da CF I&II para III&IV com Riociguate	p_ev_rio	0,05	0,04	0,06
Probabilidade de evoluir da CF I&II para III&IV com Placebo	p_ev_pla	0,07	0,056	0,084
Probabilidade de morrer na CF I e II	p_m_12	0,004	0,0032	0,0048
Probabilidade de morrer na CF III e IV	p_m_34	0,022	0,01776	0,0266
Probabilidade de melhorar com Riociguate (CF III&IV para CF I&II)	p_melhor_rio	0,33	0,264	0,396
Probabilidade de melhorar com Placebo (CF III&IV para CF I&II)	p_melhor_pla	0,15	0,12	0,18
Custo Riociguate	c_rio	33.717,60	26.974,08	40.461,12
Utilidade CF I e II	u_12	0,71	0,57	0,86
Utilidade CF III e IV	u_34	0,62	0,49	0,74
Taxa de desconto custos	desc_custo	0,012272234	0	0,1
Taxa de desconto efetividade	desc_efetividade	0,012272234	0	0,1

Resultado

Sumário dos desfechos

		Custos	QALYs	Custo incremental	Efetividade incremental	ICER
Opção 1:	Riociguate	R\$ 214.728,24	1,39040			
Opção 2:	Placebo	R\$ -	1,16539	R\$ 214.728,24	0,23	954.302,07

Figura 5. Resultado do rcei no novo modelo.

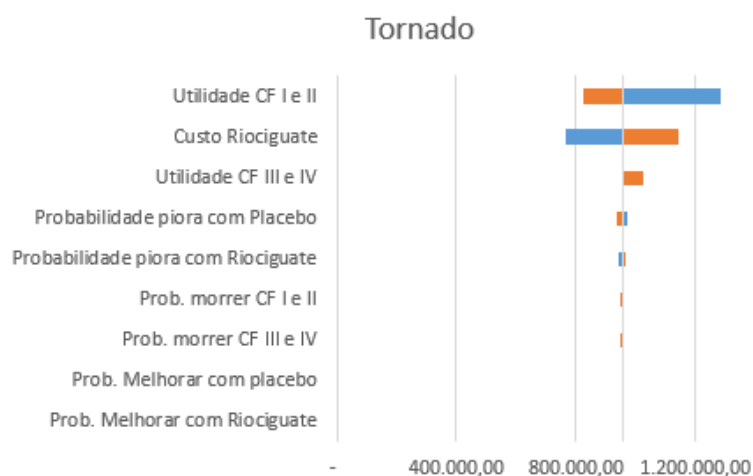


Figura 6. Gráfico de tornado do novo modelo.



Análise de Sensibilidade Probabilística Simulações de Monte Carlo

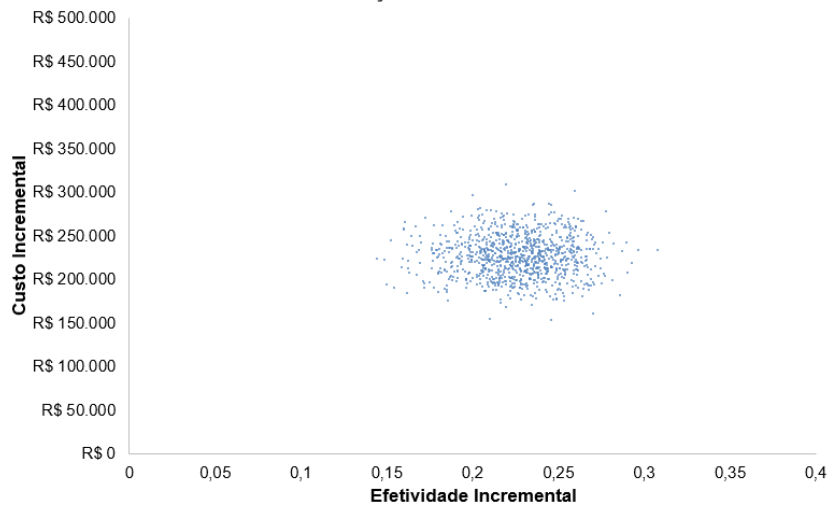


Figura 7. Gráfico de dispersão do novo modelo

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

6.5.1 Modelo do demandante

Foi estimado o número de novos pacientes com HPTEC com base no número de eventos de embolia pulmonar, a partir da aplicação da taxa de incidência de 0,05% na estimativa da população brasileira adulta em 2018 de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Posteriormente, foi estimada a probabilidade do paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar (80%) de acordo com o DATASUS 2015 e aplicou-se a incidência de 3,21% de HPTEC para estes pacientes. A este número (cenário base) foi aplicada uma taxa de 50% de pacientes diagnosticados (acrécimo de 1% ao ano atingindo 54% em 2024) e uma taxa inicial de 40% de acesso ao medicamento, taxa crescente até 53% em 2024. As figuras 9 e 10 apresentam o fluxograma apresentado no dossiê do demandante (figuras 20 e 21 do dossiê).

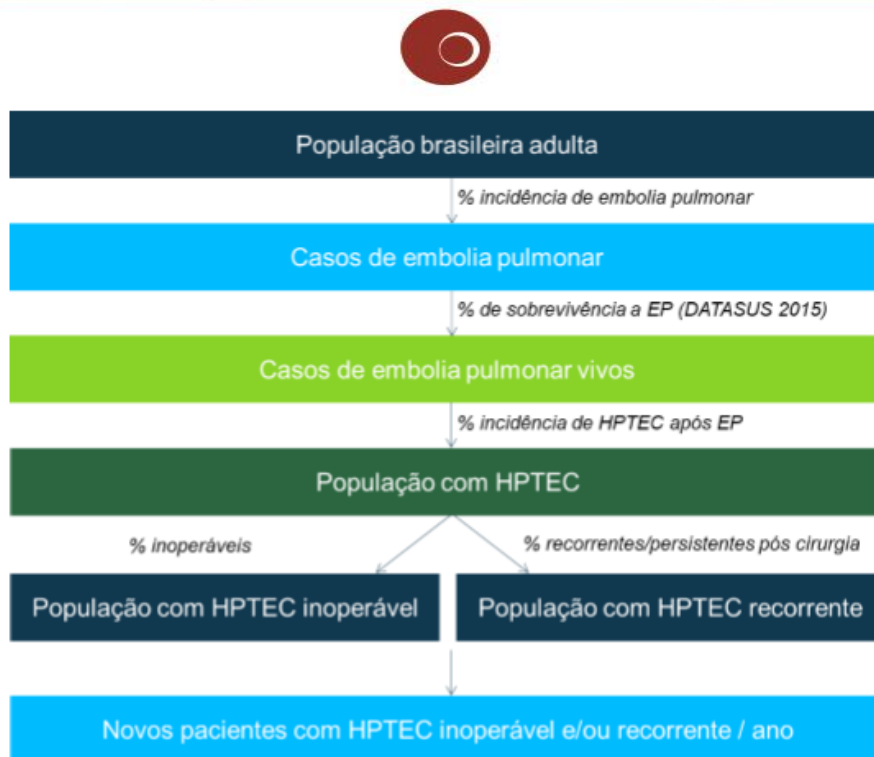


Figura 8. Fluxograma para cálculo do impacto orçamentário gerada no dossiê do demandante, estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento com riociguat.

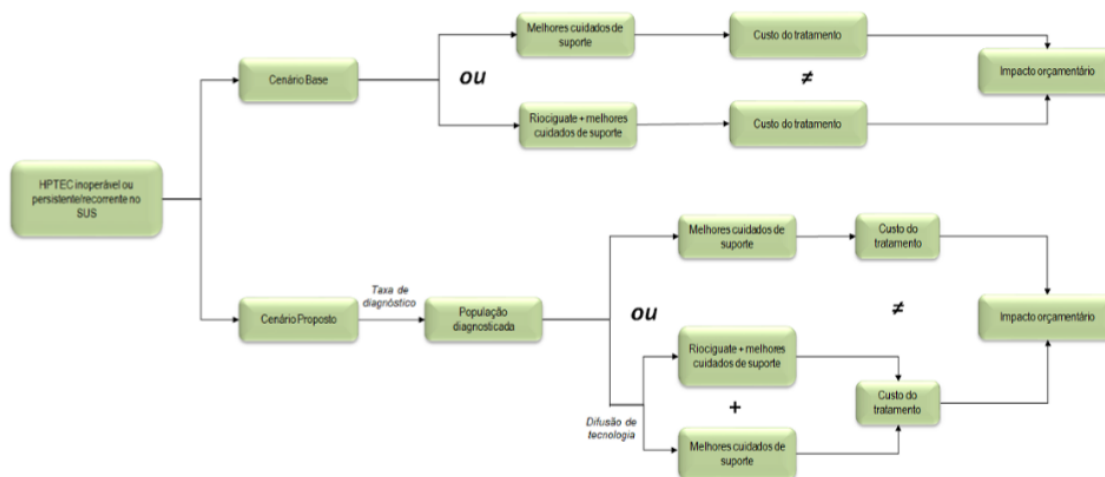


Figura 9. Fluxograma para cálculo do impacto orçamentário gerada no dossiê do demandante, estimativa do número de pacientes candidatos ao tratamento com riociguat, considerando as taxas de diagnóstico e difusão da tecnologia.

Horizonte temporal: 5 anos (2020 a 2024).

População: HPTEC inoperável ou recorrente/remitente.

Custos: Para os melhores cuidados de suporte considerou-se o uso de terapia de suporte, com varfarina, furosemida, digoxina e oxigenoterapia. No cenário de incorporação, foram acrescidos custos com consultas médicas durante o período de titulação de dose com riociguat, que ocorre durante as primeiras 8 semanas de tratamento.



Resultados: Os custos anuais de tratamento para cada cenário de acordo com o demandante, considerando taxa de diagnóstico e difusão da tecnologia, será de R\$ 26,3 milhões em 2020 e R\$ 154,1 milhões, em 2024.

Análise de sensibilidade: O parâmetro com maior relevância na análise de sensibilidade univariada foi a incidência de HPTEC, cujo impacto variou entre R\$ 13.657.274,78 e R\$ 1.242.812.004,75.

Limitações: O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi considerado subestimado. A principal limitação foi basear a estimativa da incidência de embolia pulmonar em uma coorte acompanhada nas décadas de 1970 e 1980¹⁶. Tecnologias como o D-dímero e a angiotomografia são mais recentes e novas referências estimam a incidência de EP em cerca de 112 por 100 mil¹⁷.

Cerca de um quarto dos pacientes com HPTEC não tem história de TEP e esses não foram incluídos no cálculo do impacto orçamentário. Considerando a dificuldade diagnóstica desses casos optamos por não incluir no modelo, mas realçar tal decisão como um pressuposto.

O demandante estimou um I.O. em 5 anos de R\$ 1.942.026.464,79 para o cenário base e R\$ 438.398.520,36 para o cenário proposto com um percentual de pacientes diagnosticados (50 a 54%) e um percentual de pacientes tratados (40 a 53%). A alteração da incidência de EP de 50 para 112 por 100 mil adultos (fator de correção 2,24) elevaria tais estimativas para R\$ 4.350.139.281,13 e R\$ 982.012.685,61.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas, nas agências de ATS internacionais, sobre as recomendações a respeito do tratamento de HPTEC inoperável ou recorrente/persistente com riociguat, as quais estão descritas abaixo.

- *National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido)*¹⁸

Considera haver evidência suficiente para indicação de riociguat na hipertensão pulmonar e na HPTEC para pacientes em CF II ou III da OMS inoperáveis ou persistente/recorrente.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC/Escócia)*¹⁹

Recomenda o riociguat para uso restrito no tratamento de pacientes adultos, classe funcional II e III da OMS com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em que o tratamento com inibidores da fosfodiesterase é inadequado, não tolerado, ou ineficaz.

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG/País de Gales)*²⁰



Recomenda para o tratamento de pacientes adultos com a classe funcional II a III com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade de exercício.

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá)*²¹

Recomenda para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS, respeitando as seguintes condições: (a) Riociguate deve ser prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da HPTEC e, (b) redução substancial no preço. Os motivos para a recomendação foram as evidências apresentadas pelo estudo CHEST-1, que demonstrou melhoria estatisticamente significativa e clinicamente relevante no desfecho TC6 e o preço apresentado, sendo considerado não custo-efetivo em relação aos comparadores apropriados para o tratamento da HPTEC.

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália)*²²

Recomenda para adultos em classe funcional II, III ou IV da OMS, em centros especializados.

- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC/Nova Zelândia)*²³

A PHARMAC não recebeu pedido de financiamento para o riociguate.

- *Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé - França (ANAES)*²⁴

Recomenda para as classes funcionais II ou III.

- *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED/Portugal)*

Não identificada análise.

6.7 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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Utilizaram-se os termos “*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*”, “*thromboembolic pulmonary hypertension*”, “*thromboembolic pulmonary hypertension*”, “*pulmonary hypertension*” e “*hypertension*”.



Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o medicamento riociguate, objeto de análise deste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **dois** medicamentos potenciais para o tratamento dos pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente (Quadro 6).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento dos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a indicação clínica.
Macitentana	Agonista de receptores ET-A e ET-B	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro
Selexipague	Antagonista do receptor PGI2	Oral	Fase 3 ^a	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 19/9/2019.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration* ET-A: *endotelina-A*; ET-B: *endotelina-B*; PGI2: *receptor de prostaciclina* SNC – sistema nervoso central; POMC – *Pró-opiomelanocortina*.

^a Recrutando.

6.8 Implementação

A correta utilização deste medicamento exige adequada capacidade diagnóstica, a qual demanda centros de hemodinâmica cardíaca além de equipe médica especializada para definição dos pacientes portadores de HPTEC que seriam inoperáveis. Por fim, há potencial risco da utilização *off label* desta tecnologia, devido a limitada capacidade cirúrgica no país para atender aos casos de tromboembolismo pulmonar.

6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia do Riociguate para tratamento da HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado (CHEST-1) de boa qualidade metodológica. Considerando que este único ensaio clínico é um estudo com curto seguimento (16 semanas), nossa confiança para extrapolar os resultados para um seguimento a longo prazo é limitada



(análise indireta). Além da utilização de desfecho primário substituto (TC6M), os resultados são imprecisos quanto à relevância clínica dos achados, com ganho de utilidades variando de 0,06 a 0,21 (limite inferior para significância clínica 0,07) e TC6M, 25 a 67 metros (limite inferior para significância clínica 30 metros), ambos cruzando o limite de não relevância clínica (imprecisão). Portanto, a confiança final na eficácia do riociguat para uma tomada de decisão foi considerada baixa.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante, no cenário de comparação entre o tratamento com riociguat versus placebo, resulta em uma RCEI média de R\$ 402.569,52 enquanto o novo modelo revisado apresentou um valor superior (R\$ R\$ 954.302,07), modelo em Excel anexado.

A análise de impacto orçamentário estimou que o custo adicional para os próximos cinco anos, em um cenário de incorporação, seria entre R\$ 982.012.685,61 e R\$ 4.350.139.281,13 na dependência das taxas de diagnóstico e de difusão, valores também superiores aos estimados pelo demandante.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do riociguat para tratamento da HPTEC persistente/recorrente ou em pacientes inoperáveis é baseada em um único ensaio clínico, com nível de evidência baixo e grau de recomendação fraca.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC em sua 83ª reunião ordinária, no dia 06 de novembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente. Considerou-se que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação à eficácia em longo prazo e fragilidades dos estudos econômicos apresentados. Dessa forma, o conjunto de evidências apresentado não demonstrou que o riociguat seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. REFERÊNCIAS

- 1 Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/03/pcdt-hipertensao-arterial-pulmonar-2014.pdf>.
- 2 TERRA-FILHO, M. et al. Clinical and haemodynamic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients scheduled for pulmonary thromboendarterectomy: Is schistosomiasis hypertension an important confounding factor? *Clinics (Sao Paulo)*, v. 65, n. 11, p. 1155-60, 2010. ISSN 1980-5322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21243290> >.
- 3 HOEPER, M. M. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, v. 62, n. 25 Suppl, p. D42-50, Dec 24 2013. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355641> >.
- 4 KIM, N. H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, v. 53, n. 1, Jan 2019. ISSN 1399-3003 (Electronic) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545969> >.
- 5 PEPKE-ZABA, J.; GHOFRANI, H. A.; HOEPER, M. M. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, v. 26, n. 143, Mar 31 2017. ISSN 1600-0617 (Electronic) 0905-9180 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356404> >.
- 6 Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/hospitales/sihsus>.
- 7 Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension?search=thromboembolic%20pulmonary%20hypertension%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- 8 Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- 9 HUGHES, R. J. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*, v. 28, n. 1, p. 138-43, Jul 2006. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611652> >.
- 10 JENKINS, D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*, v. 104, n. 18, p. 1480-1483, Sep 2018. ISSN 1468-201X (Electronic) 1355-6037 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29636403> >.
- 11 Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351736661201341/?substancia=25959>.
- 12 GHOFRANI, H. A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, v. 369, n. 4, p. 319-29, Jul 2013. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883377> >.

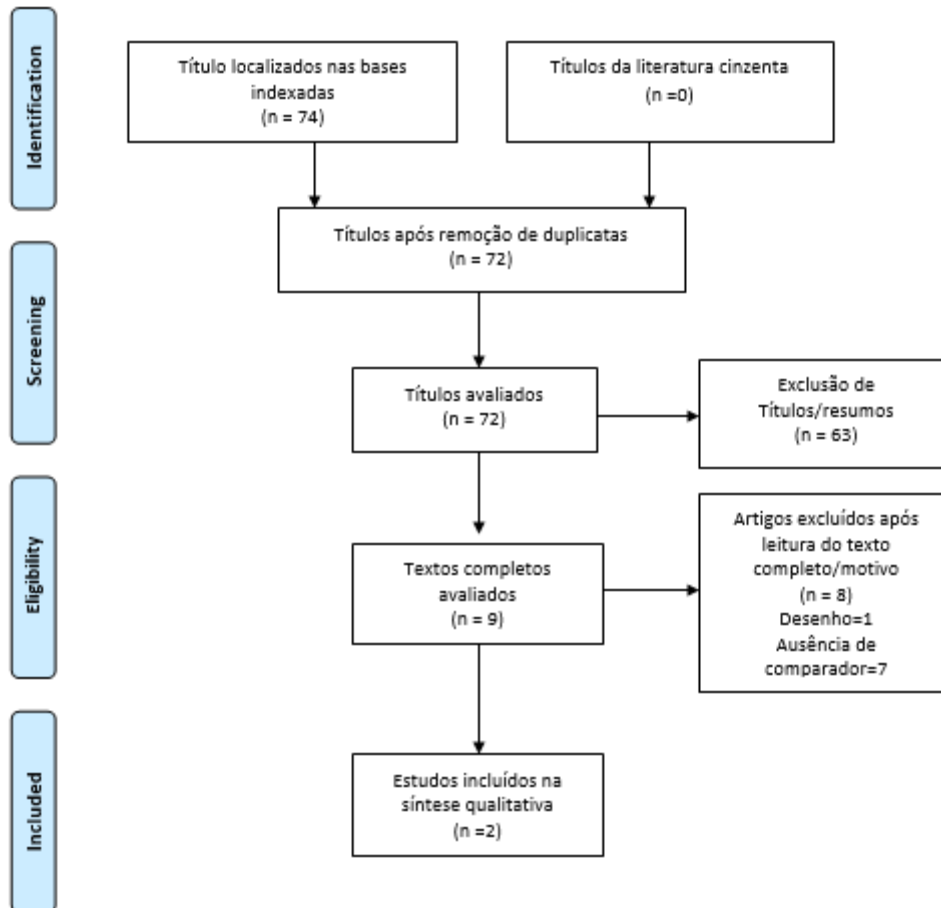


- 13 D'ARMINI, A. M. et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. *J Heart Lung Transplant*, v. 34, n. 3, p. 348-55, Mar 2015. ISSN 1557-3117. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813765> >.
- 14 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139140/>.
- 15 SIMONNEAU, G. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*, v. 4, n. 5, p. 372-80, 05 2016. ISSN 2213-2619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27067478> >.
- 16 RF, G. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States. *Am Heart J* 1985.
- 17 WIENER, R. S.; SCHWARTZ, L. M.; WOLOSHIN, S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*, v. 171, n. 9, p. 831-7, May 2011. ISSN 1538-3679. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555660> >.
- 18 Disponível em: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/riociguat-adempas-not-for-use-in-patients-with-pulmonary-hypertension-associated-with-idiopathic-interstitial-pneumonias>.
- 19 Disponível em: www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas/Briefing_note_riociguat_Adempas.
- 20 Disponível em: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/558>.
- 21 Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/.
- 22 Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10976Q-10990K-11028K-11054T>.
- 23 Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2018-01-12-pah-treatments/>.
- 24 Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/adempas_en_sapub_ct13594.pdf.



9. APÊNDICES

Apêndice 1. Fluxograma da seleção de evidências.





Apêndice 2. Motivo da exclusão pelo parecerista externo das referências identificadas e utilizadas pelo demandante.

Autor/ano	Motivo da exclusão	Observação
Mayer 2014	Reanálise do CHEST-1	
Galiè 2015 (PATENT PLUS)	Riociguate+sildenafil	Hipertensão pulmonar em geral
Kim 2016	Reanálise do CHEST-1	
D`Armini 2015	Reanálise do CHEST-2	
Simmoneau 2015 (CHEST-2)	Sem comparador	extensão do CHEST-1
Simmoneau 2016 (CHEST-2)	Sem comparador	extensão do CHEST-2
McLaughlin 2017	Sem comparador	
Halank 2017	Sem comparador	



Apêndice 3. Risco de Viés do estudo CHEST-1 ferramenta RoB 2.0.

Estudos	Tipo de estudo	Desfecho	Resultado	Objetivo da análise	Processo de randomização	Desvios das intenções pretendidas	Dados ausentes dos desfechos	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Viés geral
CHEST 1	ECR	TC6M	Aumento em 46 m (25-67)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CHEST 1	ECR	Qualidade de vida	Aumento em 0,07 no EQ5D3L (0,06 a 0,21)	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
CHEST 1	ECR	Melhora na classe funcional da OMS	33% no grupo intervenção versus 15%	ITT	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo



Apêndice 4. Parâmetros do novo modelo – Cálculo da média ponderada das utilidades para estimar a utilidade unificada das classes funcionais I com II e III com IV.

Descrição	%	Peso	Utilidade	Referência
Percentual de pacientes grupo placebo em CF I e II	0,29	0,46	0,7519	CHEST-1
Percentual de pacientes grupo placebo em CF III	0,69	0,5	0,6288	CHEST-1
Percentual de pacientes grupo placebo em CF IV	0,02	0,01	0,25	CHEST-1
Percentual de pacientes grupo riociguat em CF I e II	0,34	0,54	0,6849	CHEST-1
Percentual de pacientes grupo riociguat em CF III	0,62	0,45	0,6304	CHEST-1
Percentual de pacientes grupo riociguat em CF IV	0,05	0,04	0,47	CHEST-1
Média ponderada utilidade CF I e II	0,716			
Média ponderada utilidade CF III e IV	0,618			