

1

Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente

Nº 383

Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Riociguate para hipertensão pulmonar
tromboembólica crônica (HPTEC)
inoperável ou persistente/recorrente

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DA VASCULATURA PULMONAR NA HPTEC.....	11
FIGURA 2: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HPTEC.....	13
FIGURA 3: ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS DO CHEST-1	20
FIGURA 4: CURVA DE KAPLAN-MEIER DA SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM DOIS ANOS DOS PACIENTES QUE RECEBERAM O RIOCIQUATE	24
FIGURA 5: CURVA DE KAPLAN-MEIER DA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PIORA CLÍNICA EM DOIS ANOS DOS PACIENTES QUE RECEBERAM O RIOCIQUATE.....	25
FIGURA 6: DIFERENÇA MÉDIA A PARTIR DA LINHA DE BASE NO TESTE DE CAMINHADA EM 6 MINUTOS	28
FIGURA 7: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE	34
FIGURA 8: DIAGRAMA DE TORNADO COM OS 20 PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO	35
FIGURA 9: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY	35
FIGURA 10: FATORES DETERMINANTES DA SOBREVIVÊNCIA EM UM ANO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR (APRESENTADO PELO DEMANDANTE).....	47
FIGURA 11: SUMÁRIO DOS ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE UTILIZARAM TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS COMO DESFECHO PRIMÁRIO OU SECUNDÁRIO EM HPTEC INOPERÁVEL OU PERSISTENTE/RECORRENTE (APRESENTADO PELO DEMANDANTE).....	48
FIGURA 12: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL COM ADIÇÃO DE CUSTOS COM MONITORAMENTO	49
FIGURA 13: FLUXOGRAMA DE ESTIMATIVA DE PACIENTES COM HPTEC ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO (ANO 2018).....	50

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR.....	9
QUADRO 2: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA.....	17
QUADRO 3: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	19
QUADRO 4: RESULTADOS DO DESFECHO QUALIDADE DE VIDA DO ESTUDO CHEST-1.....	27
QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	32
QUADRO 6: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO RIOCIQUATE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	33
QUADRO 7: CUSTOS E FREQUÊNCIA DE USO CONSIDERADOS NA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE (2018 A 2022).....	37
QUADRO 8: POTENCIAIS MEDICAMENTOS PARA HPTEC	39
QUADRO 9: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE.....	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO).....	18
TABELA 2: EVENTOS ADVERSOS NO ESTUDO CHEST-2.....	31
TABELA 3: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO RIOCIQUATE.....	37



TABELA 4 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	42
TABELA 5- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 07/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.	42
TABELA 7 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	46



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	APRESENTAÇÃO.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	9
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
4.2	Tratamento recomendado	14
5.	A TECNOLOGIA	15
5.1	Descrição	15
5.2	Ficha técnica.....	15
5.3	Preço proposto para incorporação.....	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	17
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	18
6.3	Evidência Clínica	19
6.3.1	Características dos estudos	19
6.3.2	Eficácia.....	23
6.3.3	Sobrevida.....	23
6.3.4	Hospitalização	24
6.3.5	Piora clínica	24
6.3.6	Mudança de classe funcional da OMS.....	26
6.3.7	Qualidade de vida.....	26
6.3.8	Teste de caminhada em 6 minutos	28
6.3.9	Mudança na resistência vascular pulmonar	29
6.3.10	Mudança no nível de peptídeo natriurético N-terminal (NT-proBNP).....	29
6.3.11	Alteração dos sintomas de hipertensão pulmonar	29
6.3.12	Mudança na pressão arterial pulmonar média (PAPm)	30
6.3.13	Segurança e eventos adversos	30
6.4	Avaliação Econômica	31
6.5	Análise de Impacto Orçamentário.....	36
6.6	Avaliação por outras agências de ATS.....	38
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	39
6.8	Implementação	39
6.9	Considerações gerais.....	40
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	40
8.	CONSULTA PÚBLICA	41
8.1	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	42
8.2	Contribuições técnico-científicas	45
8.3	Avaliação global das contribuições	51
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	52
10.	DECISÃO	53
11.	REFERÊNCIAS.....	54
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	58



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 e Insumos Estratégicos (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 em Saúde (DGITS/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 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 31 de outubro de 2017 pela empresa Bayer S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento riociguate (Adempas®) para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Riociguate (Adempas®)

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

Demandante: Bayer S.A

Introdução: A HPTEC é caracterizada por pressão arterial média elevada da artéria pulmonar ((PAPm) \geq 25 mmHg) devido à obstrução tromboembólica arterial pulmonar (persistência de trombos organizados). Geralmente acomete pacientes com história conhecida de embolia pulmonar (EP) e PAP elevado persistente por mais de 6 meses após o diagnóstico de EP. A endarterectomia pulmonar é atualmente o único tratamento curativo existente. O tratamento medicamentoso é indicado em casos de inviabilidade cirúrgica ou persistência/resistência após cirurgia.

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

Evidências científicas: Baseada em um único ensaio clínico randomizado (ECR) fase III que avaliou o uso do riociguate comparado à placebo. Considerou-se também estudos de extensão por trazerem evidências de segurança e eficácia em longo prazo. O ECR CHEST-I reportou o desfecho teste de caminhada em 6 minutos (TC6) como desfecho de eficácia principal do estudo, sendo estatisticamente significativo a favor do riociguate (46 metros, IC95% 25 a 67m). Outros desfechos como resistência vascular pulmonar (RVP) e mudança na pressão arterial pulmonar (PAPm) também foram favoráveis ao riociguate. Há incertezas quanto à capacidade preditiva desses desfechos e se as diferenças são quantitativamente e clinicamente relevantes. Desfechos importantes como sobrevida e hospitalização não foram objeto de estudo do ECR CHEST-1. Os resultados dos demais estudos apontam benefício provável do riociguate com importante sobrevida em dois anos (87%). Em relação ao desfecho de segurança e eventos adversos, riociguate foi bem tolerado. Eventos adversos leves foram relatados pela maioria dos pacientes dos estudos sendo tonturas e dor de cabeça, os eventos mais comuns. Eventos adversos graves foram relatados em 54% dos participantes do estudo. Síncope e hipotensão, desfechos de interesse que podem estar relacionados ao riociguate, foram observados em 10% e 8% dos pacientes respectivamente.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do riociguate como opção de primeira linha em pacientes com HPTEC comparado aos melhores cuidados recomendadas no SUS. O estudo demonstrou que a RCEI de R\$ 576.083,68 por QALY ganho. Tal valor é ainda considerado alto comparado às demais tecnologias avaliadas pela Conitec. O modelo possui limitações, sobretudo, com relação ao uso do dado de efetividade do ensaio clínico randomizado e não dos estudos de vida real com populações semelhantes à demanda de incorporação.



Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 2,6 bilhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à estimativa da população, à previsão de custos com monitoramento e reações adversas no impacto orçamentário. Não foram realizadas análises de sensibilidade.

Experiência internacional: As agências CADTH/Canadá e SMC/Escócia recomendam riociguat para tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia mediante critérios específicos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram localizados 2 medicamentos (treprostinil e selexipag) em fase clínica 3 para o tratamento da HPTEC.

Recomendação preliminar da Conitec: A CONITEC em sua 63ª reunião ordinária, no dia 01 de fevereiro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente. Considerou-se riociguat não é custo-efetivo e que ainda há incertezas importantes nas evidências apresentadas em relação à eficácia em longo prazo e fragilidades dos estudos econômicos apresentados.

Consulta pública: Por meio da Consulta Pública nº 07/2018 entre os dias 10/03/2018 e 05/04/2018 foram recebidas 601 contribuições, sendo 22 técnico-científicas e 579 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 70ª reunião do plenário do dia 29/08/2018 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Levou-se em consideração a fragilidade das evidências, o elevado custo do tratamento, o considerável impacto orçamentário e a necessidade de elaboração de PCDT para correta assistência dos pacientes portadores de HPTEC. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 365/2018. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Não incorporar o riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 75, publicada no DOU nº 241, seção 1, página 75, em 17 de dezembro de 2018.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica definida como pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg. Resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer associada tanto a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar. Atualmente a HP é classificada em cinco grupos, de acordo com os perfis etiopatogênicos, conforme apresentado no quadro 1 abaixo:

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR

Grupo 1: Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)	Grupo 2: Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda	Grupo 3: Hipertensão pulmonar a doença pulmonar ou hipoxemia	Grupo 4: Hipertensão pulmonar por doença tromboembólica crônica (HPTEC)	Grupo 5: Hipertensão pulmonar por mecanismo multifatorial desconhecido
1.1 Idiopática (HAPI) 1.2 Hereditária 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Desconhecida 1.3 Induzida por drogas e toxinas 1.4 Associada a: 1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doenças cardíacas congênicas (DCC) 1.4.5 Esquistossomose 1' Doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar 1'' Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)	2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo 2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo 2.3 Doença valvular 2.4 Obstrução congênita e/ou adquirida da via de saída do ventrículo esquerdo e miocardiopatias congênicas	3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica 3.2 Doença intersticial pulmonar 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo 3.4 Doença respiratória do sono 3.5 Hipoventilação alveolar 3.6 Exposição crônica a alta altitude 3.7 Anomalias do desenvolvimento		5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes mieloproliferativas, esplenectomia. 5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose. 5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias. 5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar.

Fonte: Adaptado de PCDT e Simonneau, 2013 (1,2).

Segundo classificação da NYHA/OMS, a hipertensão pulmonar ainda é classificada de acordo o grau de incapacidade dos sintomas (2):

CLASSE I - Pacientes com HP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.



CLASSE 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.

CLASSE 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.

CLASSE 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.

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é caracterizada por pressão arterial média elevada da artéria pulmonar ((PAPm) \geq 25 mmHg) devido à obstrução tromboembólica arterial pulmonar (persistência de trombos organizados). Geralmente acomete pacientes com história conhecida de embolia pulmonar (EP) e PAP elevado persistente por mais de 6 meses após o diagnóstico de EP. O nível elevado de PAP decorrente da obstrução tromboembólica proximal das artérias pulmonares, seguida de remodelação distal, resulta em hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência ventricular direita (3,4).

A HPTEC é classificada em 4 tipos, de acordo com a localização do trombo e com o processo patológico das paredes dos vasos, sendo (3):

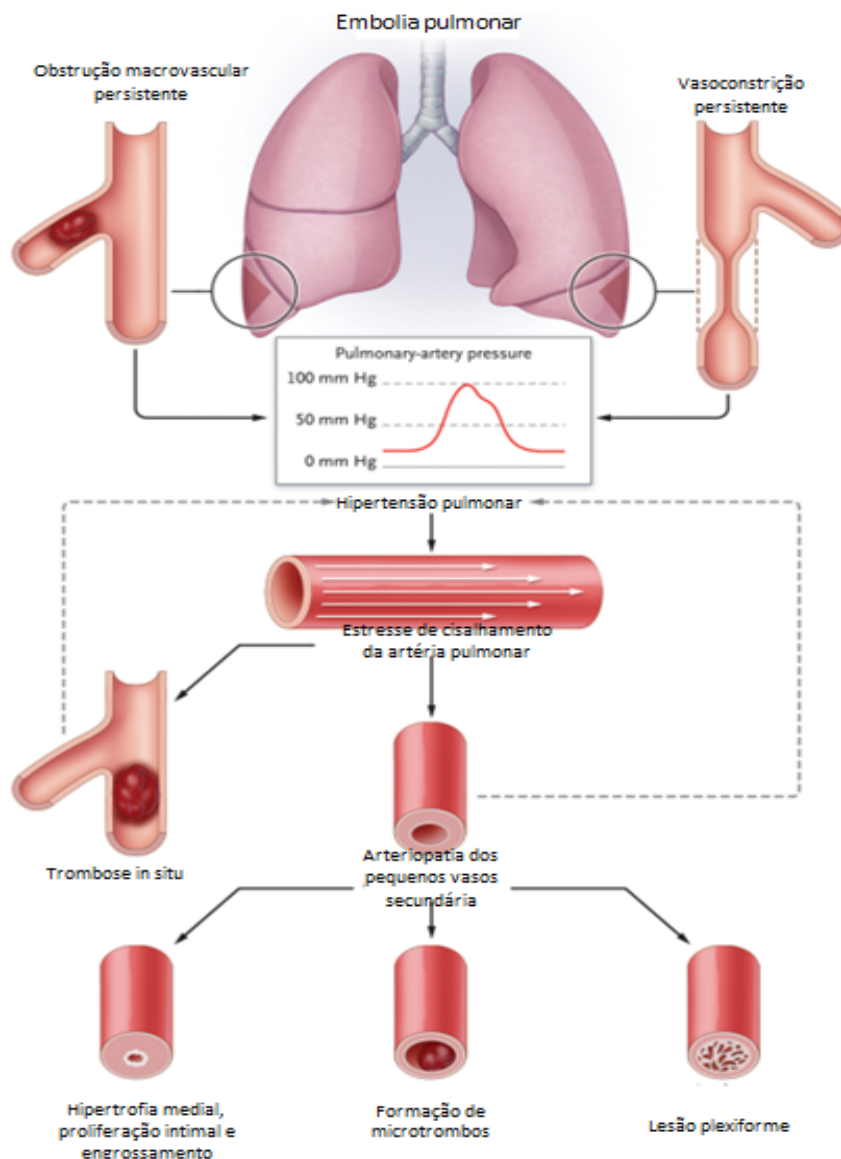
- Tipo 1 (25% dos casos) - trombo nas artérias pulmonares principais ou lobares;
- Tipo 2 (40% dos casos) - espessamento e fibrose íntima com ou sem trombo organizado proximal às artérias segmentares
- Tipo 3 (30% dos casos) - fibrose, teia intimal e espessamento com ou sem trombo organizado ocorrendo apenas em artérias distal segmentares e subsegmentarias
- Tipo 4 (<5% dos casos) - vasculopatia arteriolar distal microscópica sem doença tromboembólica visível

A fisiopatologia da HPTEC de alterações vasculares pulmonares envolve: (a) Obstrução macrovascular persistente com material embólico incorporado na parede arterial pulmonar por fibrose (na artéria pulmonar principal, lobar, segmental ou subsegmentais) e em alguns pacientes ocorre recanalização de ramos arteriais pulmonares com formação de bandas fibrosas; (b) Vasoconstrição persistente, devido à remodelagem da parede dos vasos e; (c)



arteriopatia dos pequenos vasos, decorrente de obstrução macrovascular persistente, vasoconstrição e proliferação excessiva de células vasculares e inflamatórias em torno de pequenas arteríolas precapilares (Figura 1). A combinação dos três fatores citados acima resulta em hipertensão pulmonar e sobrecarga de pressão do ventrículo direito que excede o nível esperado de obstrução macrovascular isoladamente. O aumento persistente da resistência vascular pulmonar devido à remodelação vascular e à vasoconstrição na HPTEC resulta em pressão sistólica da artéria pulmonar tipicamente maior do que às observadas na embolia pulmonar aguda (3,5).

FIGURA 1: CARACTERÍSTICAS FISIOPATOLÓGICAS DA VASCULATURA PULMONAR NA HPTEC.



A HPTEC resulta em obstrução macrovascular persistente e uma resposta vasoconstritora que leva a uma arteriopatia secundária de pequeno vaso. As reduções no diâmetro da artéria pulmonar devido à trombose e vasoconstrição resultam em remodelação vascular adversa. **FONTE:** ADAPTADO DE PIAZZA, G E GOLDHABER, S, 2011 (3).



Os principais fatores de risco envolvidos na HPTEC são história prévia de embolia pulmonar (EP), sinais de tensão cardíaca direita no momento da EP, determinadas doenças de hipercoagulação herdadas (elevados níveis de fator VIII; mutação do Fator V Leiden; Lúpus anticoagulante/ anticorpos antifosfolipídicos), esplenectomia prévia, hipotireoidismo, condições médicas inflamatórias e shunts ventriculoatrial (6).

Intolerância ao exercício, fadiga e dispneia são os sintomas mais comumente relatados. Nos casos mais graves da doença, os pacientes podem relatar tonturas, síncope, dor torácica, hemoptise e edema de perna (5).

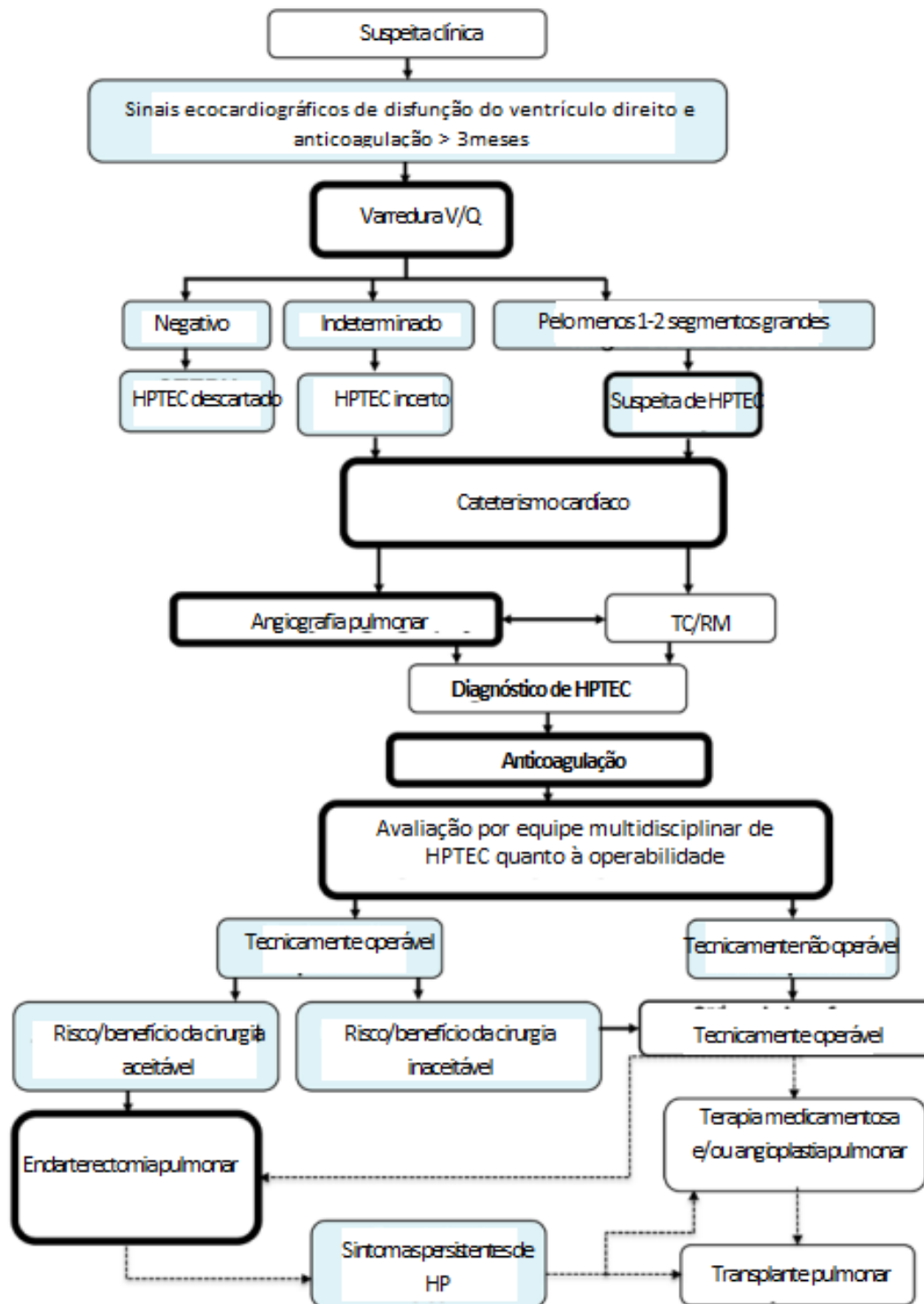
Os atrasos de diagnóstico são comuns, considerando que até 60% dos pacientes não reportam história de embolia pulmonar (EP). A piora progressiva dos sintomas auxilia na diferenciação do diagnóstico da HPTEC da embolia pulmonar recorrente, entretanto o tempo para o desenvolvimento e diagnóstico de HPTEC após quadro de EP é variável podendo chegar até dois anos após EP aguda (3,5).

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. Exames como ecocardiografia transtorácica (ETT), cateterismo cardíaco, angiografia pulmonar e varredura pulmonar de ventilação-perfusão (V/Q) são utilizados para confirmação diagnóstica (Figura 2)(3,5,7).

A HPTEC acomete pessoas com idade entre 40-50 anos e com história de embolia pulmonar. Há evidências de que as mulheres japonesas podem ser afetadas 2 vezes mais vezes do que homens japoneses. A incidência de HPTEC é incerta, dados apontam incidência acumulada de 0,1% a 9,1% dos pacientes após um episódio embolia pulmonar aguda. As diferenças observadas podem refletir variação na seleção dos pacientes e metodologia dos estudos realizados. As taxas de incidência de HPTEC após embolia pulmonar aguda, ou a combinação de casos incidentes e prevalentes continua sendo especulativa (3,7,8).



FIGURA 2: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE HPTEC



Fonte: Adaptado de Lang and Madani, 2014(7).



4.2 Tratamento recomendado

No SUS, apesar de haver protocolo clínico que trata da hipertensão pulmonar, o mesmo se limita apenas ao tratamento do Grupo 1 - Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), sendo os demais grupos excluídos deste protocolo. Deste modo, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS (2).

Após confirmação diagnóstica de HPTEC, recomenda-se tratamento com anticoagulantes orais por tempo indeterminado (p. ex: varfarina), independente de ter indicação ou não à endarterectomia pulmonar. Os pacientes devem ser encaminhados para um centro especializado no manejo desta doença para considerar a viabilidade de realizar endarterectomia pulmonar, atualmente o único tratamento curativo. A realização deste procedimento está prevista na tabela de procedimentos do SUS.

A viabilidade da cirurgia depende da localização da obstrução, da correlação entre os achados hemodinâmicos, do grau de obstrução mecânica avaliada pela angiografia, da presença de comorbidades, da disposição do paciente e da experiência do cirurgião. Para os pacientes inegíveis à cirurgia ou persistentes/recorrentes, recomenda-se tratamento medicamentoso e/ou angioplastia pulmonar por balão.

As recomendações de tratamento medicamentoso no cenário mundial são:

- Riociguate $\leq 2,5$ mg 3 três vezes ao dia.
- Evitar o uso de bloqueadores de canais de cálcio.

- O uso *off-label* de medicamentos aprovados para tratamento da hipertensão arterial pulmonar como os inibidores da fosfodiesterase (p. ex: sildenafil e tadalafila), antagonistas dos receptores de endotelina (p. ex: bosentana, ambrisentana) e prostanoídes (p. ex: epoprostenol e treprostinil) é aconselhado por muitos autores e pesquisadores, entretanto não configura prática recomendada pela Conitec.

Em casos de persistência/recorrência à qualquer tratamento citado acima, o transplante pulmonar é considerado/avaliado como alternativa terapêutica (2,3,7–9).

O algoritmo de tratamento da HPTEC pode ser visualizado na Figura 2.



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Riociguate 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 (10).

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Riociguate

Nome comercial: Adempas®

Apresentação: Comprimidos revestidos com 0,5 mg ou 1,0 mg em embalagem com 42 comprimidos e comprimidos revestidos 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg em embalagem com 42 ou 84 comprimidos.

Detentor do registro: Bayer S.A

Fabricante: Bayer S.A

Indicação aprovada na ANVISA: 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.

Indicação proposta pelo demandante: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente.

Posologia e Forma de Administração: A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Em intervalos de 2 semanas, a dose deve ser aumentada em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão sanguínea sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha 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 dia.



Patente: Pedido PI0309855-9. Data de depósito: 25/04/2003. Se concedida, será válida por 10 anos após concessão.

Contraindicações:

- Durante a gravidez.
- Quando coadministrado com nitratos ou doadores de óxido nítrico.
- Quando coadministrado com inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila).
- Em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII).

Precauções: 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 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 mm Hg 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 anos.

Riociguat não deve ser usado durante a amamentação. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo durante o tratamento.

Tem sido relatada tontura e pode afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Pacientes devem estar cientes de como eles reagem ao riociguat, antes de dirigir veículos ou operar máquinas.



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 gastrintestinais, constipação, distensão abdominal, hemoptises, epistaxe, congestão nasal, anemia, palpitações e hipotensão. Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): Hemorragia pulmonar.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 2: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 17% **	Preço praticado em compras públicas***
Comprimido revestido com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg ou 2,5 mg.	R\$ 142,17	R\$ 142,17	R\$ 142,32

*Preço apresentado pelo demandante – PMVG 17%

**Lista de preços de medicamentos - Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 19/12/2017].

***Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde em 2017. Fonte: www.comprasnet.gov.br

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.



TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente
Intervenção (tecnologia)	Riociguate
Comparação	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia e segurança (mudança na distância percorrida em 6 minutos; Mudança na resistência vascular pulmonar (dyn.sec.cm ⁻⁵); Mudança no NT-proBNP; Mudança na classe funcional WHO; Mudança no escore de dispneia Borg; Mudança no escore EQ-5D; Mudança no escore LPH; Eventos adversos graves mais comuns)
Tipo de estudo	Revisão sistemática, metanálise, network metanálise, estudos clínicos randomizados fase III, estudo coorte (prospectivo ou retrospectivo)

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

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library, Clinical trials e Lilacs (Anexo I), o demandante selecionou 5 publicações referentes a dois estudos primários (CHEST-1 e CHEST-2) (Quadro 3), de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas, metanálises e coortes, que avaliassem a eficácia e/ou segurança do riociguate para tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. Não houve restrição por idioma. Foram excluídas cartas, editoriais, revisões narrativas, estudos em animais.

Adicionalmente, o demandante realizou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados utilizando as ferramentas de análise segundo indicado pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 4ª edição (11).

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, os estudos incluídos, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés. Entretanto, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante explorar outros desfechos como sobrevida, taxa de hospitalização, piora clínica, alteração na classe funcional da OMS e qualidade de vida. Deste modo, buscou-se explorar estudos que reportassem esses desfechos.



Com o objetivo de validar a busca realizada pelo demandante (06/07/2017) e localizar evidências adicionais sobre o tema publicadas, a mesma estratégia de busca foi realizada em 15/01/2018. Adicionalmente, realizou-se busca nas bases de dados com a estratégia “riociguat AND chronic thromboembolic pulmonary hypertension”.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC incluiu mais um estudo aberto de fase IIIb que avaliou a segurança e a tolerabilidade do riociguat na prática clínica (Quadro 3).

QUADRO 3: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC

ESTUDOS	TÍTULO
Ghofrani et al. 2013 (12)	Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension
D’Armini et al. 2015 (13)	Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study
Kim et al.2017 (14)	Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension
Simonneau et al. 2015 (15)	Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2)
Simonneau et al. 2016 (16)	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
McLaughlin et al.2017 (17)* *Estudo adicional incluído pela SE.	Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Características dos estudos

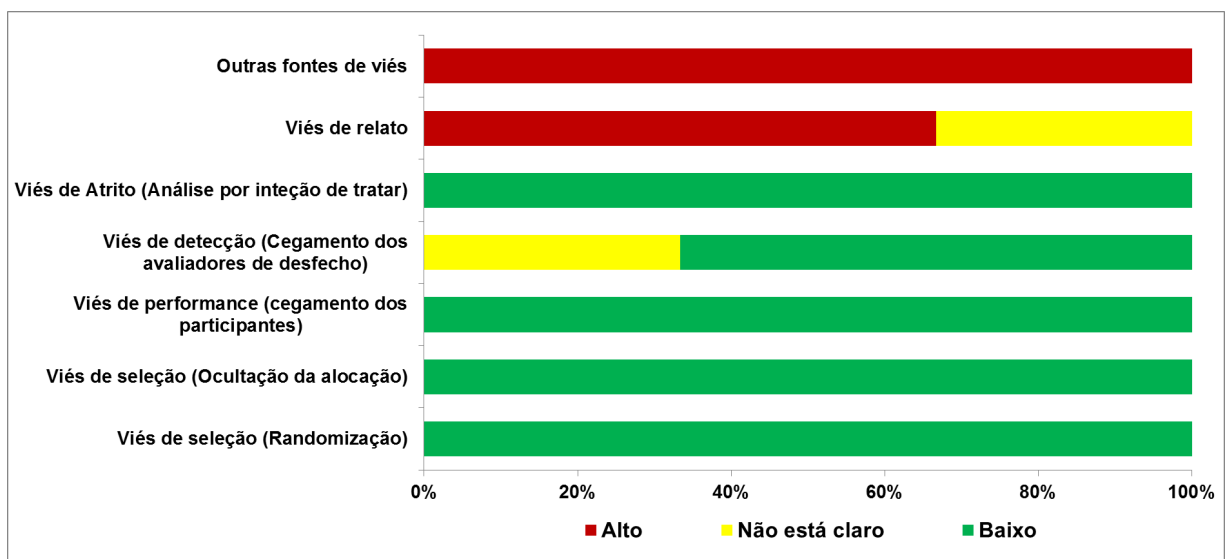
Foram avaliados nesse relatório 6 artigos, sendo três referente ao ensaio clínico randomizado CHEST-1, dois referente ao estudo de extensão CHEST-2 e um estudo de extensão fase III que avaliou riociguat na prática clínica (12–17).

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada utilizando-se a ferramenta de risco de viés da Cochrane. Foram avaliados o viés de seleção (randomização e ocultação da alocação); viés de performance (cegamento dos participantes); viés de detecção (cegamento dos avaliadores); viés de atrito (análise por intenção de tratar); viés de relato (relato de desfecho seletivo); e outras fontes de vieses)(18). O resultado da análise do risco de viés do



ECR está disponível na Figura 3. Foram avaliados somente as publicações do ECR CHEST-1, principal estudo do relatório. Os demais estudos de extensão contemplados neste relatório são considerados de baixo nível de evidência, entretanto foram considerados para complementar a discussão. CHEST-1 foi considerado de boa qualidade metodológica, no entanto, deve-se atentar pela escolha dos desfechos mensurados (desfechos substitutos) e pelo curto tempo de acompanhamento, que pode não evidenciar o real benefício do medicamento comparado à placebo.

FIGURA 3: ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS DO CHEST-1



CHEST-1 (12–14) trata-se do único ensaio clínico, multicêntrico, multinacional (26 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 semanas, controlado por placebo que avaliou o medicamento riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a cirurgia. Compreendeu 89 centros clínicos em todo o mundo, localizados predominantemente na Europa e na região Ásia-Pacífico.

Foram elegíveis, pacientes com idade de 18 a 80 anos, com resultado do teste de caminhada em 6 minutos (TC6) de 150 m e 450 m, 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. Foram permitidas terapias de suporte não específicas para HP (p.ex. oxigênio suplementar), entretanto, não foram elegíveis para participar pacientes, que fizeram uso de tratamentos específicos de HP (nitratos, inibidores da fosfodiesterase, antagonistas dos receptores de endotelina e análogos de prostaciclina) no período de 3 meses



antes do estudo, com hipertensão sistêmica não controlada, doença respiratória, coronária, hepática ou renal grave.

Foram incluídos 261 pacientes com HPTEC, randomizados em uma proporção de 2:1, sendo 173 pacientes para o grupo riociguate (R) e 88 pacientes para o grupo placebo (P). Do total, 1% era classe funcional da OMS I, 31% classe II, 64% classe III e 4% classe IV. 72% dos pacientes recrutados eram inoperáveis (endarterectomia pulmonar) e 28% apresentavam hipertensão pulmonar persistente ou residual pós-cirurgia. Em geral, as características de base entre os grupos estavam equilibradas, sendo observadas pequenas diferenças nas seguintes características iniciais: sexo feminino (R: 61% x P: 68%), Classe funcional da OMS III (R: 62% x P: 68%), HP persistente pós-cirurgia (R: 30% x P: 23%), TC6 (R: 342 m X P: 356 m) e RVP (R: 791 X P: 779 dyn·sec·cm⁻⁵).

Conforme recomendação em bula, a titulação de dose do riociguate foi estabelecida, sendo a dose inicial de 1,0 mg, três vezes ao dia. Em intervalos de 2 semanas, a dose foi incrementada em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, respeitando a tolerabilidade do paciente. Assim, após 8 semanas de titulação da dose, os pacientes continuaram com a dose máxima permitida por mais 8 semanas (dose de manutenção).

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.

O número de pacientes que descontinuaram o estudo foi ligeiramente superior no grupo riociguate (13 (8,0%)) em comparação com o grupo placebo (5 (5,7%)). Os motivos de descontinuação foram eventos adversos, morte, perda de eficácia, falta de adesão, saída voluntária e violação de protocolo.

Os pacientes que completaram o estudo CHEST -1 (após 16 semanas) foram elegíveis a participar do estudo de extensão **CHEST-2** (15,16).

CHEST-2 trata-se de um estudo fase III, multicêntrico, aberto, único grupo realizado em 71 dos 89 centros. O estudo consistiu por uma fase duplo-cega de 8 semanas para que os pacientes provenientes do grupo placebo do estudo CHEST-1 passassem pela fase de titulação da dose. Os pacientes do grupo riociguate permaneceram com a dose do estudo anterior. Durante a fase de estudo aberto, os pesquisadores poderiam ajustar a dose de riociguate (até



dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia) de acordo com a necessidade do paciente, considerando a pressão arterial sistólica, os efeitos colaterais e a progressão da doença. O principal objetivo do estudo foi avaliar segurança e tolerabilidade do tratamento com riociguat em logo prazo. Desfechos de eficácia também foram avaliados. Dos 243 pacientes que completaram o estudo CHEST-1, 237 (98%) foram recrutados para o estudo CHEST-2. Em 1 ano de seguimento, 218 pacientes receberam o tratamento e em 2 anos, 147 pacientes ainda continuavam no estudo.

Por fim, o estudo de **McLaughlin et al. 2017** (17), que trata-se de ensaio clínico aberto, multicêntrico, não controlado e braço único. Foram elegíveis pacientes de 18 a 80 anos de idade, com HPTEC inoperável ou hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após a cirurgia, que não foram tratados de forma satisfatória ou não puderam participar de outros ensaios clínicos. O objetivo principal do estudo foi avaliar a segurança e tolerabilidade do riociguat, sendo o desfecho de síncope o principal evento adverso investigado. Adicionalmente, foi realizada análise exploratória dos desfechos de classe funcional da OMS e TC6 como medidas de eficácia.

Participaram do estudo, pacientes com e sem tratamento prévio com medicamentos para hipertensão pulmonar (nitratos, inibidores da fosfodiesterase, antagonistas dos receptores de endotelina e análogos de prostaciclina). Os pacientes que faziam uso de outros tratamentos para HP passaram por um período mínimo de 3 dias de *washout*.

O estudo teve duração média de 47 semanas e consistiu em três fases, sendo a primeira fase de ajuste de dose de 8 semanas, segunda fase de manutenção que durou até a aprovação comercial do riociguat e terceira fase de seguimento de segurança, em que todos os pacientes, incluindo os que completaram o estudo e passaram por transição para riociguat comercial tiveram visita de seguimento de segurança 30 dias após a interrupção. Durante a fase de manutenção, os pacientes foram autorizados a fazer uso concomitante com antagonistas dos receptores de endotelina ou prostanoides se os pesquisadores julgassem necessário.

Foram recrutados 300 pacientes no período de março de 2013 a dezembro de 2015, sendo que 262 pacientes completaram o estudo. O principal motivo de descontinuação do tratamento foram os eventos adversos (n=14). Do total de pacientes, 84 faziam uso de outros tratamentos para HP. Do total, 2% era classe funcional da OMS I, 37% classe II, 58% classe III, e 3% classe IV. 72% dos pacientes recrutados eram inoperáveis e 28% apresentavam hipertensão pulmonar persistente ou residual pós-cirurgia. Em geral, as características de base entre os grupos de pacientes virgens (*naive*) de tratamento (n=216) e os que faziam prévio uso de outros



tratamentos para HP (n=84) estavam equilibradas, sendo observado pequenas diferenças nas seguintes características iniciais: sexo feminino (60% x 65%), Classe funcional da OMS III (57% x 61%), HP persistente pós-cirurgia (30% x 24%) e TC6 (369 m X 389 m).

Durante o estudo, 286 pacientes (95%) iniciaram tratamentos adicionais, sendo terapia cardíaca (65%) e medicamentos para distúrbios gastrointestinais (47%), os mais comuns. Os tratamentos direcionados para HP foram iniciados ou reiniciados em 42 pacientes (14%), sendo 24 (11%) do grupo *naive* (n = 216).

Os resultados dos estudos serão discutidos em detalhes por desfecho avaliado.

6.3.2 Eficácia

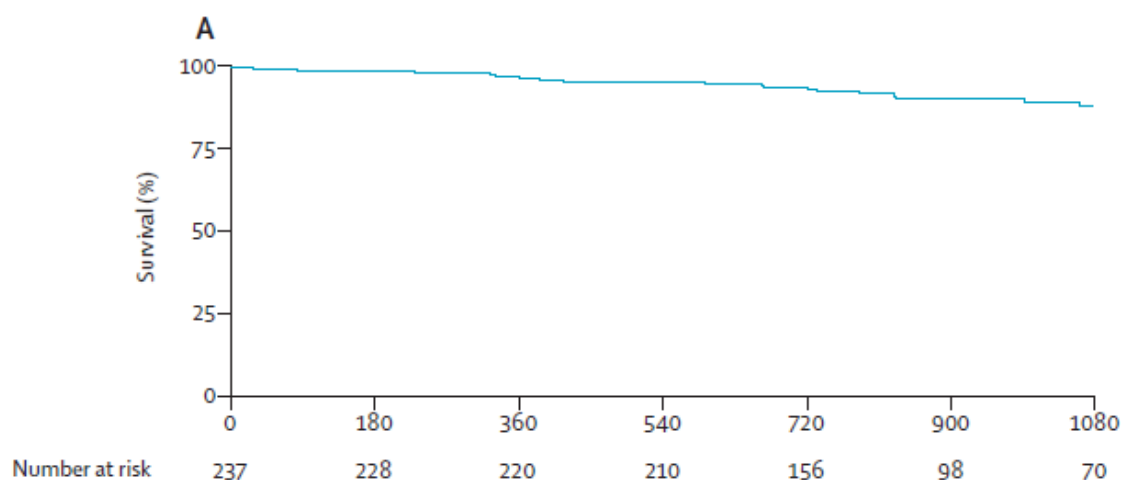
A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante explorar desfechos importantes que meçam a real eficácia do riociguato como sobrevida, hospitalização, piora clínica, mudança na classe funcional da OMS e qualidade de vida. Além destes, outros desfechos secundários foram reportados: mudança na distância percorrida em 6 minutos (TC6); na resistência vascular pulmonar (RVP); na pressão arterial pulmonar média (PAPm); no NT-proBNP e; no score de dispneia Borg.

6.3.3 Sobrevida

A sobrevida não foi estudada como um resultado de eficácia no estudo CHEST-1 e no de estudo McLaughlin et al. 2017. No entanto, o desfecho "morte" foi incluído como componente dentro do desfecho composto "piora clínica" reportado nas seções posteriores. O estudo clínico não controlado CHEST-2 reportou sobrevida global de 97% (IC95% 93-98) em 1 ano e de 93% (IC95% 89-96) em dois anos (Figura 4). Considerando um cenário em o abandono do estudo fosse considerado morte, a sobrevida global seria de 92% (IC 95% 88-95) em 1 ano e 87% (IC95%82-91) aos 2 anos.



FIGURA 4: CURVA DE KAPLAN-MEIER DA SOBREVIDA GLOBAL EM DOIS ANOS DOS PACIENTES QUE RECEBERAM O RIOCIQUATE



Fonte: CHEST-2. Simonneau et al. 2016 (16)

Limitações:

O desfecho sobrevida foi avaliado somente no estudo CHEST-2, estudo clínico não-controlado. Portanto, não garantiu comparabilidade com outra intervenção (placebo ou outra droga ativa). Ademais, considerando-se que HPTEC é uma doença crônica, faz-se necessário avaliar sua sobrevida em período maior de acompanhamento.

6.3.4 Hospitalização

Nenhum estudo incluído reportou o desfecho hospitalização como um desfecho isolado, entretanto foi considerado como um componente do desfecho composto “piora clínica”.

6.3.5 Piora clínica

Piora clínica é um desfecho composto que engloba os seguintes desfechos de eficácia: morte (por qualquer causa); transplante cardíaco/pulmonar; realização de endarterectomia pulmonar devido a piora persistente da HP; hospitalização devido a piora persistente da HP; Início de tratamento específico de HP devido à piora da HP; Diminuição persistente de mais de 15% em relação à linha de base ou mais de 30% em comparação com a última medida do teste TC6; piora persistente na classe funcional da OMS .

No estudo CHEST-1, não foi observada diferença significativa na incidência de piora clínica entre os grupos riociguat e placebo (2% x 6%, $p=0,17$). Ao avaliar os desfechos

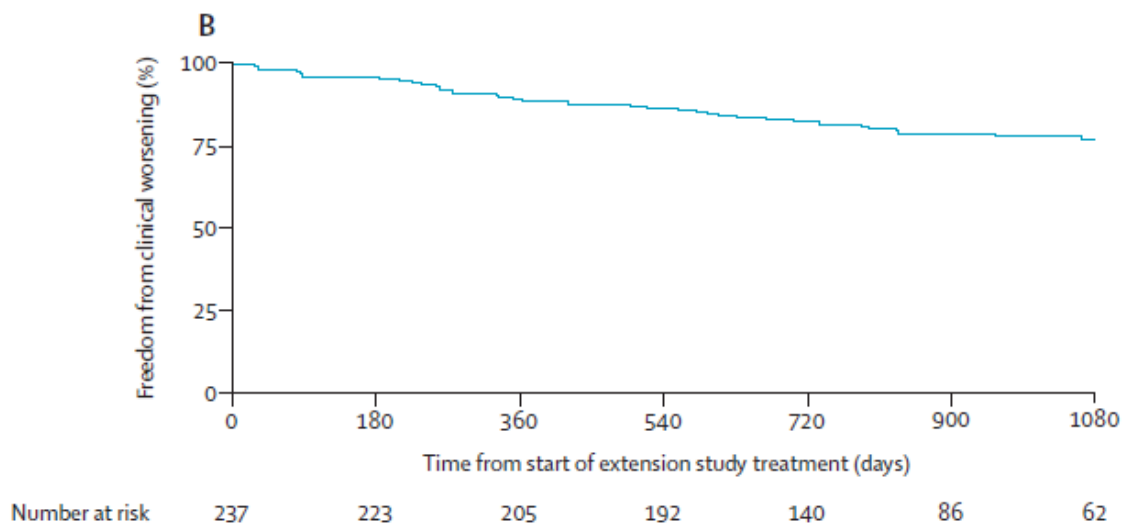


separadamente, observa-se que 3 pacientes morreram no grupo placebo (n=88) e 2 no grupo riociguate (n=173).

No estudo CHEST-2, a piora clínica foi observada em 53 (22%) dos 237 pacientes que completaram o estudo (duração média de acompanhamento de 116 semanas). Os eventos mais comuns foram: Início de tratamento específico (10%) de HP e morte (10%), seguido de piora persistente da classe funcional da OMS (3%) e hospitalização por HP(3%). Não houve diferenças na frequência de piora clínica entre os pacientes com HPTEC inoperável e aqueles com HP persistente ou recorrente após endarterectomia (22% x 23%).

Em um ano, a sobrevida livre de piora clínica foi de 89% (IC95% 84–92) e em dois anos de 82% (IC95% 77–87) (Figura 5).

FIGURA 5: CURVA DE KAPLAN-MEIER DA SOBREVIDA LIVRE DE PIORA CLÍNICA EM DOIS ANOS DOS PACIENTES QUE RECEBERAM O RIOCIQUATE



Fonte: CHEST-2. Simonneau et al. 2016 (16)

O estudo de McLaughlin et al. 2017 não reportou este desfecho, entretanto, durante o período de acompanhamento (média de 47 semanas), houve 5 mortes e aconteceram todos no grupo virgens de tratamento para qualquer terapia de HP. As mortes não estavam relacionadas ao tratamento.

Limitações:



Apesar de ser um importante desfecho preditor de eficácia, o estudo CHEST-1 teve curta duração (16 semanas) e mesmo não havendo diferença entre os grupos, pode não evidenciar o efeito benefício da intervenção comparado à placebo. Adicionalmente, considerando-se que HPTEC é uma doença crônica, faz-se necessário avaliar os efeitos de piora clínica em período maior de acompanhamento.

6.3.6 Mudança de classe funcional da OMS

A classificação funcional da OMS avalia o grau de incapacidade dos sintomas. Esse desfecho foi considerado desfecho secundário do ECR CHEST-1. Os resultados apontaram diferença estatisticamente significativa na classe funcional da OMS, indicando maior proporção de pacientes no grupo riociguatate que obtiveram melhoria comparada ao grupo placebo ($p = 0,003$). Do grupo riociguatate, 57 (33%) pacientes mudaram para classe funcional mais baixa (melhora clínica) contra 13 (15%) do grupo placebo. Entretanto, observa-se que a maioria dos pacientes permaneceram na mesma classe funcional em ambos os grupos ao final do estudo (62% x 78% para riociguatate e placebo, respectivamente).

No estudo CHEST-2, os resultados exploratórios apontaram que 1%, 31%, 65% e 3% dos pacientes na linha de base apresentavam, respectivamente, classe funcional I, II, III e IV. Após um ano, a proporção foi de 14%, 54%, 31% e 1%, respectivamente. Observou-se que em 1 ano, houve melhora na classe funcional da OMS dos participantes do estudo. Adicionalmente, os autores avaliaram a associação da classe funcional da OMS com a sobrevida global, mas não foi observada significância, entretanto, foi significativa na sobrevida livre de piora clínica.

Limitações:

Houve diferença significativa de melhoria da classe funcional, favorável ao grupo riociguatate em um período de 16 semanas, presumindo-se importante melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, a maioria permaneceu na mesma classe funcional II e III, resultados corroborados pelo estudo CHEST-2. Classe funcional da OMS II e III indica importante limitação das atividades físicas e esforços físicos habituais podem provocar dispneia ou fadiga excessiva.

6.3.7 Qualidade de vida

Qualidade de vida foi um desfecho de eficácia secundário do ECR CHEST-1 e os autores avaliaram por meio das ferramentas EQ-5D e “Vivendo com Hipertensão Pulmonar (*Living with*



pulmonary hypertension questionnaire- LPH). Os resultados estão apresentados no quadro 4 abaixo

QUADRO 4: RESULTADOS DO DESFECHO QUALIDADE DE VIDA DO ESTUDO CHEST-1

Ferramenta	Riociguate Diferença de média do baseline	Placebo Diferença de média do baseline	Diferença de média (IC95%, p-valor)
EQ-5D*	0,06±0,28	-0,08±0,34	0,13 (IC95%0,06 -0,21, p<0,001)
LPH †	-7±19	-2±19	-6 (IC95%-10 a -1, p=0,1)

* As pontuações no questionário EQ-5D variam de -0,6 a 1,0. Pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida.

† As pontuações no questionário LPH variam de 0 a 105. Pontuações mais altas indicam pior qualidade de vida.

Os resultados reportados acima, considerando as regras do teste hierárquico das variáveis secundárias de eficácia, não podem ser considerados estatisticamente significativos na análise ajustada.

No estudo CHEST-2 observou-se melhora no escore EQ-5D após um ano (+0,08±0,30). Os pacientes que originalmente foram alocados no grupo riociguate apresentaram melhor resultado (+0,12±0,29) que aqueles alocados no grupo placebo (+0,01±0,30). A mesma tendência foi observada para o questionário LPH, entretanto, os resultados com o uso dessa ferramenta não foram coletados após um ano.

Limitações:

Considerando o curto período de acompanhamento no estudo CHEST-1, é difícil afirmar o real incremento na qualidade de vida, comparado à placebo, nos pacientes tratados com riociguate. O estudo CHEST-2 apontou resultados favoráveis durante o acompanhamento de 1 ano, entretanto as diferenças são residuais considerando que o incremento não chegou a 0,1 numa faixa de escore que varia de -0,6 a 1,0. Além disso, as diferenças detectadas nos resultados EQ-5D observando-se a alocação original do estudo CHEST-1 deve ser interpretada com cautela, considerando que as respostas foram sustentadas e não que houve incremento após 1 ano.

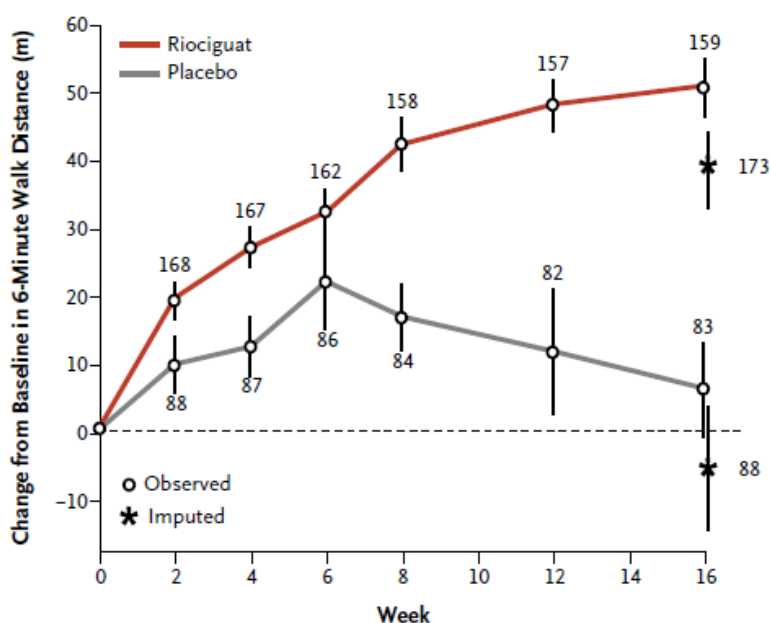


6.3.8 Teste de caminhada em 6 minutos

O desfecho teste de caminhada em 6 minutos (TC6) avaliou a distância percorrida em metros durante 6 minutos. Foi considerado como desfecho primário do estudo CHEST-1 e os resultados apontaram diferença significativa favorável ao grupo riociguat. Na semana 16, o TC6 aumentou em média de 39 metros no grupo riociguat em comparação com uma diminuição média de 6 metros no grupo placebo (diferença média de mínimos quadrados, 46 metros, IC95% 25 a 67; $P < 0,001$), com base em uma análise por intenção de tratar (Figura 6).

A agência FDA (*U.S Food and Drug Administration*) recalculou os resultados do TC6 usando estatísticas não paramétricas, considerando que o desfecho TC6 não segue distribuição normal. A estimativa revisada de TC6 do FDA foi de 39m (IC 95%, 25m a 54m) (19). Adicionalmente, os autores realizaram análises de subgrupos e os resultados foram consistentes com o achado principal.

FIGURA 6: DIFERENÇA MÉDIA A PARTIR DA LINHA DE BASE NO TESTE DE CAMINHADA EM 6 MINUTOS



Fonte: CHEST-1

No estudo CHEST-2 o TC6 aumentou em média 52 m \pm 66 m em 1 ano e 50m \pm 68 m em 2 anos. McLaughlin et al.2017, reportou resultado de incremento na distância percorrida de 42 m \pm 60 m, entretanto, por ter sido um desfecho opcional no estudo, os dados não estavam disponíveis para todos os pacientes.



Limitações:

Teste de caminhada em 6 minutos foi considerado desfecho primário de eficácia do ECR CHEST-1. Trata-se de um desfecho substituto que mede, indiretamente, a capacidade para realização de exercício físico pelos pacientes portadores de HPTEC. Entretanto, outros importantes parâmetros que avaliam eficácia do medicamento como sobrevida, qualidade de vida e realização de outras atividades vitais não foram previstas no estudo. Portanto, há incerteza quanto à capacidade preditiva do desfecho TC6 como substituto para resultados clínicos. A principal evidência de eficácia do riociguate em HPTEC se baseia no pressuposto de que o TC6 se correlaciona bem com os eventos clínicos. Entretanto, essa correlação não é claramente estabelecida, existindo o risco de concluir diferença de tratamento clinicamente significativa favorecendo o riociguate quando na verdade pode não corresponder com a prática clínica.

6.3.9 Mudança na resistência vascular pulmonar

A RVP teve redução importante e significativa no grupo riociguate (-226 ± 248) comparado à placebo (23 ± 274), com diferença média de mínimos quadrados de -246 (IC95% -303 a -190 , $p < 0,001$) no estudo CHEST-1.

6.3.10 Mudança no nível de peptídeo natriurético N-terminal (NT-proBNP)

NT-proBNP são marcadores sanguíneos úteis para o estabelecimento de prognóstico da doença. Valores aumentados indicam pior prognóstico. Os resultados de CHEST-1 apontaram redução importante e significativa no grupo riociguate, com diferença média de mínimos quadrados de -444 pg/mL (IC95% -843 a -45 pg/mL, $p < 0,001$). No estudo CHEST-2, a resposta se manteve sustentada após 1 ano de tratamento com diferença média de -416 pg/mL ± 1321 . Ademais, a mudança nos níveis de NT-proBNP foi associada com a sobrevida global dos pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.

6.3.11 Alteração dos sintomas de hipertensão pulmonar

A alteração nos sintomas da PH foi avaliada pela Escala Borg CR10 ou Escala de dispneia de Borg Modificada. CHEST-1 apresentou resultado estatisticamente significativo a favor do riociguate ($P = 0,004$). No entanto, os resultados desta análise não podem ser considerados significativos na análise ajustada. No estudo CHEST-2, a redução se manteve sustentada após 1 ano.



6.3.12 Mudança na pressão arterial pulmonar média (PAPm)

Os resultados de CHEST-1 apontaram redução do PAPm importante e significativa no grupo riociguat, com diferença média de mínimos quadrados de -5 mm Hg (IC95% -7 a -3 mm Hg, $p < 0,001$).

Limitações: Os itens 6.3.9 a 6.3.12 são desfechos substitutos que apresentam resultado importante, entretanto podem não refletir a clínica do paciente.

6.3.13 Segurança e eventos adversos

No estudo CHEST-1, os autores não realizaram análises estatísticas para os eventos adversos, sendo reportados apenas em números absolutos. Aparentemente, os eventos adversos ocorreram com mais frequência no grupo riociguat (92%), comparado à placebo (86%). Os eventos mais comuns foram dor de cabeça, tontura e dispepsia. Os eventos adversos graves foram insuficiência ventricular direita (3% em cada grupo), síncope (R: 2% e P:3%) e hemoptise (2% do grupo de riociguat), insuficiência renal aguda e hipotensão. Cinco pacientes (3%) no grupo riociguat e dois (2%) no grupo placebo descontinuaram o estudo decorrente de eventos adversos. Quatro pacientes (2%) no grupo riociguat e dois (2%) no grupo de placebo descontinuaram o estudo devido a eventos adversos graves. Nenhum evento adverso grave foi relacionado ao medicamento.

No estudo CHEST-2, observa-se que a hipotensão foi relatada em 8% dos pacientes e síncope em 10%. Os eventos adversos graves foram relatados em 54% dos pacientes. Houve 24 óbitos durante o estudo sendo que nenhum foi considerado relacionado ao tratamento (duração média de acompanhamento foi de 116 semanas) (Tabela 2).



TABELA 2: EVENTOS ADVERSOS NO ESTUDO CHEST-2

	Total (%)
Número de pacientes	237
Qualquer evento adverso	233 (98%)
Eventos adversos >15% dos pacientes	
Nasofaringite	67 (28%)
Tontura	52 (22%)
Diarreia	43 (18%)
Tosse	37 (16%)
Dispneia	27 (11%)
Evento adverso relacionado a medicamento	114 (48%)
Descontinuação por EA	14 (6%)
EA graves	129 (54%)
EA de especial interesse >5% dos pacientes	
Síncope	23 (10%)
Hipotensão	18 (8%)
Outros EA	
Hemoptise/hemorragia pulmonar	13 (5%)

No estudo de McLaughlin et al. 2017 (n=300), eventos adversos foram reportados por 91% dos pacientes sendo mais frequentes dispepsia (20%), tonturas (19%), dor de cabeça (18%) e edema periférico (18%). Eventos adversos graves foram relatados por 30% dos pacientes sendo que os principais foram síncope (6%), insuficiência ventricular direita (3%) e pneumonia (2%). Durante o seguimento do estudo, ocorreram 5 mortes (a duração média do estudo foi de 48 semanas).

6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando-se o modelo de Markov, originalmente desenvolvido para a perspectiva da Inglaterra e adaptado a perspectiva do SUS. O objetivo foi avaliar os possíveis custos e benefícios em saúde do posicionamento do produto no algoritmo de tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente como 1ª linha de tratamento. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no quadro 5 abaixo.



QUADRO 5: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Riociguate X melhor cuidado de suporte, denominado por conveniência por placebo.	Adequado. Consistente com as atuais diretrizes brasileiras.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (LYG) Anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
5. Horizonte temporal	30 anos e ciclos de 4 meses	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença. Entretanto, considerar um horizonte temporal extenso pode constituir um fator de menor precisão dos resultados, visto que a aleatoriedade das estimativas aumenta. Ademais, pode não corresponder ao período de tempo em que se verifique os custos e consequências atribuíveis ao riociguate, considerando os estudos utilizados para obtenção do modelo e menor expectativa de vida destes pacientes.
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Mortalidade, descontinuação do tratamento, evento adverso e progressão da doença.	Incerto. Apesar dos desfechos serem obtidos do ECR CHEST-1, estes foram dados secundários.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Utilidades provenientes do estudo CHEST-1, questionário EQ-5D. Estratificada por classe funcional da OMS.	Adequado. Dados obtidos do estudo CHEST-1. Entretanto, há incertezas quanto à real valoração da qualidade de vida em logo prazo e quanto à utilização da melhor ferramenta para mensurar qualidade de vida em pacientes com HPTEC
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos com o tratamento riociguate, cuidados	Adequado. Foram previstos todos os custos médicos diretos



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
	de suporte (oxigênio, varfarina, furosemida e digoxina), cuidados de rotina por CF (consulta, hospitalização e cuidados domiciliar), custos de eventos associados à HPTEC, a medicamentos e eventos adversos. Os valores foram obtidos de fontes oficiais SIGTAP, SIH e PMVG 17%	envolvidos. Entretanto, alguns estudos apontam uso <i>off-label</i> de outros medicamentos para HAP em associação a riociguate.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov (coorte de 100 pacientes)	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
13. Pressupostos do modelo	Riociguate adotado como primeira linha de tratamento para pacientes com HPTEC em estado de saúde definido por CF II, III e IV e se o paciente descontinuou ou não o tratamento de primeira linha. Morte pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde.	Adequado. Considerando que a condição HPTEC inoperável persistente/recorrente é uma doença rara e complexa que engloba diversos estados de saúde, além de não haver alternativa terapêutica no SUS.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade determinística (variando parâmetros do modelo em 20%) e probabilística. Principais parâmetros: Probabilidades de transição, custos com medicamentos e procedimentos, duração dos ciclos, horizonte temporal e utilidades.	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada

Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 576.083,68 por QALY (Quadro 6).

QUADRO 6: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO RIOCIQUATE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (R\$/QALY)
Riociguate	7,06	2,05	1.271.616,57	1.178.818,66	576.083,68
Placebo/melhores cuidados	5,02		92.797,91		

Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017. As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

O demandante construiu o modelo de custo-efetividade principalmente sobre os resultados do estudo CHEST-1 e CHEST-2 e constituíram os estados de saúde baseados na classe



funcional da OMS, importante parâmetro que correlaciona com gravidade da doença, qualidade de e mortalidade (Figura 7).

FIGURA 7: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE

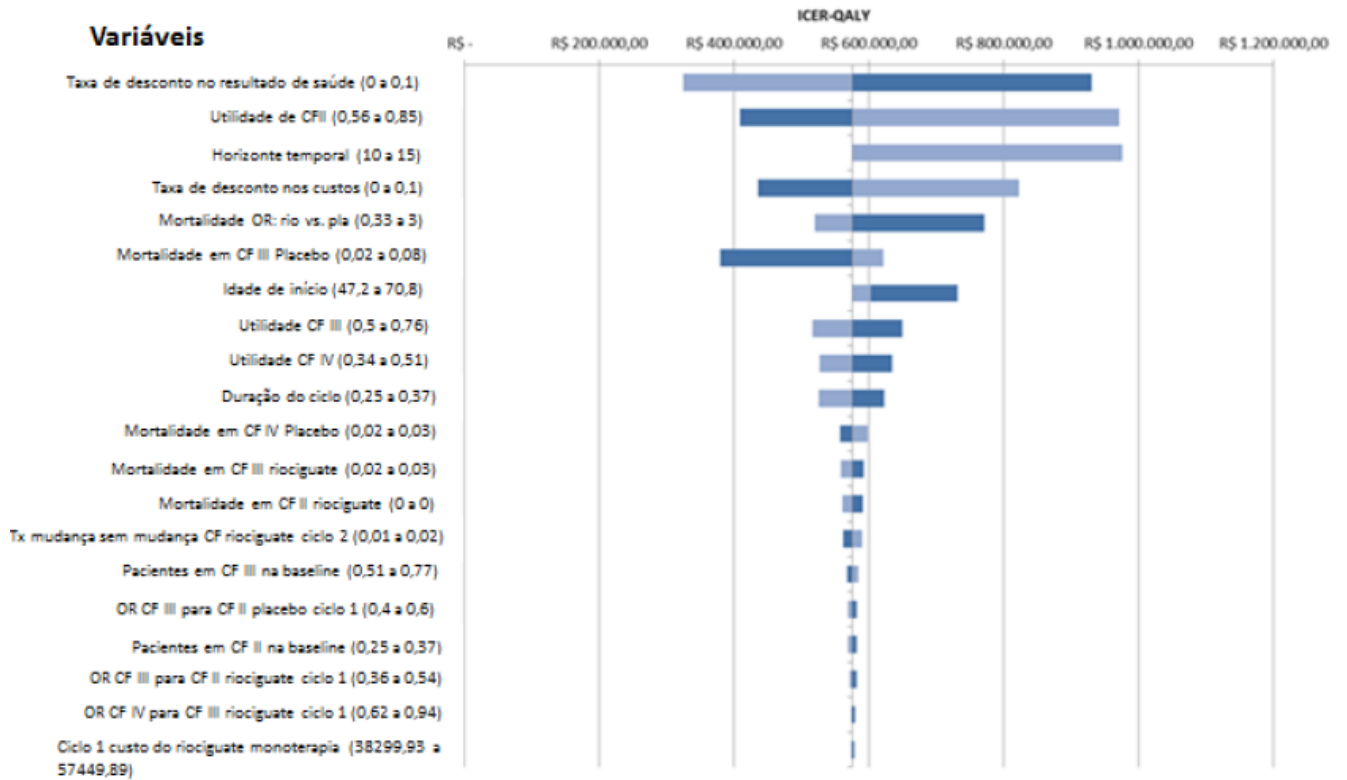


Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.

O demandante também realizou análise de sensibilidade determinística e probabilística, sendo os parâmetros relacionados aos resultados de efetividade, utilidade e horizonte temporal os que mais impactaram no RCEI. Observa-se que em todas as simulações, o RCEI continua muito superior ao valor de referência de 3 vezes o PIB per capita determinado pelo demandante (Figuras 8 e 9).

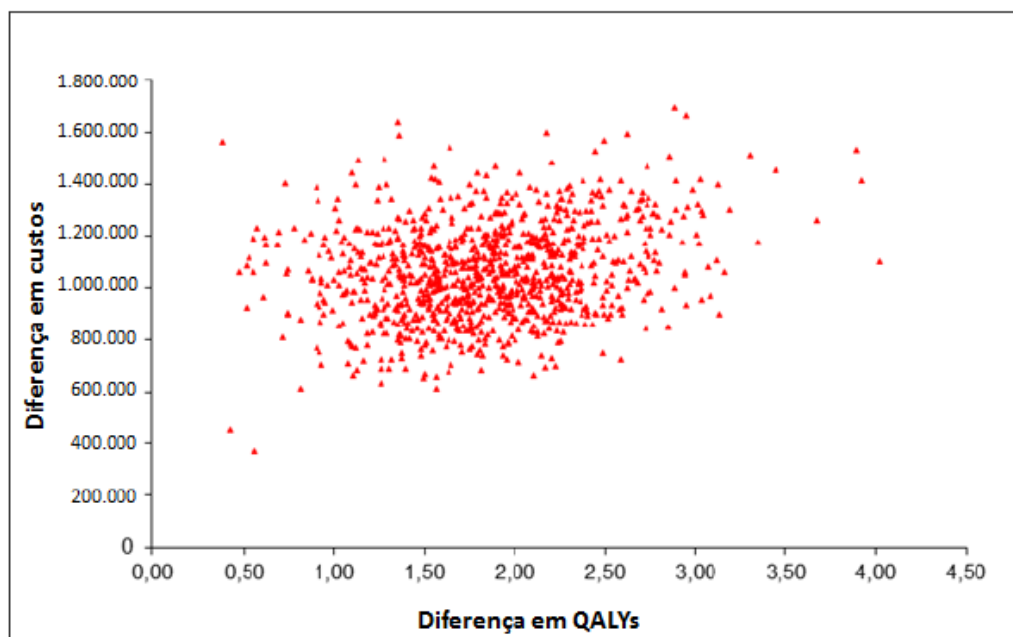


FIGURA 8: DIAGRAMA DE TORNADO COM OS 20 PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO



Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.

FIGURA 9: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR QALY



Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.



Limitações:

Os valores de preferências utilizados na construção dos dados de utilidade foram provenientes do estudo clínico CHEST-1. Desde 2012, o Brasil já tem disponível suas tarifas populacionais para a construção dos valores de utilidade na perspectiva da sociedade brasileira (Projeto QALY Brasil). Não é possível especular qual seria o impacto dessas estimativas na população brasileira. Ademais, há incertezas quanto ao real valor da qualidade de vida em longo prazo e sobre a população portadora de HPTEC. O formulário EQ-5D é uma ferramenta genérica e pode não valorar importantes aspectos em pessoas com HPTEC.

Apenas síncope e falha ventricular direita foram considerados no parâmetro de eventos adversos. Importantes custos e outros eventos adversos não foram considerados no modelo.

Para a obtenção das probabilidades de progressão da doença, as probabilidades de transição de classe funcional para riociguate e melhores cuidados de suporte foram modeladas a partir de dados de ajustes paramétricos de CHEST-1 e CHEST-2, sendo que grupo placebo de CHEST-1 representou os melhores cuidados de suporte. A Secretaria-Executiva da Conitec julgou que os dados provenientes do grupo placebo no estudo CHEST-1 não representam o comparador “melhores cuidados de suporte” utilizado nessa avaliação econômica e ofertado pelo SUS. Ademais, entendendo que na falta de dados, a modelagem para obtenção das probabilidades de transição é aceitável, os dados são menos robustos.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, modelo determinístico, para a inclusão do riociguate para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente/recorrente no SUS. Foram considerados apenas custos diretos (terapia de suporte e riociguate) em uma perspectiva de 5 anos, sem taxa de desconto.

O modelo calcula e compara custos de aquisição dos medicamentos em dois cenários: cenário atual (cenário 1), que considera o uso de terapia de suporte com varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia e um cenário proposto (cenário 2) que considera além do uso de terapia de suporte, o uso do riociguate. Os custos e percentuais considerados na estimativa do demandante estão reproduzidos no Quadro 7. O demandante considerou os mesmos percentuais de utilização na perspectiva de 5 anos (2018 a 2022).



QUADRO 7: CUSTOS E FREQUENCIA DE USO CONSIDERADOS NA ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONDUZIDA PELO DEMANDANTE (2018 A 2022).

Tratamento	Cenário atual	Cenário proposto	Custo unitário (R\$)	Custo total anual (R\$)
Varfarina	63%	63%	0,10	35,22
Furosemida	59%	59%	0,03	9,20
Digoxina	2%	2%	0,04	15,70
Oxigenoterapia (CF II)	26%	26%	30,40	15.090,56
Oxigenoterapia (CF III)	26%	26%	30,40	15.090,56
Oxigenoterapia (CF IV)	26%	26%	30,40	23.545,71
Riociguate	0%	100%	142,17	155.678,76

Fonte: Adaptado de Dossiê da Bayer SA, 2017.

Para a estimativa da população-alvo, o número de pacientes elegíveis foi calculado a partir da projeção da população do Brasil pelo IBGE. Segundo projeção apresentada pelo demandante, a população adulta em 2018 é de aproximadamente 153 milhões de habitantes, atingindo aproximadamente 162 milhões em 2022. Nessa população elegível, o demandante aplicou uma prevalência de 0,05% de ocorrência de embolia pulmonar, com probabilidade de 80% de sobrevivência. Do resultado, foi aplicado o percentual de 3,21% de incidência de HPTEC, sendo 37,1% inoperáveis e 35% persistente/recorrente após cirurgia. De acordo com o cálculo apresentado pelo demandante, haveria 1.166 pacientes candidatos ao uso do riociguate no SUS em 2018, chegando a 1.230 em 2022.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do riociguate seria de aproximadamente 2,6 bilhões de reais em 5 anos. Os valores anuais estão reproduzidos na tabela 3 abaixo. O demandante não realizou análise de sensibilidade.

TABELA 3: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO RIOCIQUATE

	Impacto orçamentário (R\$)					
	2018	2019	2020	2021	2022	5 anos
Cenário 1	15.543.456,68	30.801.252,88	45.745.613,58	60.403.195,23	74.771.690,35	227.265.208,72
Cenário 2	188.426.036,15	374.758.910,57	558.192.739,58	739.189.550,72	917.568.489,37	2.778.135.726,38
IO incremental	172.882.579,47	343.957.657,69	512.447.126,00	678.786.355,48	842.796.799,01	2.550.870.517,66

Fonte: Adaptado de Dossiê da Bayer SA, 2017.

Adicionalmente, o demandante realizou sub-análise considerando as dificuldades de diagnóstico da HPTEC, supondo que uma pequena parcela dos pacientes estimados é verdadeiramente diagnosticada. Deste modo, foi aplicada taxa de diagnóstico de 10% a 50% nos anos de 2018 a 2022 respectivamente, obtendo se impacto de R\$ 606.059.583,08 em 5 anos.



Limitações

Conforme orientado em bula, durante a fase de titulação (2 semanas), o tratamento deve apenas ser iniciado e monitorado por um médico/profissional de saúde com experiência no tratamento de HPTEC, custos estes que não foram incluídos nessa estimativa. Também não foram considerados os custos com eventos adversos.

Aponta-se que a incidência de HPTEC é incerta, podendo variar 0,1% a 9,1% dos pacientes após um episódio embolia pulmonar aguda. Portanto, as taxas de incidência de HPTEC após embolia pulmonar aguda, ou a combinação de casos incidentes e prevalentes continua sendo especulativa (3,7,8). O mesmo ocorre em relação às estimativas de incidência de embolia pulmonar. Publicações recentes apontam incidência estimada de 0,06% a 0,07% da população em geral e na Europa, há relatos de taxas de incidência de 0,05 a 0,1. Ainda, é provável que a incidência seja maior, considerando que 40% a 50% dos pacientes com trombose venosa profunda podem desenvolver embolia pulmonar silenciosa (20).

Não está claro no dossiê enviado pelo demandante, a metodologia aplicada para as estimativas da população-alvo do tratamento com o riociguate. Análises apontam que foram aplicadas probabilidades de transição e de mortalidade entre as classes funcionais para se obter o número total de pacientes. Ademais, o demandante aplicou o percentual de mortalidade no primeiro ano (2018), subestimando a população que iniciará o tratamento. Sugere-se aplicar nos anos subsequentes à incorporação (2019 em diante).

Na análise aplicando-se taxa de diagnóstico para HPTEC, os valores sugeridos são arbitrários e não há referências que subsidiam tal pressuposto.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendou a incorporação do riociguate 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 (21).

O Conselho da agência escocesa SMC (*Scottish Medicines Consortium*) recomendou o riociguate 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 (22).

Não foram encontradas recomendações nas agências NICE/Inglaterra (*The National Institute for Health and Care Excellence*), PBAC/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) e INFARMED/Portugal.

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Foi detectado um medicamento em fase 3 de pesquisa clínica o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica pulmonar crônica (Quadro 8). *Essa nova tecnologia ainda não teve seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação.*

QUADRO 8: POTENCIAIS MEDICAMENTOS PARA HPTEC

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovado para o trat. HPTEC pela:
Selexipag (NS-304)	Agonista do receptor da prostaciclina	Oral	Fase 3 ^a	ANVISA - Sem registro EMA - Sem registro FDA - Sem registro

Fontes: Cortellis™, da Clarivate Analytics; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; e www.clinicaltrials.gov. **Atualizado em: 08/01/2018.**

^a O pipeline do desenvolvedor aponta que o medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica. Disponível em <http://www.nippon-shinyaku.co.jp/english/ir/financial/develop.php>.

6.8 Implementação

Caso o riociguate para HPTEC seja incorporado ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com HPTEC terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011.



6.9 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do riociguate para HPTEC é baseada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS. Riociguate foi estatisticamente superior a placebo para o teste de caminhada em 6 minutos, para mudança de classe funcional da OMS e qualidade de vida (EQ-5D). Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com piora clínica. Embora essa evidência seja de baixo risco de viés, importantes desfechos como sobrevida, hospitalização e piora clínica não foram estudados a fundo. Em relação ao TC6, que mede a capacidade para realização de exercício físico, há incerteza quanto à capacidade preditiva desse desfecho como substituto para resultados clínicos. Sobre os desfechos de mudança da classe funcional da OMS e qualidade de vida, desfechos estes, secundários no estudo de CHEST-1, há incertezas se as diferenças são quantitativamente e clinicamente importantes.

Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando riociguate com melhores cuidados ofertados pelo SUS indicam RCEI de R\$ 576.083,68 por QALY ganho. Tal valor é ainda considerado alto comparado às demais tecnologias avaliadas pela Conitec. O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 2,6 bilhões de reais em 5 anos. Entretanto, as estimativas de população e parâmetros econômicos incluídos nos modelos estão permeadas de um elevado nível de incertezas. Aliado à escassa transparência, não foram realizadas análises de sensibilidade na análise de impacto orçamentário. Tal estratégia poderia agregar informação à decisão ao apresentar possíveis cenários com uma difusão mais ou menos agressiva do riociguate.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC em sua 63ª reunião ordinária, no dia 01 de fevereiro de 2018, recomendou a não incorporação no SUS do riociguate 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 riociguate seria custo-efetivo para incorporação no sistema de saúde do Brasil.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 07/2018 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente” foi realizada entre os dias 10 de março e 05 de abril de 2018. Foram recebidas 601 contribuições, sendo 22 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 579 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (conitec.gov.br).



8.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 579 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, sendo 533 (92%) contrárias à recomendação inicial da Conitec e 46 (8%) favoráveis (Tabela 2).

TABELA 4 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	42 (7%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	4 (1%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	28 (5%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	505 (87%)
Total	579 (100%)

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente pacientes, do sexo feminino, autodeclarados brancos ou pardos, entre 25 e 59 anos e provenientes das regiões sudeste ou nordeste do país (TABELA 3).

TABELA 5- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 07/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	577 (99%)
Pessoa jurídica	2 (1%)
Paciente ou representações de pacientes	213 (37%)
Profissional de saúde ou Sociedades médicas	125 (22%)
Interessado no tema	240 (42%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	328 (57%)
<i>Masculino</i>	249 (43%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	28 (5%)
<i>Branco</i>	424 (73%)
<i>Indígena</i>	1
<i>Pardo</i>	99 (17%)
<i>Preto</i>	25 (4%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	1
<i>18 a 24 anos</i>	22 (4%)



25 a 39 anos	293 (51%)
40 a 59 anos	240 (42%)
60 anos ou mais	21 (4%)
Regiões brasileiras	
Norte	3 (1%)
Nordeste	91 (16%)
Sul	88 (15%)
Sudeste	347 (60%)
Centro-oeste	50 (9%)

Em relação às contribuições favoráveis à recomendação preliminar, não houve contribuições complementares às evidências apresentadas e muitos relataram experiência com outros medicamentos como abrisentana, sildenafil e bosentana (*uso off-label*), sem melhora clínica importante.

“Bosentana e sildenafil inicialmente melhoraram a dispneia, mas logo voltou a piorar”.

“A maioria dos pacientes tem resposta parcial pequena ou não respondem à medicação, mantendo-se com sinais de gravidade ou piora clínica.”

“Sildenafil possibilitou q andar sem ter que parar a cada dois passos. Mas com o tempo o organismo acostudou e o cansaço voltou. Com o bosentana voltei a me movimentar melhor, mas ainda tenho cansaço ao subir escada oi fazer algum exercício”

As argumentações apresentadas, contrárias à recomendação inicial da Conitec e favoráveis à incorporação, foram em defesa da melhora importante na qualidade de vida, na classe funcional, capacidade respiratória e realização de tarefas diárias.

“Estou usando o Riociguate há 2 anos. Neste período tive importante redução do cansaço aos esforços, que antes me dificultava cuidar de mim mesma ao tomar banho, me vestir, preparar minha alimentação e manter a limpeza básica da casa, exigindo a ajuda de terceiros. Hoje tenho independência para estas tarefas. A minha locomoção em casa melhorou e consigo me locomover fora do domicílio. Meu estado geral é bom e não necessitei de atendimento de urgência.”

“Os pacientes melhoram a capacidade funcional, os sintomas da doença e qualidade de vida. Pode trazer de volta ao mercado de trabalho ou dar melhor qualidade de vida para os pacientes”.

“Melhora importante de capacidade respiratória, normalização de parâmetros de avaliação (inclusive paciente que não precisou mais oxigenoterapia) ”.

Em relação aos efeitos negativos, foram relatados eventos adversos como cefaleia, tontura e hipotensão, que é bem tolerada com doses ajustadas, além da necessidade de monitorização no período de titulação da dose.



“Necessidade de manejo adequado da medicação com monitorização da pressão arterial sistólica sistêmica para o aumento progressivo da dose até alcançar a dose alvo. Sem efeitos negativos relevantes.

Além disso, apresentaram-se como argumentos favoráveis: ser uma doença rara; único tratamento aprovado no país para o tratamento de HPTEC; indicado para casos muito específicos (inoperável ou recorrente); ser aprovado por outros países; inviabilidade de aquisição pelas próprias famílias (alto custo); indicação de utilização do medicamento somente em centros especializados, possibilitando maior controle e; judicialização do medicamento.

Apresenta-se a seguir o relato de experiências de profissionais de saúde com o riociguate e com outros medicamentos de uso *off-label*.

“Riociguate é uma opção terapêutica para melhora da qualidade de vida desses pacientes portadores de uma doença incurável que inevitavelmente progride, através de melhora nos níveis de hipertensão pulmonar, retardo da evolução para falência cardíaca direita e suas complicações e apesar de não curativa é extremamente valido para proporcionar estabilidade clinica e qualidade de vida aos pacientes”

“Sou responsável pelo Ambulatório de Hipertensão Pulmonar do Hospital de Clínicas da UFPR. Temos pacientes com HPTEC inoperável usando Riociguate, com melhora de Classe Funcional, melhora no teste de caminhada de 6 minutos e na qualidade de vida, o que não seria possível sem a medicação, visto terem trombos periféricos inacessíveis por tromboendarterectomia. Os estudos Chest, confirmam tais informações. ”

“Em casos sintomáticos com evolução para piora progressiva da HPTEC sem indicação cirúrgica ou HPTEC residual pós tromboendarterectomia (paciente em classe funcional NYHA III e IV) prescrevo com a minha equipe de forma "off label" (sildenafil e/ou bosentana) na ausência da disponibilidade de riociguate pelo SUS. A maioria dos pacientes tem resposta parcial pequena ou não respondem à medicação, mantendo-se com sinais de gravidade ou piora clínica. ”

Profissionais de centros especializados argumentaram ainda sobre a estimativa de pacientes candidatos ao uso de riociguate, que poderia estar superestimada, considerando-se as dificuldades de diagnóstico desta condição.

“(…) Considerando a população de 153 milhões de habitantes em 2018 e aplicando a percentagens aplicadas no relatório de recomendação da Conitec, observo que de um modo aproximado que haveriam 1960 novos pacientes com HPTEC no Brasil em 2018 e destes 1240 (37% do total de portadores de HPTEC) com indicação cirúrgica .3- Com um número de 25-30 tromboendarterectomias/ano realizadas no Incor, e uma projeção média de 12 realizadas nos demais hospitais brasileiros, concluo que existem aproximadamente 1200 pacientes/ano que apresentam a doença com indicação cirúrgica e não foram diagnosticados e /ou não estão sendo tratados adequadamente por não estarem vinculados a um centro de referência de hipertensão pulmonar. 4- Tomando como base estes aspectos relacionados a cirurgia, estes dados sugerem que menos de 10% dos portadores de HPTEC são diagnosticados/tratados corretamente.5-



O estudo CHEST 1 me fornece informações que me fazem intuir que o Riociguat é uma droga efetiva para o tratamento de adultos com HPTEC inoperável/ recorrente persistente. Em que pese algumas limitações neste estudo, no meu entender a melhora dos pacientes com o uso desta droga é evidente. 6- O número de portadores de HPTEC que seriam tratados com Riociguat no Brasil está superestimado (dificuldade de diagnóstico). Para aqueles pacientes onde existe a indicação do uso, este medicamento deveria ser fornecido. 7- A dispensação de medicamentos de alto custo deveria sempre ser feita em centros de referência, onde existe precisão diagnóstica e prescrição correta”.

“(...). De fato, o único tratamento curativo é a endarterectomia pulmonar indicada em aproximadamente 60-70% dos casos, entretanto, menos de 10% dos casos são diagnosticados. Há poucos centros no país capacitados para este procedimento, com necessidade de equipe multidisciplinar dedicada para a realização da cirurgia. Atualmente realiza-se no máximo 50 cirurgias/ano no Brasil, muito aquém do estimado para os casos novos estimados para população brasileira atual. Trata-se de um procedimento de alta complexidade, com tempo mínimo de internação de 15 dias, sendo que de 5 a 7 dias em unidade de terapia intensiva (...)”.

Ainda no raciocínio da complexidade da doença, dificuldades de diagnóstico e dificuldades para realização da cirurgia:

“(...)Trata-se de um procedimento de alta complexidade, com tempo mínimo de internação de 15 dias, sendo que de 5 a 7 dias em unidade de terapia intensiva. Os valores pagos por este procedimento (vide abaixo) estão muito aquém dos custos mínimos do procedimento, o que faz com que sejam realizados apenas em centros universitários ou filantrópicos, com restrições. Isto gera a prescrição inadequada de riociguat para pacientes potencialmente cirúrgicos, atualmente de forma judicial, onerando o sistema de saúde e principalmente não oferecendo a melhor opção terapêutica aos mesmos. Faz-se necessária a discussão com os órgãos competentes sobre a criação e capacitação dos centros de referência, remuneração que viabilize o procedimento e sobretudo o estabelecimento de fluxos para referenciamento dos pacientes (...)”.

Em relação às evidências apresentadas, as contribuições discutiram a importância dos resultados apresentados do teste de caminhada em 6 minutos e outros estudos que utilizaram este desfecho para prever capacidade de exercício dos pacientes com hipertensão pulmonar. Por fim, participantes da consulta contribuíram com a citação de alguns artigos que serão apresentados em seção posterior.

8.2 Contribuições técnico-científicas

Foram encaminhadas 22 contribuições por meio do formulário técnico-científico, sendo todas (100%) contrárias à recomendação preliminar da Conitec.



TABELA 6 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	0 (0%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	0 (0%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	3 (14%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	19 (86%)
Total	22 (100%)

Houve a participação de 3 (14%) sociedades médicas, 15 (68%) profissionais de saúde, 3 interessados no tema (14%) além da empresa produtora da tecnologia em análise, Bayer.

Argumentações sem indicação direta de evidência científica que as subsidiem foram consideradas como relatos de experiência ou opinião e, portanto, não foram consideradas como contribuições técnico-científicas.

– **Contribuições da empresa produtora da tecnologia:**

O demandante justifica seu pleito reiterando principalmente os resultados dos estudos CHEST-1 e CHEST-2, em que o riociguate demonstrou superioridade em relação à placebo no desfecho de TC6, sobrevida global e outros desfechos e complementou com novas evidências para corroborar a discussão. Além disso reforçou: o fato de ser o único tratamento aprovado para tratar a condição e da inexistência de outros medicamentos que comprovem eficácia de outros medicamentos disponíveis; o fato de existir um estudo fase IV prospectivo e observacional com 420 pacientes em uso de riociguate com previsão de 10 anos de seguimento; o fato de HPTEC ser uma condição clínica crônica, progressiva e letal; as dificuldades de realização de cirurgias de tromboendarterectomia pulmonar decorrente do limitado número de centros especializados no Brasil e; considerável taxa de mortalidade hospitalar e hipertensão pulmonar residual.

A empresa apresentou evidências científicas e argumentos em defesa dos desfechos avaliados nos estudos, ressaltando-se, principalmente, a importância do desfecho de teste de caminhada de seis minutos (TC6) e sua relação com desfechos clínicos da doença.

Embora é sabida a importância dos desfechos de medidas como capacidade para exercício, classe funcional, sintomas de hipertensão pulmonar, hospitalização, transplante de pulmão e sobrevida, na prática clínica diária e para decisões terapêuticas, o teste de caminhada de 6 minutos, a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS), a hemodinâmica



pulmonar e biomarcadores relacionados à doença, quando considerados em conjunto, são importantes preditores da clínica global dos pacientes e médicos.

Segue abaixo, o contra-argumento e figura ilustrativa do Consenso de Hipertensão Pulmonar das Sociedades Europeias de Pneumologia e Cardiologia sobre a avaliação clínica global para estimar a sobrevida em um ano nesses pacientes:

“(…) em evidências que demonstram a relação entre o desfecho substituto de distância caminhada de 6 minutos e eventos clínicos, sobretudo quando combinado com um conjunto de desfechos de importância clínica, tais como hemodinâmica, classe funcional da OMS e NT-proBNP; além disso, existem evidências de forte correlação linear entre hemodinâmica e distância caminhada em 6 minutos entre sujeitos com HPTEC. É bem documentada na literatura a relação entre mortalidade em cinco anos por HPTEC e disfunção hemodinâmica.”

FIGURA 10: FATORES DETERMINANTES DA SOBREVIDA EM UM ANO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO PULMONAR (APRESENTADO PELO DEMANTANTE)

	Baixo Risco < 5%	Intermediário 5-10%	Alto Risco > 10%
Sinais Clínicos de ICD	Ausente	Ausente	Presente
Progressão dos sintomas	Não	Lenta	Rápida
Síncope	Não	Ocasional	Frequente
CF NYHA	I	II,III	IV
TC6M	> 440 m	165-440m	< 165
TECR	V'O ₂ pico > 15 Δ V'E/V'CO ₂ < 36	V'O ₂ pico 11- 15 Δ V'E/V'CO ₂ 36-44.9	V'O ₂ pico < 11 Δ V'E/V'CO ₂ ≥ 45
BNP NT pro BNP	< 50 ng/l < 300 ng/L	30-300 ng/L 300- 1400 ng/L	> 300 ng/L > 1400 ng/L
ECO RNM	AD <18cm ² Sem DP	AD 18-26 cm ² DP mínimo ou ausente	AD > 26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinâmica	PAD < 8mmHg IC ≥ 2,5L/min/m ² SvO ₂ < 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2-2.4 L/min/m ² SvO ₂ 60- 65%	PAD > 14 mmHg IC < 2.0 L/min/m ² SvO ₂ < 60%

Figura 1. Fatores determinantes da sobrevida em um ano em pacientes com hipertensão pulmonar.

Notas: AD: átrio direito. DP: derrame pericárdico. IC: índice cardíaco. PAD: pressão de átrio direito. ICD: insuficiência de câmaras direitas. TC6M: teste de caminhada de 6 min. TECR: teste cardiovascular de exercício. BNP: peptídeo natriurético cerebral. NT-proBNP: Fragmento N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral. ECO: ecodopplercardiograma. RNM: ressonância nuclear magnética. Fonte: Galie N et al. Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67-119.

O demandante apresentou também evidências de outros medicamentos testados para tratamento de HPTEC e que utilizaram o desfecho primário TC6 sendo que as diferenças na distância caminhada em 6 minutos em relação ao placebo não foram importantes (Figura 10):



FIGURA 11: SUMÁRIO DOS ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE UTILIZARAM TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS COMO DESFECHO PRIMÁRIO OU SECUNDÁRIO EM HPTEC INOPERÁVEL OU PERSISTENTE/RECORRENTE (APRESENTADO PELO DEMANDANTE).

Droga	Duração (meses)	Pacientes	CF OMS	TC6min (m)	Efeito (m)	RVP (dyn.s.cm ⁻⁵)	Efeito %
Sildenafil (Suntharalingam, 2008) ²	3	19	II-IV	331 ± 50	17,5 (NS)	814 ± 385	-27%
Bosentana (Jais, 2008) ³	4	157	II-IV	340 ± 85	2,2 (NS)	783 (703-861)	-24%
Riociguate (Ghofrani, 2013) ⁵	4	261	II-IV	342 ± 82	46	787 ± 422	-31%
Macitentan (Ghofrani, 2017) ⁴	4 (6†)	80	II-IV	352 ± 81	34	957 ± 435	-16%

Notas: † Para o teste de caminhada de 6min (desfecho secundário; RVP como primário em 4 meses). Abreviações: CF OMS: classe funcional da Organização Mundial de Saúde NS: não significativo. RVP: resistência vascular pulmonar. TC6min: teste de caminhada de seis minutos.

Ainda em defesa dos resultados favoráveis ao riociguate, o demandante apresentou duas novas evidências que ainda não haviam sido avaliadas no presente relatório (23,24).

O estudo de extensão fase II de Halank e colaboradores (2017), avaliou 41 pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente por aproximadamente 6,5 anos de acompanhamento. Até ao final do estudo, 23 (56%), dos pacientes ainda permaneceram com o riociguate, sendo que os principais motivos de saída do estudo foram morte (15%) e retirada do participante no estudo pelo pesquisador (15%). A sobrevivência global dos pacientes com HPTEC foi de 85% e a sobrevivência livre de piora clínica foi de aproximadamente 40% em 6 anos de acompanhamento. Em quatro anos de seguimento (n= 28), 46% dos pacientes tiveram melhora na classificação funcional da OMS, 46% permaneceram na mesma classe e 7% apresentaram piora. Para o desfecho TC6, houve um incremento de 59 ± 82 m em relação à linha de base (447,6 metros (260 – 727)). O estudo também apresentou dados de segurança em longo prazo, sendo que as ocorrências de eventos adversos foram observadas em 90% dos pacientes com HPTEC. Os eventos mais comuns foram nasofaringite (59%) e edema periférico (39%). Eventos adversos graves como síncope, falência ventricular direita e piora da hipertensão pulmonar ocorreram em 17%, 15% e 10% dos pacientes, respectivamente (23).

O segundo artigo citado trata-se de um estudo post-hoc dos 237 pacientes que completaram os estudos CHEST-1 e CHEST-2. Benza e colaboradores (2018) avaliaram o escore de risco REVEAL (RRS), que trata-se de um preditor de sobrevivência de pacientes com hipertensão



pulmonar baseado em múltiplas características (clínicas e demográficas) dos pacientes. Os resultados demonstraram que o escore de risco diminuiu em comparação à linha de base e a diferença foi significativa, quando comparado á placebo. Os autores também avaliaram a correlação do escore de risco REVEAL na linha de base e a sobrevida global (HR = 0,702 95%IC 0,571-0,862) e sobrevida livre de piora clínica (HR = 0,697 95%IC 0,606-0,801) em dois anos. Mudança de escore de rico na linha de base na semana 16 do estudo CHEST-1 também influencia positivamente na sobrevida dos pacientes com HPTEC (24).

Em relação à avaliação econômica, a empresa defendeu e argumentou as limitações apontadas no relatório preliminar, principalmente no que confere á fonte dos dados de primários de eficácia, proveniente dos estudos clínicos; sobre a inadequação da ferramenta QALY Brasil, por não contemplar a doença HPTEC; aplicabilidade do questionário EQ-5D para a doença, considerando que são contemplados cinco diferentes domínios e; a definição de “melhores cuidados de suporte” , opções de cuidado que também foram previstas no estudo CHEST-1.

Em relação ao impacto orçamentário, o demandante apresentou novos cálculos, considerando-se as limitações apontadas no relatório preliminar. Sendo assim, adequando-se o modelo com a fase de titulação e adição de custos com monitoramento, estima-se um adicional de 2 milhões no impacto anteriormente apresentado. A figura 12 abaixo, extraída da contribuição da empresa Bayer AS apresenta impacto orçamentário em cinco anos.

FIGURA 12: IMPÁCTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL COM ADIÇÃO DE CUSTOS COM MONITORAMENTO

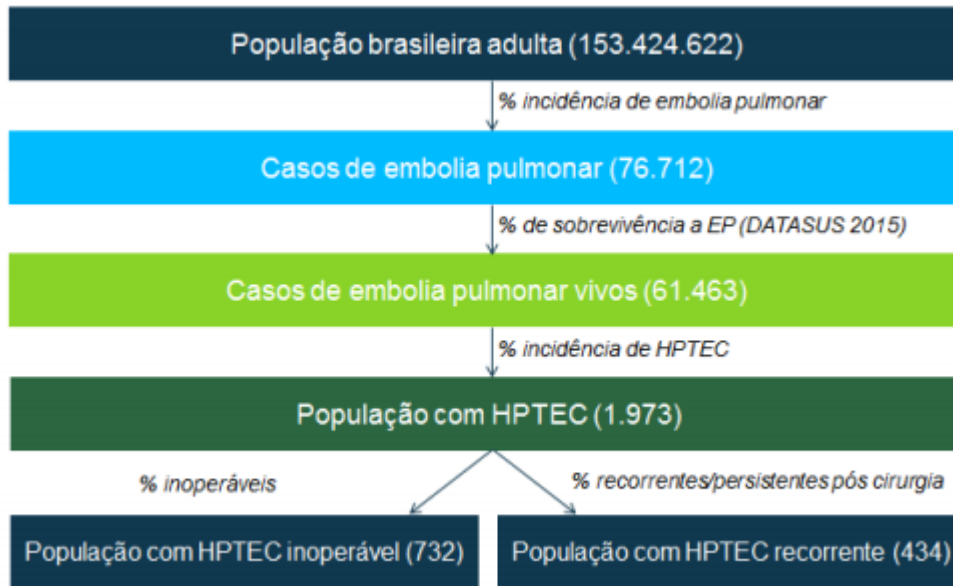
	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL
	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Incremental	172.992.637	344.165.878	512.753.605	679.191.673	843.301.171	2.552.404.964

Sobre a metodologia para a estimativa da população alvo do tratamento, o demandante apresentou maiores esclarecimentos de como foi realizada, baseada fluxograma com racional epidemiológico (Figura 13) e considerou a variabilidade nos dados de incidência de HPTEC e de embolia em análises de sensibilidades com estimativas de impacto que podem variar de 795 milhões a 3,5 bilhões de reais em 5 anos.



O demandante também estimou impacto baseado na demanda aferida de casos de embolia pulmonar registrados no DATASUS, com previsão de custo incremental de 288 milhões em cinco anos.

FIGURA 13: FLUXOGRAMA DE ESTIMATIVA DE PACIENTES COM HPTEC ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO (ANO 2018)



Por fim, a empresa apresenta proposta comercial, em que se reproduz:

"(...)Pelo fato de HPTEC ser uma doença rara, e o custo ser um fator crítico para o SUS, a Bayer AS se disponibiliza para discutir com o Ministério da Saúde a viabilidade de acesso do riociguatate a população brasileira assistida pelo SUS."

– **Associação Catarinense de Pneumologia e Tisiologia:**

A Associação Catarinense apresentou contribuição à consulta pública em que esclarece que o riociguatate é o único tratamento disponível para HPTEC, com evidências importantes, já discutidas neste relatório. Em relação ao uso *off-label* de outros medicamentos utilizados para HAP, a associação evidencia a insuficiência de estudos para subsidiar tal orientação. Sobre isso, a Conitec corrobora com tal justificativa e não recomenda uso off-label de medicamentos. O tratamento recomendado citado na introdução do relatório apenas faz referência à diretrizes gerais de tratamento, conforme referência citada (7) . Ademais, conforme já mencionado na introdução, não há tratamento medicamentoso específico para HPTEC no SUS. Os medicamentos disponíveis no SUS são indicados apenas para tratamento da HAP.



– **Sociedade mineira de pneumologia e cirurgia torácica:**

A Sociedade mineira de pneumologia e cirurgia torácica reforça o baixo número de centros com capacitação para a realização da endarterectomia pulmonar, considerando a alta complexidade e alto custo, resultando em poucos pacientes que conseguem ter acesso a esta modalidade de tratamento. A sociedade propõe ainda que o Ministério da Saúde considere auxiliar na implantação e/ou estimular os poucos centros atualmente existentes no país na capacitação de recursos humanos especializados no manejo diagnóstico e terapêutico da HPTEC além de revisão dos valores previstos na Tabela SUS. Em relação às evidências clínicas, a sociedade entende que riociguate é eficaz e seguro e recomendado em diretrizes de hipertensão pulmonar das Sociedades Europeia de Cardiologia e Pneumologia. Em relação ao impacto orçamentário, considerando o número de pacientes que chegam ao diagnóstico de HPTEC no Brasil e no número de casos operados nos centros de referência, a sociedade entende que o impacto está superestimado.

– **Sociedade paulista de pneumologia e fisiologia:**

A Sociedade paulista de pneumologia e fisiologia reforça a importância dos desfechos avaliados nos estudos clínicos CHEST-1 e CHEST-2, e trouxe evidências clínicas sobre a importante correlação do desfecho TC6 e resultados clínicos. Além disso, reitera a importância destes pacientes serem atendidos somente nos centros especializados e a necessidade de definição de centros de referência no Brasil e sistema de referenciamento para os mesmos. Os centros de referência em HP do Estado de São Paulo estão em discussão com a SES-SP para instituição de um protocolo de avaliação diagnóstica e tratamento de pacientes portadores de HPTEC.

Por fim, as demais contribuições provenientes de profissionais de saúde e especialistas na área em questão defendem a incorporação do riociguate baseado em argumentos e evidências já discutidas acima.

8.3 Avaliação global das contribuições

No dia 10 de maio de 2018, na 66ª Reunião da CONITEC, após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário entendeu que se fazia necessário informações adicionais em relação aos centros de referência no Brasil e sistema de referenciamento para atendimento dos pacientes com HPTEC no SUS. Soma-se à isso, a



complexidade, o alto custo para realização de cirurgias e ao baixo número de pacientes que têm acesso a essa modalidade de tratamento.

Nas 68ª e 70ª reunião da CONITEC, após extensa discussão em relação aos serviços disponíveis no SUS para atendimento aos pacientes portadores de HPTEC, capacidade instalada e profissionais habilitados para realização da cirurgia e estabelecimento dos critérios para uso do riociguate (pacientes inoperáveis ou persistente recorrente), o plenário concordou, que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes em sua 70ª reunião ordinária, no dia 29 de agosto de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar o Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e a análise de custo-efetividade mostra que riociguate não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil.

Além disso, para evitar a alocação inadequada de elevados valores financeiros do SUS no tratamento de pacientes portadores de HPTEC, faz-se necessária, primeiramente, a elaboração de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que estabeleça critérios de elegibilidade bem definidos, orientações de manejo, diagnóstico correto e definição de centros de referência e contra referência para avaliação dos pacientes quanto à viabilidade cirúrgica, tratamento e acompanhamento. Por fim, a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos na ordem de R\$ 2,5 bilhões, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 365/2018.



10. DECISÃO

PORTARIA Nº 75, DE 14 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art.20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.).
2. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Arterial Pulmonar. Portaria SAS/MS nº35. Diário Oficial da União, 16 de janeiro de 2014. v. I, p. 40.; 2014.
3. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 [Internet]. Record No. 900567, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). [cited 2018 Jan 12]. p. About 16 screens. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=900567&site=dyna-med-live&scope=site>. Registration and login required.
4. Corrêa RA, Campos FTAF ME. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica : tratamento medicamentoso dos pacientes não cirúrgicos Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : medication treatment of non- surgical patients *Epidemiologia dos casos não cirúrgi- Evidências para*. 24(2):55–60.
5. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(4):351–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028479314653740>
6. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Risk Factors and Mechanisms. 2016;(4):195–8.
7. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130(6):508–18.
8. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435–41.
9. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2014;2(7):573–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70089-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70089-X)
10. MICROMEDEX. Riociguat [Internet]. Truven Health Analytics. 2018 [cited 2018 Jan 23]. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/06B4BD/ND_PR/evi



dencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/63A20E/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Intermedi

11. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.-4. ed., revisada e atualizada-Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.
12. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(4):319–29. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209657>
13. D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2015;34(3):348–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.02.003>
14. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P, et al. Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2017;103(8):599–606.
15. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* [Internet]. 2015;45(5):1293–302. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/09031936.00087114>
16. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372–80.
17. McLaughlin V V., 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* [Internet]. 2017;17(1):216. Available from: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0563-7>
18. Carvalho APV, Silva V GA. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados



- pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagnóstico Trat [Internet]. 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
19. Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Adempas (riociguat) tablets. Company: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Application no.: 204819. Approval date: 10/8/2013. Rockville (MD): FDA; 2013. Statistical review(s) [Internet] (FDA drug approval package). [Internet]. 2013 [cited 2018 Jan 18]. p. 1–5. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204819Orig1s000StatR.pdf
 20. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129–38.
 21. CADTH. Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2015 [cited 2018 Jan 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349365/>
 22. SMC. Briefing note: riociguat (Adempas) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. 2014 [cited 2018 Jan 10]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas/Briefing_note_riociguat_Adempas
 23. Halank M, Hoepfer MM, Ghofrani HA, Meyer FJ, Stähler G, Behr J, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med*. 2017;128:50–6.
 24. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grünig E, Hoepfer MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2018;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2018.02.015>
 25. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology | Orientações para tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neur. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57–65.
 26. Ruck T, Afzali AM, Lukat K-F, Eveslage M, Gross CC, Pfeuffer S, et al. ALAIN01—



- Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurol.* 2016;16(1):34.
27. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology.* 2012;78(14):1069–78.
 28. Alves-Leon SV, Malfetano FR, Pimentel MLV, Estrada CLD, Pereira VCSR, Liem AM, et al. Multiple sclerosis outcome and morbimortality of a Brazilian cohort patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3 B):671–7.



ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

QUADRO 9: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE

Base de dados	Chave de busca	Quantidade de estudos encontrados
Pubmed	("Riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "adempas"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	31
Embase	'riociguat'/exp AND 'systematic review'/exp	16
	'riociguat'/exp AND 'meta analysis'/exp	17
	'riociguat'/exp AND 'randomized controlled trial'/exp	24
	'riociguat'/exp AND 'clinical trial (topic)'/exp	200
Cochrane Library	riociguat AND pulmonary hypertension	104
Clinical trials	riociguat AND pulmonary hypertension	32
Lilacs	riociguat	1
	Total	425