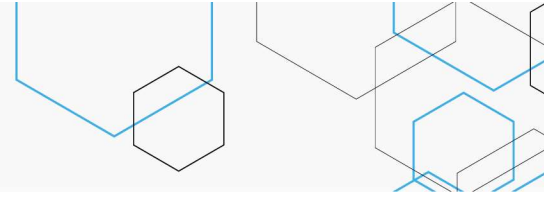


# Riociguat para Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica Inoperable o Persistente/Recurrente después del tratamiento quirúrgico



**Tecnología:** Riociguat (Adempas®)

**Indicación:** Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperable o persistente/recurrente, Grupo 4 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

**Demandante:** Bayer S.A.

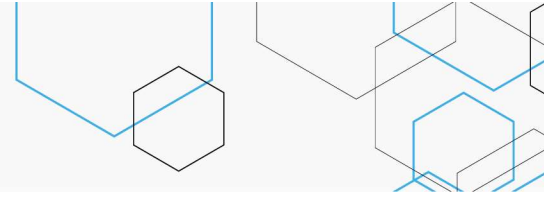
**Introducción:** La HPTEC es una enfermedad rara y en la actualidad no existe tratamiento farmacológico efectivo. La HPTEC no tiene indicación de tratamiento específico en el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas para la Hipertensión Arterial Pulmonar. El tratamiento primario es la cirugía para la extracción mecánica del trombo ubicado en la arteria pulmonar y sus ramas (endarterectomía pulmonar). Riociguat ha sido aprobado para el tratamiento de un grupo restringido de pacientes con HPTEC, aquellos considerados inoperables o con hipertensión pulmonar residual o recurrente tras la endarterectomía pulmonar.

**Pregunta:** ¿Riociguat es seguro, eficaz y costo-efectivo en comparación con el placebo para pacientes con HPTEC inoperable/residual/recurrente?

**Evidencias científicas:** La literatura es limitada a un ensayo controlado aleatorio, el estudio CHEST-1. Este estudio, multicéntrico, doble ciego, incluyó 261 pacientes con HPTEC inoperable o persistente/recurrente, que fueron aleatorizados 1:2 a placebo o riociguat. El resultado primario fue el cambio en la prueba de marcha de seis minutos (PM6M) en la semana 16. El aumento en la PM6M en los pacientes tratados con riociguat fue de 39 metros, comparado con el grupo placebo, en el que hubo una disminución de seis metros (diferencia promedio 46 metros; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 25 a 67 metros;  $p < 0,001$ ). La resistencia vascular pulmonar disminuyó 226 dyn-sec-cm-5 en el grupo riociguat y aumentó 23 dyn-sec-cm-5 en el grupo placebo (diferencia promedio -246 dyn-sec-cm-5; IC 95% -303 a -190;  $p < 0,001$ ). Los pacientes tratados con riociguat mostraron una mejoría significativa en el nivel de péptido natriurético cerebral (BNP) ( $p < 0,001$ ) y en la Clase Funcional (CF) de la OMS ( $p = 0,003$ ). Los efectos adversos más graves fueron insuficiencia ventricular derecha (3% en cada grupo) y síncope (2% en el grupo riociguat y 3% en el grupo placebo). Además del estudio CHEST-1, se incluyó el estudio de extensión abierto CHEST-2, donde 237 pacientes del CHEST-1 fueron incorporados con una mediana de seguimiento de 116 semanas, recibiendo riociguat. Se consideró que riociguat es eficaz para los resultados funcionales (CF y PM6M), escala de Borg y calidad de vida (cuestionario de vivir con hipertensión pulmonar y EQ-5D-3L). La mayoría de los efectos adversos fueron leves: nasofaringitis (28%), edema periférico (23%), mareos (22%), diarrea (18%), tos (16%), síncope (10%), hipotensión (8%) y hemoptisis (5%).

**Evaluación económica:** El demandante presentó un análisis de costo-efectividad con base en un modelo de Markov y la relación de costo-efectividad incremental fue de R\$ 402.569,52/QALY. En el nuevo modelo presentado por el revisor externo la relación de costo-efectividad incremental fue más elevada: R\$ 816.089,17/QALY, incluso cuando se considera el descuento en el precio de lista (R\$ 90,32).

**Análisis de impacto presupuestario:** El demandante estimó un impacto presupuestario en cinco años de R\$ 438.398.520,36. Se consideró el impacto presupuestario subestimado, principalmente en relación con el número de casos de embolia pulmonar, que se estimó inicialmente de 50 por 100 mil y fue revisado a 112 por 100 mil, resultando en una nueva estimación de R\$ 889.546.200,08 en cinco años.



**Recomendaciones internacionales:** La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá), el Scottish Medicines Consortium (Escocia), el Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia), la Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Francia), la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud (México) y el National Institute for Health and Care Excellence - NICE (Reino Unido) recomiendan el uso de riociguat.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** Se identificaron dos medicamentos potenciales para el tratamiento de pacientes con HPTEC inoperable o persistente/recurrente, macitentan y selexipag, los cuales no tienen registro en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil.

**Consideraciones:** La decisión de incorporación basada en un único ensayo controlado aleatorio está sujeta a errores. No existe evidencia de mayor supervivencia con riociguat. El beneficio se relaciona principalmente con resultados sustitutos. El modelo económico de costo-efectividad presentó limitaciones como sobreestimar el beneficio de riociguat y subestimar el tratamiento actual. Se consideró el impacto presupuestario subestimado.

**Recomendación inicial:** Conitec, en su 83ª Reunión Ordinaria, el 6 de noviembre de 2019, recomendó la no incorporación de riociguat en el ámbito del Sistema Único de Salud (SUS) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o persistente/recurrente. Se consideraron las incertidumbres en la evidencia presentada en cuanto a la eficacia, especialmente a largo plazo, y las debilidades en los estudios económicos presentados.

**Consulta pública:** Se recibió un total de 3.384 contribuciones, de las cuales la mayoría (61%) era de personas interesadas en el tema, 13% de profesionales sanitarios y las contribuciones restantes de pacientes o cuidadores. La mayoría (88%) no estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar. Conitec consideró que no había razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar.

**Recomendación final:** Los miembros de Conitec presentes en la 86ª Reunión Ordinaria, el 5 de marzo de 2020, decidieron por unanimidad recomendar la no incorporación de riociguat en el ámbito del SUS para pacientes con HPTEC inoperable o persistente/recurrente. El Registro de Deliberación No. 510/2020 fue firmado.

**Decisión:** No incorporar riociguat para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o persistente/recurrente después del tratamiento quirúrgico en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial No. 11, publicada en el Diario Oficial de la Unión No. 62, sección 1, página 77, el 31 de marzo de 2020.

