

Relatório de **recomendação**

Nº 708
Fevereiro/2022

M E D I C A M E N T O

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

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

– LAETS/UNIRIO

Roberto Carlos Lyra da Silva

Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Carlos Roberto Lyra da Silva

Lilian Reinaldi Ribeiro

Tainah de Paula

Cristiano Bertolossi Marta

Alessandra Santos Portela

Daniel Aragão Machado

Solange Campos Vicentini

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Wallace Breno Barbosa

Coordenação

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Vania Cristina Canuto Santos

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

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

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

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

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

LISTA DE ABREVIÇÕES

BNP	Peptídeo natriurético cerebral, do inglês <i>brain natriuretic peptide</i>
CENTRAL	Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados
CF	Classificação funcional
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DTC6	Distância percorrida em 6 minutos
EAs	Eventos adversos
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EP	Embolia pulmonar
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEBRARARAS	Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GMPc	Monofosfato cíclico de guanosina
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HP	Hipertensão pulmonar
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HPTEC	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica
IC	Intervalo de confiança
ITT	Intenção de tratar, do inglês <i>intention-to-treat</i>
LILACS	Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe
LPH	<i>Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire</i>
LSMD	Média da diferença dos mínimos quadrados
LY	Ano de vida, do inglês <i>life-year</i>
MEDLINE	Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde
NO	Óxido nítrico, do inglês <i>nitric oxide</i>
NT-proBNP	Nível de pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órtese, prótese e meios auxiliares de locomoção
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PDCT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PEA	Endarterectomia pulmonar
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design</i>
PRO	Desfechos relatados pelos pacientes, do inglês <i>patient-reported outcomes</i>
PVGM	Preços máximos de venda ao Governo
QALY	Ano de vida ajustado à qualidade, do inglês <i>quality-adjusted life-year</i>
QoL	Qualidade de vida, do inglês <i>quality of life</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde

RSL	Revisão sistemática de literatura
RVP	Resistência vascular pulmonar
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tempo pós-tromboembolismo pulmonar
TEAP	Tromboendarterectomia pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
VAS	Escala Visual Analógica, do inglês <i>visual analogic scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

FIGURAS

Figura 1. Diagnóstico da HPTEC.	15
Figura 2. Diagrama do fluxo de identificação e seleção dos estudos conduzido pelo demandante e apresentado no dossiê de 2 de junho de 2021.	25
Figura 3. Análise do risco de viés dos estudos do CHEST-1 (ferramenta RoB2).	27
Figura 4. Diferença média a partir da linha de base no teste de caminhada em 6 minutos.	32
Figura 5. Estrutura de Markov do modelo de custo-utilidade apresentada pelo demandante.	39
Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade dos resultados de custo-efetividade.	47
Figura 7. Gráfico da distribuição dos resultados das iterações na análise de sensibilidade probabilística.	47
Figura 8. Probabilidade do riociguate ser custo-efetivo por limiar considerado.	48
Figura 9. Distribuição das simulações probabilísticas de impacto orçamentário.	54
Figura 10. Nuvem de palavras construída a partir dos registros dos participantes no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” acerca da recomendação preliminar da Conitec.	65
Figura 11. Nuvem de palavras construída a partir dos registros dos participantes no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” de pessoas físicas e que se identificaram como pacientes, acerca da recomendação preliminar da Conitec.	72
Figura 12. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes que se identificaram como pessoas físicas no grupo “experiência ou opinião” e se posicionaram contrários a recomendação preliminar da Conitec.	86
Figura 13. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca dos efeitos positivos e facilidades associados ao uso do riociguate.	88
Figura 14. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca dos efeitos negativos e dificuldades associados ao uso riociguate.	89
Figura 15. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca da experiência com outras tecnologias e seus efeitos positivos e facilidades.	91
Figura 16. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca da experiência com outras tecnologias e seus efeitos negativos e dificuldades.	93

QUADROS

Quadro 1. Classificação clínica da hipertensão pulmonar.	12
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	19
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	21
Quadro 4. Custo do tratamento de um paciente por dia, semana, mês e ano com o riociguate de acordo com a posologia e preços do medicamento.	22
Quadro 5. Avaliação da Secretaria Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	26
Quadro 6. Sumário do resultado da avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROBINS-I, dos estudos observacionais incluídos pelo demandante.	28
Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	39
Quadro 8. Variáveis e parâmetros do modelo de análise econômica desenvolvido pelo demandante.	41
Quadro 9. Medicamentos potenciais para o tratamento HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.	56

TABELAS

Tabela 1. Classes funcionais (CF) da OMS para hipertensão pulmonar.	16
Tabela 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	23
Tabela 3. Estratégias de busca utilizadas em cada base de informações pesquisada.	24
Tabela 4. Resumo dos desfechos secundários de eficácia (CHEST-1).	33
Tabela 5. Resultado dos eventos adversos (CHEST-2).	34
Tabela 6. Resultados dos eventos adversos (estudo de acesso expandido NCT01784562).	35
Tabela 7. Perfil de evidências sobre a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com HPTEC, comparado a placebo, a partir da metodologia GRADE.	36
Tabela 8. Classes funcionais utilizadas como estados de saúde no modelo.	38
Tabela 9. Estados de saúde e probabilidades de transição no modelo da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante.	42

Tabela 10. Sobrevida em cinco anos por subgrupo de pacientes que receberam melhores cuidados de suporte.....	43
Tabela 11. Qualidade de vida por classe funcional e intervenções avaliadas.....	43
Tabela 12. Utilidade por classe funcional considerada no modelo.	44
Tabela 13. Custos do monitoramento e manejo da doença, incluindo os eventos adversos considerados no modelo.	45
Tabela 14. Custos dos medicamentos e insumos considerados no modelo.	46
Tabela 15. Resultados da avaliação de custo-efetividade por comparador conduzida pelo demandante.	46
Tabela 16. Cálculos feitos pelo demandante para estimar o tamanho da população elegível.....	49
Tabela 17. Taxa de diagnóstico de HPTEC e tamanho da população elegível para a análise do impacto orçamentário.	50
Tabela 18. Cenários atual e proposto na análise do impacto orçamentário considerando a população anual elegível.	50
Tabela 19. Estimativas de custos para o tratamento e manejo de pacientes com HPTEC.	51
Tabela 20. Custos anuais do tratamento e manejo da HPTEC por classe funcional.	52
Tabela 21. Impacto orçamentário incremental da incorporação do riociguat.	52
Tabela 22. Distribuição da faixa-etária por grupo de contribuição.	62
Tabela 23. Distribuição do perfil de contribuições feitas por pessoas físicas no grupo de contribuições “experiência ou opinião”.....	62
Tabela 24. Distribuição do perfil de contribuições feitas por pessoas físicas no grupo de contribuições “técnico-científica”.....	63
Tabela 25. Distribuição geográfica das contribuições feitas por grupo.	64

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	8
2. CONFLITO DE INTERESSES	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2. Tratamento recomendado.....	17
5.1 Preço proposto para incorporação	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	22
6.1.1 Avaliação do risco de viés.....	27
6.2 Síntese das evidências clínicas	29
6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	30
Sobrevida.....	30
Piora clínica.....	30
Mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6).....	31
Resistência vascular pulmonar (RVP), NT-proBNP (pg/ml), classe funcional da Organização Mundial da Saúde, escore de dispneia de Borg, escore EQ-5D e escore LPH.....	32
6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	34
Eventos adversos (EAs).....	34
Morte por EAs.....	35
6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	35
6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
7.1 Avaliação econômica	38
7.2 Impacto orçamentário	48
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	54
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	55
10. VIABILIDADE E ACEITABILIDADE	56
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	59
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	59
14. CONSULTA PÚBLICA	60
15. RECOMENDAÇÃO FINAL	97
16. DECISÃO	98

PORTARIA SCTIE/MS Nº 24, DE 11 DE MARÇO DE 2022.....	98
Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.	98
Ref.: 25000.095481/2021-97, 0025685758.....	98
A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:	
98	
Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.	98
Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico http://conitec.gov.br/	98
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.	98
Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.....	98
SANDRA DE CASTRO BARROS	98
REFERÊNCIAS	99
Apêndice A - Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática conduzida pelo demandante.....	104

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Riociguate

Indicação: Tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (Grupo 4) para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico.

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

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

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

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

aguda, foi relacionada pelos autores ao medicamento em estudo. O estudo de extensão CHEST-2 mostrou que o riociguate é bem tolerado e pode ser utilizado durante longo prazo. Além disso, os índices de DTC6 e da classificação funcional da OMS foram mantidos, com taxa de sobrevida de 97% e 93% e uma taxa de sobrevida livre de agravamento clínico de 88% e 82% após um e dois anos, respectivamente.

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

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

Experiências internacionais: Riociguate é recomendado por agências internacionais para pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, entre as quais a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, como base no estudo CHEST-1, desde que o medicamento seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e no tratamento da doença⁷⁰. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou o riociguate para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar e pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela Organização Mundial da Saúde, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. Por outro lado, a agência restringiu o uso para pacientes nos quais um inibidor de PDE5 é inadequado, não tolerado ou ineficaz, restrito à prescrição de especialistas na Unidade Vasculiar Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*)⁷¹. A *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomendou o riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente subsequente à tromboendarterectomia pulmonar⁷². A *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), da França, recomendou o uso hospitalar do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC classes funcionais II a III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico⁷³. A *Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud*, do México, recomendou o uso de riociguate para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico⁷⁴.

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

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

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

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

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

Consulta pública: Os participantes da consulta pública (CP) discordaram veementemente da recomendação preliminar da Conitec, apresentando argumentos e contrapondo-se, portanto, ao Relatório apresentado pelo grupo avaliador e as considerações e a recomendação do Plenário. Entre os que contribuíram na CP, não ficou claro a proporção de pacientes portadores de HPTEC inoperáveis, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Embora o demandante, o fabricante e as instituições de saúde tivessem apresentado algumas “novas” evidências em relação a segurança e a eficácia do medicamento e ratificado que os desfechos utilizados no estudo podem correlacionar-se com a sobrevida ou a qualidade de vida dos pacientes, nada de diferente do que já havia sido demonstrado no Relatório foi acrescentado. Assim, além de não contribuírem para a discussão, não auxiliam na alteração da recomendação preliminar.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 105ª Reunião Ordinária, no dia 10/02/2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, recomendar a não incorporação do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se as incertezas quanto aos benefícios do riociguate para a indicação proposta; a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu impacto orçamentário estimado, além da ausência de contribuição que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 704/2022.

Decisão: Não incorporar o riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 24, publicada no Diário Oficial da União nº 31, seção 1, página 96, em 14 de março de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Na população, a pressão arterial pulmonar média (PAPm) no repouso é $14 \pm 3,3$ mmHg e o limite superior da normalidade é 20,6 mmHg. A hipertensão pulmonar (HP) corresponde, portanto, a um grupo de condições clínicas que se apresentam como elevações anormais da pressão na circulação pulmonar. Conforme o VI Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, a definição de HP inclui uma medida de PAPm > 20 mmHg associada a uma pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW) para HP pré-capilar (grupos 1, 3, 4 e 5); PAPm > 20 mmHg, RVP ≥ 3 mmHg e POAP > 15 mmHg para HP combinada pré-capilar e pós-capilar (grupos 2 e 5); e PAPm > 20 mmHg, POAP > 15 mmHg e RVP < 3 UW para HP pós-capilar isolada (grupos 2 e 5)^{1,2}.

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é um subtipo de hipertensão pulmonar pertencente ao Grupo 4 da classificação de hipertensão pulmonar, conforme o IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar. Todas as faixas etárias são vulneráveis a essa condição, desde crianças até pacientes idosos e incluindo até mesmo adultos jovens em fase laborativa. Trata-se de uma doença debilitante independentemente da faixa etária dos pacientes, levando a dependência de cuidados. Dada sua incidência, essa doença também é classificada como rara, atualmente definida como doenças que afligem até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos^{3,4}.

A HPTEC é definida como a persistência de trombos organizados nas artérias pulmonares, após um período mínimo de três meses de anticoagulação efetiva, associada a uma PAPm > 20 mmHg, RVP ≥ 3 UW e POAP ≤ 15 mmHg, com no mínimo um defeito de perfusão pulmonar detectado por cintilografia, angiotomografia computadorizada do tórax ou arteriografia pulmonar^{2,5}.

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

Quadro 1. Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

Grupo 1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP)	Grupo 2. Hipertensão pulmonar causada por doenças do coração esquerdo	Grupo 3. Hipertensão pulmonar causada por doenças do pulmão e/ou hipóxia	Grupo 4. Hipertensão pulmonar causada por obstruções da artéria pulmonar	Grupo 5. Hipertensão pulmonar causada por mecanismo multifatorial ou causas pouco claras
1.1. HAP idiopática	2.1. HP devido à insuficiência cardíaca com fração de ejeção de VE preservada	3.1. Doença pulmonar obstrutiva 3.2. Doença pulmonar restritiva 3.3. Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo/obstrutivo	4.1. HPTEC – Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica	5.1 Doenças hematológicas Anemia hemolítica crônica
1.2. HAP hereditária	2.2. HP devido à insuficiência cardíaca com FEVE reduzida	3.4. Hipóxia sem doença pulmonar	4.2. Outras obstruções da artéria pulmonar	Distúrbios mieloproliferativos

3.5. Transtornos pulmonares do desenvolvimento

1.3. HAP induzida por drogas e toxinas	2.3. Doença cardíaca valvar	4.2.1. Sarcoma ou angiosarcoma	5.2 Distúrbios sistêmicos e metabólicos Histiocitose de células de Langerhans Pulmonares Doença de Gaucher Doença de armazenamento de glicogênio Neurofibromatose Sarcoidose
1.4. HAP associada a:	2.4. Condições cardiovasculares congênicas/adquiridas que levam à HP pós-capilar	4.2.2. Outros tumores malignos Carcinoma renal Carcinoma uterino Tumores de células germinativas do testículo	5.3 Outros: Insuficiência renal crônica com ou sem hemodiálise
1.4.1. Doença do tecido conjuntivo		Outros tumores	Mediastinite fibrosante
1.4.2. Infecção pelo HIV		4.2.3 Tumores não malignos Leiomioma uterino	
1.4.3. Hipertensão portal		4.2.4. Arterite sem doença do tecido conjuntivo	5.1 Cardiopatias congênicas complexas
1.4.4. Doença cardíaca congênita		4.2.5. Estenoses congênicas de artéria pulmonar	
1.4.5. Esquistossomose		4.2.6. Parasitas, hidatidose	
1.5. HAP respondedora de longo prazo aos bloqueadores de canais de cálcio			
1.6. HAP com características evidentes do envolvimento venoso/capilar (PVOD/PCH)			
1.7. HP persistente do recém-nascido			

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

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

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

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

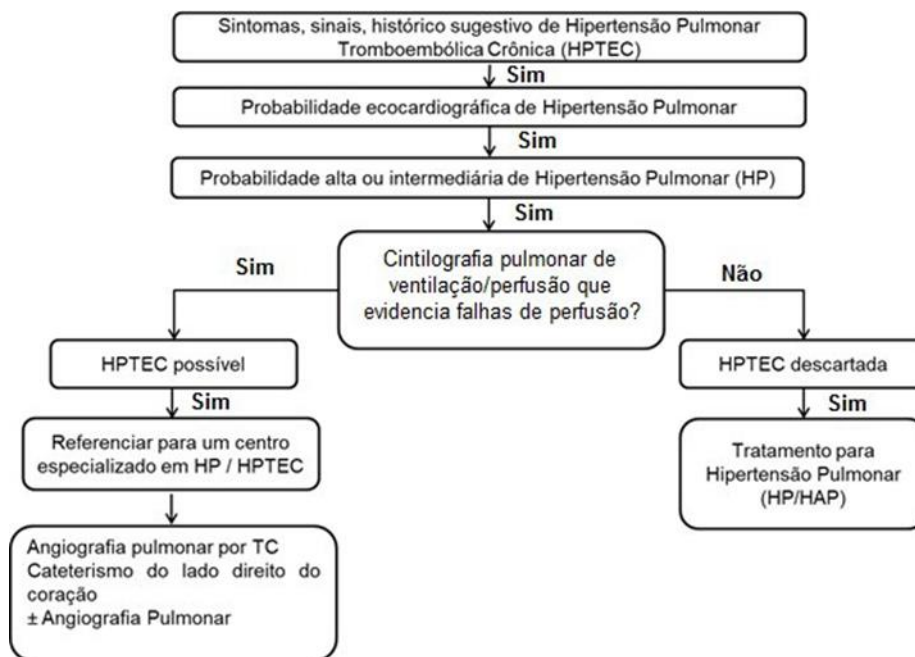
Entre pacientes com histórico de embolia pulmonar (EP) aguda, determinados fatores podem auxiliar na identificação de maior risco para o desenvolvimento da HPTEC, tais como EP não provocada, hipotireoidismo, início dos sintomas mais de duas semanas antes do diagnóstico de EP, disfunção do ventrículo direito evidenciada na tomografia computadorizada ou ecocardiograma transtorácico, ausência de diabetes mellitus e ausência de tratamento antitrombótico ou embolectomia. A evolução dessa doença está relacionada ao aumento da RVP, resultando em hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita progressiva¹¹.

No que tange à apresentação clínica da HPTEC, pacientes portadores da doença costumam apresentar sintomas inespecíficos e principalmente relacionados à progressão da disfunção do ventrículo direito. Inicialmente, os sintomas são caracteristicamente induzidos e associados ao esforço, sendo os mais comumente observados falta de ar, fadiga, fraqueza, angina e síncope. Alguns pacientes também podem apresentar sintomas menos frequentes como tosse seca, náuseas e vômitos induzidos pelo exercício e que podem ocorrer no repouso somente em casos mais avançados. Com a progressão da doença e da insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem apresentar distensão abdominal e edema de tornozelo¹².

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

- Ecocardiograma: método inicial que poderá demonstrar a possibilidade de hipertensão pulmonar;
- Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (V/Q): método preferencial para rastreamento da HPTEC em pacientes com HP devido à alta sensibilidade e valor preditivo negativos;
- Cateterismo cardíaco direito: apresenta medidas diretas da PAPm e demais parâmetros objetivos da câmara direita do coração;
- Angiotomografia computadorizada de tórax: detecta sinais de embolia pulmonar crônica, infartos pulmonares, sinais indiretos de distúrbio ventilação-perfusão e presença de trombos nas artérias pulmonares;
- Angiografia pulmonar por subtração digital: padrão-ouro para a confirmação de doença tromboembólica e avaliação de operabilidade.

Segundo as recomendações das diretrizes europeias, o fluxo de diagnóstico diferencial da HPTEC segue o algoritmo apresentado na Figura 1¹²:



Adaptado de ESC/ERS 2015 (22).

HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; HP: hipertensão pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar; TC: tomografia computadorizada. Angiografia pulmonar por tomografia computadorizada isolada pode falhar no diagnóstico de HPTEC.

Figura 1. Diagnóstico da HPTEC.

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

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

Tabela 1. Classes funcionais (CF) da OMS para hipertensão pulmonar.

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

Adaptado de WHO (2006). *The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*¹⁸.

Na avaliação de pacientes com HP, a clínica é fundamental, pois pode fornecer informações valiosas para que seja possível estimar a gravidade, melhoria, deterioração ou estabilidade da doença. Achados clínicos com importante significado semiológico observados entre as visitas durante o seguimento incluem mudanças na capacidade de exercício, episódios de dor torácica, arritmia, hemoptise ou síncope e alterações nos medicamentos, bem como a adesão ao tratamento medicamentoso prescrito¹².

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

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

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

Nos países ocidentais, a incidência estimada de embolia pulmonar na população geral é de 50 casos por 100.000 pacientes. Com base nesta estimativa de incidência de embolia pulmonar e na incidência de HPTEC após evento de embolia pulmonar aguda, estimada em 3,21% na população que sobreviveu ao evento, segundo revisão sistemática com

meta-análise realizada em 2017, supõe-se aproximadamente 2.029 novos pacientes/ano com HPTEC em 2020, considerando-se a população brasileira adulta^{29,30}.

4.2. Tratamento recomendado

Embora ainda não seja possível a profilaxia para HPTEC, existem no mercado algumas formas de tratamento, tanto cirúrgicas quanto medicamentosas. A tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é um procedimento disponível no SUS que está registrado no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) sob o número 0412050153³¹.

Para alguns pacientes criteriosamente selecionados, a TEAP é o tratamento de escolha, independentemente da idade do paciente. Esse procedimento é capaz de promover a redução da hipertensão pulmonar (HP), e como consequência, aumentar a tolerância ao exercício, o que pode concorrer para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, sendo a única opção curativa para a HPTEC disponível no momento³².

Embora o procedimento cirúrgico possa ser complexo, seu princípio é simples e consiste na remoção do material tromboembólico obstrutivo das artérias pulmonares com o objetivo de reduzir a RVP, aliviar a HP e melhorar a disfunção do ventrículo direito³³.

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

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

Cabe destacar que pacientes com HPTEC incluídos no grupo 4 não são contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, estando incluídos como critério de exclusão. O referido PCDT contempla apenas um dos grupos de HP, com foco e critério de inclusão para tratamento somente dos pacientes classificados como grupo 1 de HP. No momento de elaboração de tal PCDT, não havia no Brasil nenhuma terapêutica medicamentosa específica para HPTEC inoperável ou persistente/recorrente aprovada pela Anvisa³⁶.

4.3. Tratamentos disponíveis no SUS

O tratamento específico e ideal da hipertensão tromboembólica consiste na remoção cirúrgica dos trombos através da tromboendarterectomia pulmonar, sendo esse, portanto, o procedimento cirúrgico considerado como padrão ouro e disponível no SUS (SIGTAP Cod. 0412050153 Tromboendarterectomia pulmonar). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar hipertensão pulmonar persistente mesmo após a tromboendarterectomia. Nessas situações, deve-se avaliar a indicação de tratamento com drogas vasodilatadoras pulmonares, além de outras medidas que já são oferecidas ao paciente pelo SUS, quer seja em nível ambulatorial ou hospitalar, a depender da gravidade do caso³⁶.

A conduta terapêutica medicamentosa pode ser adjuvante ou específica, e geralmente é acompanhada por medidas outras, não medicamentosas, como a restrição de sal na dieta (menos de 2,4 g/dia) e realização de exercícios físicos supervisionados. Recomenda-se ainda que a gravidez seja evitada. Essas condutas podem perfeitamente serem adotadas em nível ambulatorial, no seguimento dos pacientes, podendo, inclusive, ser recomendado também o uso de oxigenoterapia para a correção da hipoxemia³⁶.

Entre as opções medicamentosas disponíveis no SUS, podemos destacar o uso de bloqueadores dos canais de cálcio e cuja identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico desses fármacos deverá ser feita pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório). Os medicamentos nifedipino ou anlodipino são exemplos de medicamentos disponíveis no SUS³⁶.

A sildenafil é outro medicamento já disponível no SUS para tratar pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Trata-se de um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5 que promove a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Esse medicamento pode ser utilizado em nível ambulatorial e hospitalar, mas deve ser dispensado apenas para aqueles pacientes do grupo 1. Os anticoagulantes são indicados como tratamento medicamentoso adjuvante dos pacientes com hipertensão pulmonar, assim como os diuréticos e digitálicos³⁶.

Existe casos em que uma proporção significativa desses pacientes não pode ser realizado o procedimento cirúrgico em função ou da localização predominantemente periférica dos trombos, que se tornam inacessíveis à remoção cirúrgica, ou devido à presença de comorbidades significativas (pacientes inoperáveis) que aumentam e muito o risco cirúrgico, ou ainda pela desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado, ou que falharam no tratamento ou recidivaram (HPTEC), restando para esses pacientes apenas as medidas de suporte e o tratamento medicamentoso adjuvante, uma vez que para esses pacientes não existe no SUS medicamentos específicos e no PCDT é critério de exclusão³⁶.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O riociguate é o primeiro medicamento que pertence à classe dos estimulantes da guanilato ciclase solúvel (GCs) a receber aprovação global no Canadá (em setembro de 2013) para pacientes adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia, com classe funcional da OMS II e III, tendo, em seguida, seu uso autorizado nos Estados Unidos (em outubro de 2013). No Brasil, o riociguate foi aprovado em outubro de 2015, com registro MS 1.7056.0107^{13,37}.

Os estudos *in vitro* demonstraram duplo mecanismo de ação do riociguate, envolvendo a sensibilização da GCs mesmo em baixos níveis de óxido nítrico e estimulação direta da GCs que leva a um aumento dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) de forma independente da presença de óxido nítrico³⁸.

O medicamento estimula a guanilato ciclase solúvel (GCs), enzima do sistema cardiopulmonar e receptora do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à GCs, a enzima catalisa a síntese da molécula sinalizadora guanilato ciclase solúvel (GMPc). A GMPc intracelular desempenha importante função na regulação dos processos que influenciam no tônus, na proliferação, na fibrose e na inflamação vascular. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, deficiência na síntese de óxido nítrico e estimulação insuficiente da via NO-GMPc-GCs. O riociguate tem dois mecanismos de ação: sensibiliza a GCs ao NO endógeno, estabilizando a ligação NO GCs, e estimula diretamente a GCs através de um sítio de ligação diferente e independente do NO, restaurando a via NO-GCs-GMPc e aumentando a geração de GMPc¹³.

O riociguate está disponível em comprimidos nas concentrações de 0,5 mg; 1 mg; 1,5 mg; 2 mg ou 2,5 mg e deve ser tomado até três vezes ao dia e ingerido acompanhado ou não de alimentos. A dose inicial recomendada é de 1 mg, três vezes ao dia, por duas semanas¹³.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

Fonte: Bula do medicamento Adempas® (riociguate)^{13,39}.

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

Cuidados e Precauções: O uso do riociguate não foi estudado em pacientes com menos de 18 anos³⁹.

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

Não é recomendado o uso concomitante de riociguate com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP, como antimicóticos azólicos (cetoconazol, itraconazol), inibidores das proteases do HIV (ritonavir), inibidores do CYP1A1 (erlotinibe), inibidores da P-gp/BCRP (ciclosporina A). A pressão sanguínea deve ser monitorada e, em caso de elevação da pressão, deve-se considerar a redução na dose do riociguate³⁹.

Riociguate não deve ser usado durante a amamentação. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspensão, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe. Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo durante o tratamento. Pacientes devem estar cientes de como reagem ao riociguate antes de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tem sido relatada tontura³⁹.

Eventos adversos: Reação muito comum ($\geq 10\%$): tontura, cefaleia, dispepsia, diarreia, náusea, vômito e edema periférico. Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): gastroenterites, gastrite, doença do refluxo gastroesofágico, disfagia, dores abdominais e gastrointestinais, constipação, distensão abdominal, hemoptise, epistaxe, congestão nasal, anemia, palpitações e hipotensão. Reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$): hemorragia pulmonar³⁹.

² Fonte: Cortellis Intelligence e Orange Book para o ADEMPAS®

5.1 Preço proposto para incorporação

Não existe registro de preço do medicamento no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) nos últimos 18 meses, embora o medicamento esteja registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) em diferentes apresentações. Porém, no painel de preços do Governo Federal³, três compras foram registradas no Brasil entre 2020 e 2021. A mais recente foi registrada em 28/06/2021, e o preço do riociguat por comprimido de 2,5 mg foi vendido ao Ministério da Saúde a um custo de R\$ 162,28.

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

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

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente
Intervenção (tecnologia)	Riociguate
Comparador	Placebo ou sem comparador
Desfechos (outcomes)	Eficácia: mudança na distância percorrida em 6 minutos; mudança na resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm^5); mudança no NT-proBNP; mudança na classe funcional da OMS; mudança no escore de dispneia Borg; mudança no escore EQ-5D; mudança no escore LPH; Segurança: incidência de eventos adversos graves e não graves, incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos, estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais

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

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

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta nas seguintes bases de informações: MEDLINE - Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e Banco de Dados Médico dos Institutos Nacionais de Saúde, utilizando a interface PubMed; LILACS - Banco de Dados de Ciências da Saúde da América Latina e Caribe; CENTRAL - Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados; EMBASE - *Excerpta Medica Database*.

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

Os seguintes critérios de inclusão foram considerados para elegibilidade: estudos que avaliem pacientes adultos (≥ 18 anos) com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol, revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos, estudos clínicos de fase III, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais com $n > 20$.

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

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

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

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

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (PubMed)	População #1 "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolisms"[All Fields] OR "embolimpulmonary"[All Fields] OR "embolisms pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolisms"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolism pulmonary"[All Fields] OR "thromboembolisms pulmonary"[All Fields] OR "hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR "hypertension pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Hypertension"[All Fields]	88.856
	Intervenção #2 ("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "Adempas"[All Fields])	298
	#1 AND #2 Filters: Humans	218
EMBASE	População AND Intervenção ('riociguat'/exp OR 'riociguat') AND ('pulmonary hypertension' AND 'lung embolism')	91
CENTRAL (Cochrane)	Intervenção #1 riociguat	206
	Intervenção #2 bay 63 2521	25
	Intervenção #3 Adempas	14
	População #4 MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1.150
	População #5 Pulmonary Hypertension	5.487
	População #6 MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	1.026
	População #7 Pulmonary Embolism	4.250
	População #8 chronic thromboembolic pulmonary hypertension	284
	(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	169
LILACS via BVS	Intervenção "riociguat" OR "Adempas"	5
Total		483

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

Na fase de extração dos dados e informações dos documentos incluídos, o demandante considerou relevantes os seguintes dados e informações: autor e ano, metodologia do estudo, desenho de estudo, número de pacientes incluídos, características relevantes dos pacientes, duração do *follow-up*, desfechos estudados, intervenções testadas, grupo comparador, país onde o estudo foi conduzido, resultados e conclusões e limitações do estudo.

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

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

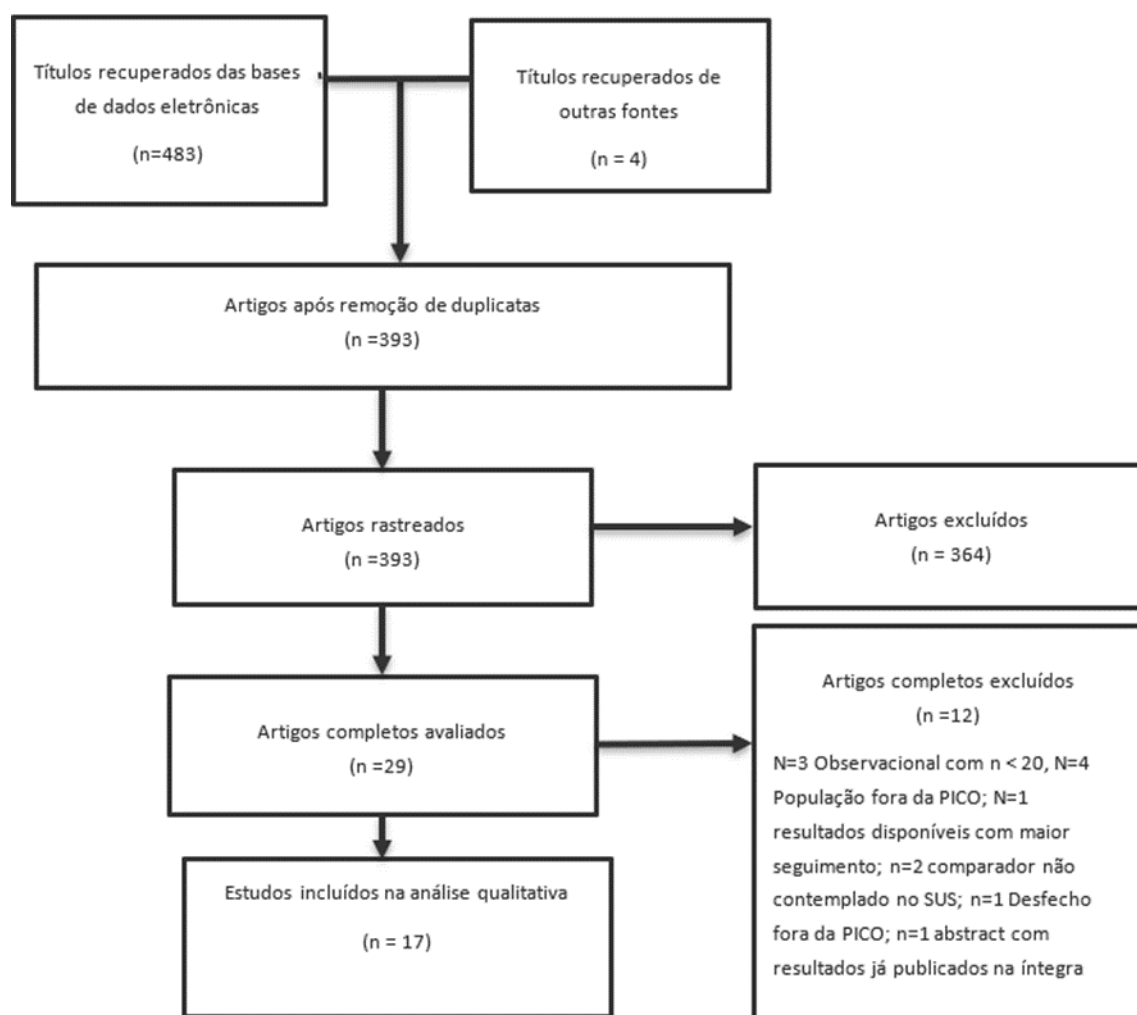


Figura 2. Diagrama do fluxo de identificação e seleção dos estudos conduzido pelo demandante e apresentado no dossiê de 2 de junho de 2021.

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

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

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

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

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

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

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

Fonte: Extraído do dossiê apresentado pelo demandante.

6.1.1 Avaliação do risco de viés

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

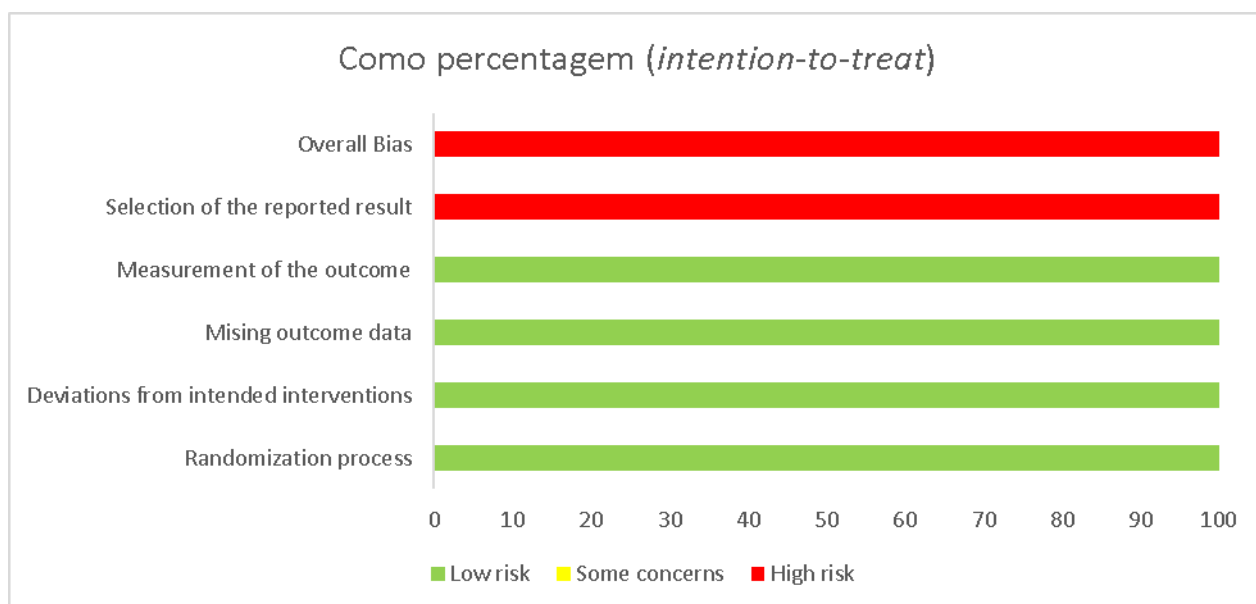


Figura 3. Análise do risco de viés dos estudos do CHEST-1 (ferramenta RoB2).

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

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

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

(ROBINS-I) para avaliar o risco de viés destes estudos observacionais incluídos pelo demandante. O estudo de McLaughlin et al, 2017⁵⁰, por se tratar de um ensaio clínico não randomizado também foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I.

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

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

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

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

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

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

6.2 Síntese das evidências clínicas

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

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

A dose inicial do riociguat foi ajustado para 1 mg, três vezes ao dia, de acordo com a pressão arterial sistêmica sistólica e sinais ou sintomas de hipotensão, variando de 0,5 mg a 2,5 mg, três vezes ao dia, conforme recomendação em bula. As doses ao final das primeiras oito semanas (fase de ajuste) foram consideradas como a dose apropriada para o paciente, e o paciente continuou a receber tal dose pelas oito semanas subsequentes (fase de manutenção).

As visitas ocorreram nas semanas 2, 4, 6, 8, 12 e 16 e o principal desfecho avaliado (desfecho primário) foi a mudança da linha de base até a semana 16 na distância percorrida em seis minutos (DTC6). Outros desfechos, considerados secundários, foram analisados, como as alterações da linha de base até a semana 16 na resistência vascular pulmonar, o nível de pró-peptídeo natriurético cérebro N-terminal (NT-proBNP), a classe funcional da OMS e o tempo para piora clínica.

De forma complementar, o demandante realizou análise *post-hoc* para avaliar a proporção de pacientes que alcançaram limiares de resposta clinicamente relevantes na linha de base e na semana 16. Os critérios de resposta foram definidos da seguinte forma: aumento da DTC6 ≥ 40 m, DTC6 ≥ 380 m, índice cardíaco $\geq 2,5$ litros/min/m², resistência vascular pulmonar < 500 dyn/seg/cm⁵, saturação venosa mista de oxigênio $\geq 65\%$, classe funcional I ou II da OMS, NT-proBNP < 1.800 pg/ml e pressão atrial direita < 8 mmHg.

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

O desfecho primário foi segurança e tolerabilidade da terapia em longo prazo. A segurança foi avaliada pelo registro de EAs, EAs graves, descontinuações e mortes. Outros desfechos analisados foram mudança da linha de base na DTC6, concentração de NT-proBNP, classe funcional da OMS, escore de dispneia de Borg, qualidade de vida pelo EQ-5D, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de agravamento clínico. As avaliações foram feitas para a população geral e para os subgrupos de pacientes com HPTEC inoperável ou hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após PEA.

No CHEST-2, durante a fase de ajuste de dose, os pacientes do grupo placebo no CHEST-1 passaram a receber 1,0mg de riociguat, três vezes ao dia, ajustados para uma dose máxima de 2,5mg, três vezes ao dia, com base na pressão arterial sistêmica sistólica e sintomas de hipotensão. Os pacientes do grupo riociguat no CHEST-1 continuaram a receber no CHEST-2 a mesma dose que recebiam ao final no CHEST-1. Na fase aberta do estudo, todos os pacientes receberam riociguat individualmente ajustado para uma dose máxima de 2,5mg três vezes por dia.

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

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

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

Sobrevida

A sobrevida não foi um desfecho estudado no estudo CHEST-1. Embora o CHEST-2 tivesse reportado resultados de sobrevida global de 97% (IC de 95%: 93 a 98) em um ano e de 93% (IC de 95%: 89 a 96) em dois anos, o estudo não permitiu fazer comparações com outras intervenções por se tratar de um estudo não controlado. Cabe destacar ainda que o tempo de seguimento deve ser considerado pequeno para avaliar com maior precisão a sobrevida de pacientes portadores de doenças crônicas como a HPTEC, o que o grupo avaliador considerou como importantes limitações do estudo CHEST-2²⁶.

Piora clínica

O estudo CHEST-1 reportou resultados acerca da piora clínica entre os grupos comparados, não sendo observada diferença significativa na incidência de piora clínica entre os grupos riociguat e placebo (2% vs. 6%; $p=0,17$). Os autores

do estudo reportaram morte de três pacientes no grupo placebo (n=88) e dois no grupo riociguate (n=173). Uma morte no grupo riociguate, devido a insuficiência renal aguda, foi relacionada pelos autores ao medicamento em estudo.

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

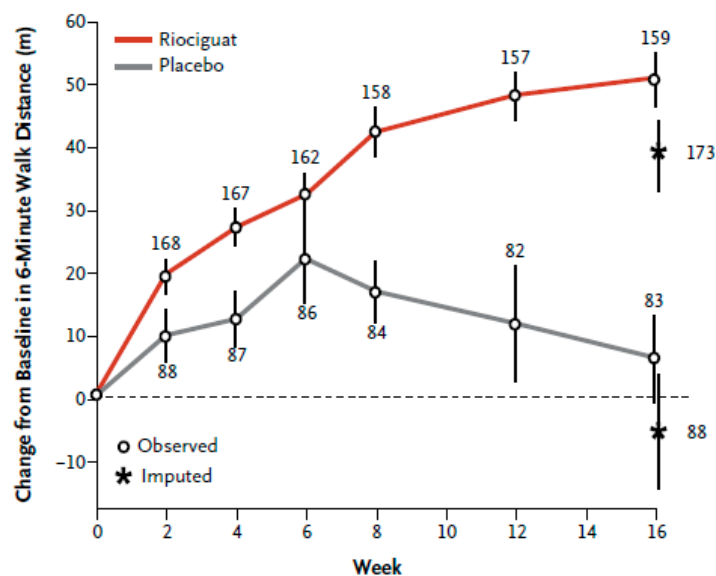
A exemplo do desfecho sobrevida, o curto tempo de seguimento, embora maior do que no estudo CHEST-1, também foi considerado pelo grupo elaborador como uma importante limitação do estudo CHEST-2, considerando que o tempo de seguimento para uma avaliação mais confiável deste desfecho (piora clínica) em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

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

Mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6)

O estudo CHEST-1⁵¹ reportou resultados acerca da mudança na distância percorrida em 6 minutos como o principal desfecho analisado na semana 16 e os resultados apontaram diferença significativa favorável ao grupo riociguate. No grupo riociguate, foi observado aumento, em média, de 39 metros na DTC6 comparado a uma redução média de seis metros no grupo placebo (média da diferença dos mínimos quadrados igual a 46 metros; intervalo de confiança de 95% [IC de 95%]: 25 a 67; $p < 0,001$), com base na análise da população com intenção de tratar (Figura 4).

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



Fonte: Estudo CHEST-1⁵¹.

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

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

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

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

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

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

Observou-se redução na resistência vascular pulmonar (RVP) com riociguat e aumento com placebo (média da diferença dos mínimos quadrados igual a $-246 \text{ dyn/seg/cm}^5$; IC de 95%: -303 a -190 ; $p < 0,001$). Os níveis de NT-proBNP

foram significativamente reduzidos em pacientes tratados com riociguate e as mudanças na classe funcional da OMS também favoreceram significativamente o riociguate.

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

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

Desfechos	Variação na semana 16, em relação à linha de base		Média da diferença dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor p
	Placebo	Riociguate		
Resistência vascular pulmonar (dyn/seg/cm ⁵)	23±274	-226±248	-246 (-303 a -190)	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)	76±1447	1508±2338	-444 (-843 a -45)	< 0,001
Classe funcional da Organização Mundial da Saúde§	13 pacientes (15%) mudaram para classes inferiores (indicando melhora); 68 (78%) permaneceram na mesma classe; 6 (7%) mudaram para classes superiores	57 pacientes (33%) mudaram para classes inferiores (indicando melhora); 107 (62%) permaneceram na mesma classe; 9 (5%) mudaram para classes superiores		0,003
Escore de dispneia de Borg¶	0,2±2,4	-0,8±2		0,004
Escore EQ-5D **	-0,08±0,34	0,06±0,28	0,13 (0,06 a 0,21)	< 0,001
Escore LPH††	-2±19	-7±19	-6 (-10 a -1)	0,1

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

Alguns estudos observacionais também reportaram resultados para esses desfechos. Um dos menores estudos observacionais retrospectivos, incluindo apenas 28 pacientes (Darocho, 2018)⁵⁶, estimou uma redução da RVP em 25% e da pressão de artéria pulmonar média em 15% ($p < 0,001$ ambos). Outro estudo ainda menor, com 23 pacientes⁵⁷, reportou que houve melhora na classe funcional da OMS em relação à linha de base, com redução de $-116,5 \pm 188,6$ pg/ml ($p = 0,0156$) no BNP entre o sexto e o décimo segundo mês de tratamento.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

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

Eventos adversos (EAs)

O estudo CHEST-1 reportou a incidência de EAs em 86% dos pacientes tratados com placebo e 92% no grupo tratado com riociguate. A insuficiência ventricular direita (em 3% dos pacientes em cada grupo), síncope (em 2% do grupo riociguate e 3% do grupo placebo) e hemoptise (em 2% do grupo riociguate) foram os EAs graves mais comuns. Os EAs graves relacionados ao tratamento incluíram síncope em três pacientes (2%) e gastrite, insuficiência renal aguda e hipotensão em um paciente cada (1%) no grupo riociguate; e síncope e trauma em um paciente cada (1%) no grupo placebo.

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

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

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

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

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

A incidência geral de hemoptise grave ou EAs de hemorragia pulmonar foi igual a quatro (2%) e a taxa ajustada à exposição foi de 0,7 casos por 100 pacientes-ano.

No estudo de acesso expandido (NCT01784562)⁵⁰, EAs foram relatados em 273 pacientes (91%) (Tabela 6), sendo a maioria leve (90 pacientes [30%]) ou moderada (109 [36%]). Os EAs mais comuns foram dispepsia (20%), tontura (19%), cefaleia (18%) e edema periférico (18%). Os EAs graves mais comuns foram síncope (n=17; 6%), insuficiência ventricular direita (n=8; 3%) e pneumonia (n=7; 2%). No geral, a segurança do riociguat foi semelhante entre os subgrupos de pacientes (Tabela 6).

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

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

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

Morte por EAs

Mortes por EAs foram reportados no estudo CHEST-1⁵¹ em dois pacientes (1%) no grupo riociguat (insuficiência cardíaca e insuficiência renal aguda) e em três pacientes (3%) no grupo placebo (insuficiência respiratória, parada circulatória e parada cardíaca). No caso do paciente que morreu por insuficiência renal aguda, os autores concluíram que houve relação com o uso do medicamento em estudo.

No estudo de acesso expandido (Tabela 6), cinco óbitos (2%) foram relatados durante o estudo (um caso cada de histiocitoma fibroso maligno pleomórfico, pneumonia, traumatismo cranioencefálico, insuficiência cardíaca e embolia pulmonar). Outro paciente morreu durante a fase de acompanhamento de segurança por choque cardiogênico decorrente do agravamento da insuficiência cardíaca crônica e pneumonia. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao riociguat.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

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

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

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

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

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

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

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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

7.1 Avaliação econômica

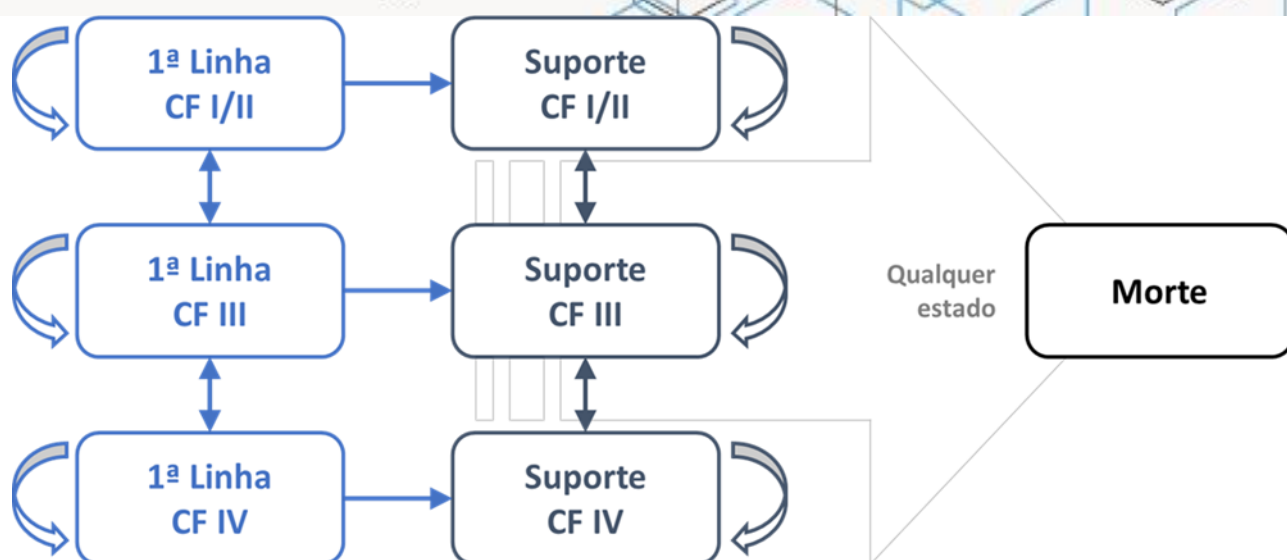
Uma análise de custo-efetividade foi realizada pelo demandante e consistiu em um modelo de custo-efetividade a partir de um modelo dinâmico do tipo Markov. O modelo proposto, basicamente construído sobre os resultados reportados pelo estudo CHEST-1⁴², considerou uma população de pacientes brasileiros adultos com HPTEC considerada inoperável ou persistente/recorrente após tromboendarterectomia pulmonar que poderão transacionar em quatro diferentes estados de saúde, definidos com base no sistema de classificação funcional (CF) criado pela *New York Heart Association* (NYHA) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Considerando que pode existir baixa representatividade de pacientes no estado de saúde CF I nos estudos clínicos⁴², o demandante unificou para a modelagem os estados de saúde CF I e CF II (Tabela 8), unindo assim os pacientes de menor impacto da doença e menor custo, conforme estudos previamente publicados^{59,60}.

Tabela 8. Classes funcionais utilizadas como estados de saúde no modelo.

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

As entradas de dados para o modelo de custo-efetividade foram derivadas de análises estatísticas dos estudos clínicos de riociguate CHEST-1⁴² e CHEST-2^{59,60}. A estrutura do modelo é apresentada na Figura 5.



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

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

O Quadro 7 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde⁶¹.

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Compatível com o caráter crônico da doença
Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção comparador)	Riociguate + melhores cuidados de suporte x somente melhores cuidados de suporte (ou placebo + melhores cuidados de suporte)	Adequado. Segue as recomendações das diretrizes brasileiras atuais. Como melhor cuidado de suporte, considerou-se o uso da varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia, todos disponíveis no SUS
População em estudo e subgrupos	Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia no Sistema Único de Saúde	Adequado. Consistente com a proposta e indicação apresentada
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs)	Adequado. Compatível com o caráter crônico da doença
Horizonte temporal	40 anos. Tempo de vida até um máximo de 70 anos de avaliação e ciclos de 16 semanas	Adequado. Compatível com o caráter crônico da doença e consistente com as referências utilizadas para as entradas no modelo (CHEST-1)
Taxa de desconto	5% para os resultados econômicos e clínicos e de 0% e 10% de taxas de desconto para as análises de sensibilidade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde
Medidas da efetividade	Descontinuação do tratamento, progressão clínica, mortalidade e eventos adversos	Incerto. Embora os desfechos tenham sido extrapolados dos estudos CHEST-1 e 2, devem ser utilizados com cautela pelas incertezas associadas ao uso de dados secundários no modelo

Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Anos de vida (LYs) e anos de vida ajustados à qualidade (QALYs). Medidas de utilidade extraídas do estudo CHETS-1 e classe funcional segundo a OMS	Incerto. Embora os dados tenham sido extrapolados do estudo CHEST-1, devem ser utilizados com cautela devido a possíveis incertezas quanto à utilização da melhor ferramenta disponível, específica ou não, para mensurar qualidade de vida em pacientes com HPTEC
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos (aquisição e administração de medicamentos, exames e recursos de diagnóstico, monitoramento e manejo da doença). Foram considerados os custos com o tratamento utilizando o riociguat, com os cuidados de suporte e de rotina por classe funcional, como consulta, hospitalização e cuidado domiciliar, além dos custos com os eventos associados à HPTEC. Os valores foram obtidos de fontes oficiais (SIGTAP, SIH e PMVG 17%)	Incerto. Foram considerados os custos médicos diretos envolvidos nas intervenções analisadas no caso-base do modelo. Deve-se atentar, porém, para o fato do demandante ter optado por uma taxa de ICMS de 17% e não, de 18%, sem apresentar os devidos argumentos. Não foi possível identificar a referência temporal da tabela da CMED utilizada e detalhes sobre a apresentação de referência do riociguat em termos de concentração e número de comprimidos por caixa.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado. Moeda corrente no Brasil
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Consistente com o caráter crônico da HPTEC
Pressupostos do modelo	O modelo é separado em duas partes cronologicamente definidas como antes e depois de 16 semanas. Riociguat foi considerado medicamento de primeira linha de tratamento da HPTEC em estado de saúde definido por CF II, III e IV. Considera a mudança de padrão de tratamento se o paciente descontinuou ou não o tratamento com riociguat. O impacto dos eventos adversos na qualidade de vida seria negligente. Morte pode ocorrer em qualquer estado de saúde	Adequado. Considerando ser a HPTEC uma doença rara e complexa, com diversos estados de saúde, sendo em alguns casos inoperável, persistente/recorrente e ainda sem alternativa terapêutica medicamentosa específica no SUS, haja vista que o único tratamento disponível no sistema para inoperável ou persistente/recorrente.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	As incertezas inerentes aos parâmetros no modelo proposto foram muito bem exploradas na análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequado. A maioria dos principais parâmetros do modelo foi avaliada, como custos com medicamentos e procedimentos, utilidades e probabilidades de transição

7.1.2. Variáveis e parâmetros imputados no modelo de análise econômica

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

Deve-se ressaltar ainda que, embora a intervenção de interesse no modelo tenha sido o riociguat associado a melhores cuidados de suporte como tratamento de primeira linha e sua custo-efetividade relativa ao tratamento exclusivamente com melhores cuidado de suporte (varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia), atualmente disponível no SUS, as referências utilizadas pelo demandante, tanto para definir a duração e o número de ciclos do modelo

(cada ciclo com duração de 16 semanas) como para definir as probabilidades de desfechos e de transição, foram extrapoladas do estudo CHEST-I, cujo comprador foi o placebo, e não os melhores cuidados de suporte disponíveis no SUS.

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

Variáveis	Parâmetros	Referências
Coorte de pacientes	100	Estudo CHEST-1
Duração do ciclo (anos)	0,308	Bula Adempas
Taxa de desconto	5%	Estudo CHEST-1
Horizonte temporal (anos)	40	Arbitrário
Proporção de pacientes CF I/II	32%	Estudo CHEST-1
Proporção de pacientes CF III	64%	Estudo CHEST-1
Proporção de pacientes CF IV	4%	Estudo CHEST-1
Proporção de homens	34%	Estudo CHEST-1
Proporção de mulheres	66%	Estudo CHEST-1
Idade média inicial (anos)	59	Estudo CHEST-1

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

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

O modelo de Markov considerou que a cada ciclo de tempo discreto (16 semanas) os pacientes podem transacionar entre os estados CF I/II, CF III, CF IV e morte (pode acontecer em qualquer estado de saúde e em qualquer idade). O demandante considerou como possíveis eventos, as mudanças na CF dos pacientes ao longo do tempo, a partir da qual eles poderiam regredir, progredir ou permanecer na mesma CF. Os estados e as probabilidades de transição assumidos no modelo são apresentados na Tabela 9.

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

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

* Ciclo de 16 semanas

Somente nas primeiras 16 semanas (primeiros ciclos) foram utilizados dados do estudo CHEST-I. Para os demais ciclos (após 16 semanas) o demandante utilizou dados dos estudos observacionais CHEST-2 e Giessen⁶⁹ para comparar um cenário no qual o riociguate é associado aos melhores cuidados de suporte, com outro, no qual o paciente recebe placebo associado a melhores cuidados de suporte. Diante da ausência de dados de regressão de CF e eventos adversos em pacientes em uso somente de melhores cuidados de suporte, o demandante considerou apenas as transições de progressão e morte no modelo após 16 semanas de modo a evitar viés na análise.

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

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

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

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

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

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

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

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

Classe funcional	Riociguatate + melhores cuidados de suporte (DP)	Melhores cuidados (DP)
CF I/II	0,685 ±0,202	0,752 ±0,204
CF III	0,630 ±0,251	0,629 ±0,240
CF IV	0,470 ±0,335	0,250 ±,376

Classe funcional	Riociguatate + melhores cuidados de suporte	Melhores cuidados
CF I/II	0,753 ±0,201	0,726 ±0,199
CF III	0,662 ±0,223	0,570 ±0,289
CF IV	0,498 ±0,327	0,362 ±0,330

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

Como não se observou diferença significativa na qualidade de vida dos pacientes em uso de riociguatate + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte, em atendimento a suposta recomendação da Conitec em

2019⁴, o demandante assumiu como pressupostos no modelo que as utilidades seriam iguais para os comparadores, conforme demonstrado na Tabela 12.

Tabela 12. Utilidade por classe funcional considerada no modelo.

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

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

7.1.4. Estimativas de custos considerados no modelo.

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

Para estimar os custos por hospitalização por HPTEC, o demandante considerou o custo médio de hospitalização por “Outras doenças do coração” segundo tabulação de morbidade do DATASUS (que inclui os CIDs I27 a I43 e I51 a I52). Por prudência, não foram considerados valores mais atuais de internação devido as incertezas quanto ao impacto que a pandemia de coronavírus iniciada em 2020, no Brasil, poderia ter sobre os custos hospitalares no país.

Os custos de exames diagnósticos foram estimados com base no custo de três hemogramas (R\$ 4,11 cada), três dosagens de sódio (R\$ 1,85 cada), três dosagens de potássio (R\$ 1,85 cada), três dosagens de uréia (R\$ 1,85 cada), três dosagens de creatinina (R\$ 1,85 cada), três determinações de tempo e atividade de protrombina (R\$ 2,73 cada), uma

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

tomografia (R\$ 136,41 cada), um ECG (R\$ 39,94 cada), três testes de caminhada (R\$ 2,18 cada) anuais. Os custos com o monitoramento e manejo clínico da doença são apresentados na Tabela 13.

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

Monitoramento da doença por classe funcional (CF)				
Recurso	Custo	Uso em CF I/II	Uso em CF III	Uso em CF IV
Consulta médica	R\$ 10,00	40%	50%	75%
Hospitalização	R\$ 4.814,72	7%	12%	22%
Cuidados domiciliares	R\$ 18,29	100% (2x/semana)	100% (4x/semana)	100% (7x/semana)
Manejo da doença				
Recurso	Custo		Frequência/Ciclo	
Consulta com especialista	R\$ 10,00		40%	
Consulta com clínico geral	R\$ 10,00		90%	
Exames diagnósticos	R\$ 75,20		100%	
Hospitalização	R\$ 75,20		60%	
Custo por evento adverso (morbidade -DATASUS) *				
Código da morbidade	Evento adverso	Custo por internação		
CID I21 a I22	Parada cardíaca	R\$ 3.874,25		
CID I50	Insuficiência ventricular direita	R\$ 1.756,27		
CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99	Síncope	R\$ 968,46		
CID I85 a I99	Hipotensão	R\$ 711,80		
CID R00 a R09, R11 a R49, R51 a R53 e R55 a R99	Hemoptise	R\$ 968,46		
CID D51 a D64	Anemia	R\$ 711,10		
CID I44 a I49	Fibrilação atrial	R\$ 4.340,69		
CID K82 a K83 e K87 a K93	Hemorragia gastrointestinal	R\$ 817,23		
CID J09 a J11	Pneumonia	R\$ 1.058,98		
CID X50 a X59 e Y10 a Y89	Cateterização cardíaca	R\$ 632,94		
CID I85 a I99	Hipertensão pulmonar	R\$ 4.814,72		

* <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mxqid10lm.htm#topo>

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

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

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

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

Fonte: Adaptado do Dossiê apresentado pelo demandante

7.1.5. Resultados da análise de custo-efetividade

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

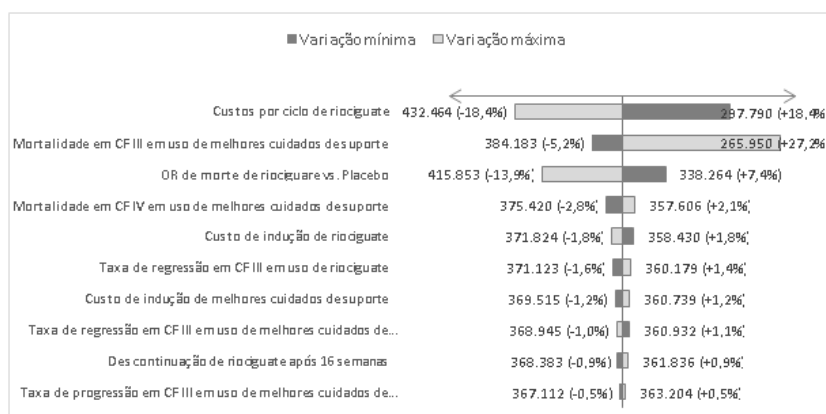
O uso de riociguate levou a um aumento de R\$ 767.893,00 nos custos de tratamento dos pacientes em relação ao uso somente de melhores cuidados de suporte, com potencial aumento de R\$ 49.099,00 em custos médicos, supostamente associado a uma maior sobrevida dos pacientes em uso do riociguate. O demandante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

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

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

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

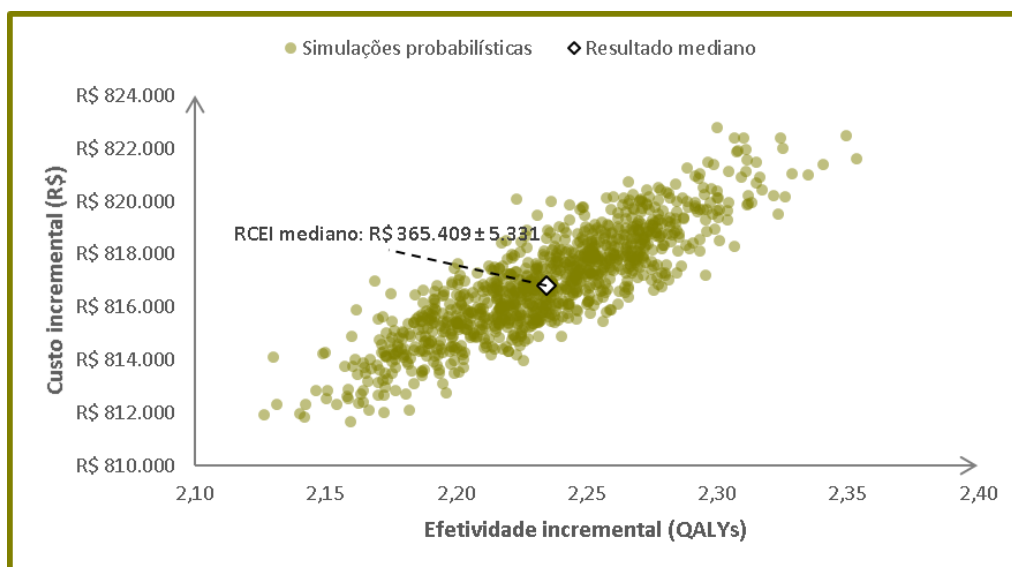
As análises de sensibilidade conduzidas pelo demandante com o objetivo de avaliar as incertezas do modelo demonstraram que os principais fatores de incerteza no resultado de RCEI por QALY foram relacionados ao custo de riociguate, mortalidade e taxas de progressão de pacientes por ciclo, como restou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



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

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

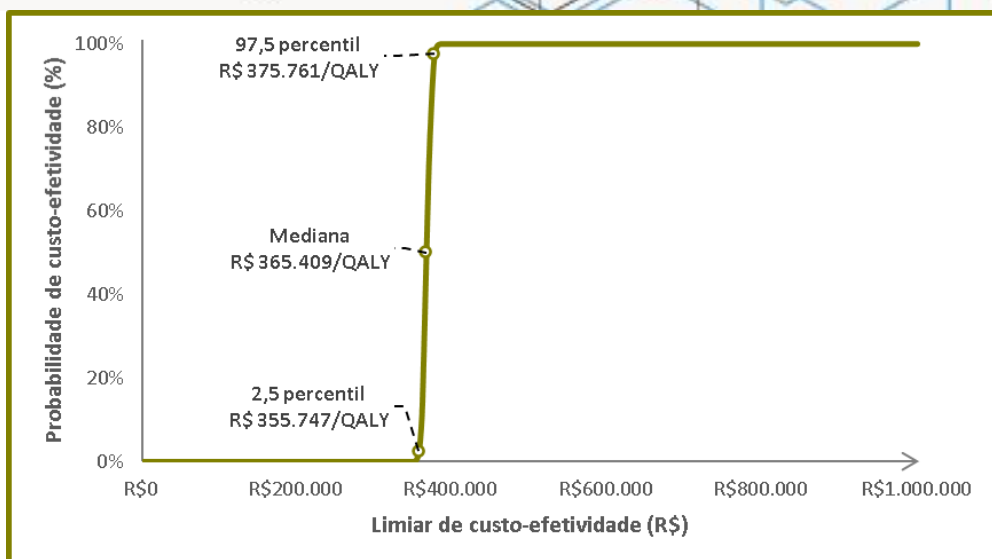
A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que, mesmo diante de possíveis incertezas relativas aos parâmetros individuais imputados no modelo, a variabilidade foi relativamente baixa e bem próxima do resultado base do modelo (R\$ 365.127,00/QALY), mantendo-se, portanto, dentro do intervalo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



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

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

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



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

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

7.1.5. Limitações da análise de custo-efetividade

Embora bastante robusta, existem algumas limitações da análise de custo-efetividade que precisam ser destacadas nesse relatório pelo grupo avaliador. De forma mais enfática, devemos destacar que os valores de preferências que embasaram os dados de utilidade no modelo, oriundos do estudo clínico CHEST-1, podem não refletir o real impacto dessas estimativas na população brasileira. Da mesma forma, devemos destacar o caráter genérico do formulário EQ-5D, o que pode tornar incerto o real valor da qualidade de vida imputado no modelo.

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

7.2 Impacto orçamentário

Para a análise do impacto orçamentário, o demandante foi fiel às recomendações das Diretrizes Brasileiras de Impacto Orçamentário⁶² e optou por não aplicar taxas para os ajustes de inflação e descontos. A população brasileira por ano foi baseada na projeção da população brasileira reportada pelo IBGE em 2018⁶³ e incluiu apenas a população adulta, maior de 18 anos. Não foram consideradas possíveis demandas judiciais.

A análise considerou a mesma população utilizada no modelo de custo-efetividade, e o tamanho foi estimado pelo método epidemiológico. O demandante considerou que, como o desenvolvimento da HPTEC está relacionado a uma seqüela do tromboembolismo pulmonar, a estimativa do número de casos de HPTEC baseou-se na estimativa do número

de pacientes que sobrevivem à embolia pulmonar aguda. Para isso, inicialmente foi estimado o número de novos pacientes com embolia pulmonar (EP), condição com incidência de 0,05% de acordo com a Diretriz de Embolia Pulmonar de 2004⁶⁴. Embora possa ser considerada uma Diretriz antiga, com mais de 16 anos desde a sua publicação, essa foi considerada pelo demandante como a melhor referência para estimar o tamanho da população na análise do impacto orçamentário, por se tratar da referência mais atual em termos de população brasileira.

O demandante considerou a probabilidade de 82,8% (IC de 95%: 79,0 a 86,3%) de um paciente sobreviver a um evento de embolia pulmonar no Brasil⁶⁵ e a probabilidade de 3,2% (IC de 95%: 2,0 a 4,4%) de um paciente que sobreviveu a um evento de embolia pulmonar evoluir para HPTEC⁶⁶. Finalmente, foi necessário considerar uma taxa de 37,1% de pacientes inoperáveis e de 35% de pacientes recorrentes/persistentes pós-cirurgia para obtenção da população de pacientes de interesse^{66,67,68}.

O demandante considerou, com base na opinião de uma especialista, que caso o diagnóstico de HPTEC seja realizado corretamente em cerca de 50% dos pacientes este percentual seria progressivamente aumentado pós-incorporação a uma taxa de 5% ao ano, considerando que a disponibilidade de um tratamento no mercado e protocolos e diretrizes que orientarão os cuidados, diagnóstico e tratamento de HPTEC no SUS colaborariam para o aumento desta taxa de diagnóstico.

Considerou-se também que, mesmo após a incorporação de um medicamento no SUS, o acesso ao tratamento pode enfrentar dificuldades de gestão e logística, além da possibilidade de resistência por parte dos médicos ou pacientes. Dessa forma, foi assumida uma taxa progressiva de difusão da droga no mercado, iniciando em 40% com um aumento anual de 10%, considerando-se o tratamento de doenças raras⁶⁹.

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

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

Parâmetro	2022	2023	2024	2025	2026	Referências
População brasileira adulta	161.775.439	163.465.276	165.088.471	166.606.553	168.071.704	IBGE, 2018*
Incidência de embolia pulmonar			0,05%			63
Sobrevivência a embolia pulmonar			82,9% (IC95%: 79,0 – 86,3)			64
Incidência de HPTEC			3,2% (IC95%: 2,0 – 4,4)			65
% Pacientes inoperáveis			37,1%			66
% recorrentes/persistentes após cirurgia			35%			67
Pacientes inoperáveis estimados	795	804	812	819	826	
Pacientes recorrentes/persistentes estimados	472	477	482	489	490	
Total de pacientes estimados	1.267	1.281	1.293	1.305	1.317	

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

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

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

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

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

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante.

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

O impacto orçamentário foi estimado, portanto, a partir da diferença de custos entre dois cenários, considerando a definição de população elegível e o número de pacientes ao longo dos cinco anos da análise. O cenário atual considerou que os pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia recebem apenas melhores cuidados de suporte como opção terapêutica. No cenário proposto, os pacientes diagnosticados com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente pós-cirurgia passam a receber como tratamento, além dos melhores cuidados de suporte, riociguate ou não (Tabela 18).

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

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

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

As probabilidades de transição entre as classes funcionais (CF) foram as mesmas imputadas no modelo de custo-efetividade. Taxas de mortalidade anuais de pacientes em uso de melhores cuidados de suporte foram estimadas com base na sobrevivência global de pacientes reportada na literatura⁷⁰. O risco de morte foi assumido constante ao longo do tempo. A taxa de mortalidade de pacientes em uso de riociguate foi estimada com base na razão de risco de morte em três anos entre pacientes dos estudos CHEST-2 e de Gall et al³⁶.

A transição de CF e/ou morte foi assumida apenas anualmente, sendo considerado que cada paciente se mantivesse por um ano completo no mesmo estado de saúde. Não foram aplicados ajustes de mortalidade por idade com base na mortalidade geral da população brasileira.

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

Tabela 19. Estimativas de custos para o tratamento e manejo de pacientes com HPTEC.

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante

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

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

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

O custo anual por classe funcional (CF) considerou os custos unitários e o uso de recursos demandados por cada paciente, de acordo com a gravidade da doença, apresentados anteriormente, na Tabela 23. Seguindo a metodologia utilizada na análise de custo-efetividade, o demandante não adotou na análise do impacto orçamentário, as probabilidades de eventos adversos após 16 semanas, sendo consideradas apenas as probabilidades de eventos em 16 semanas. Os custos derivados destes eventos foram aplicados a cada ano de tratamento e são apresentados na Tabela 20.

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

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

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pelo demandante.

7.2.1. Resultados da análise do impacto orçamentário

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

Tabela 21. Impacto orçamentário incremental da incorporação do riociguat.

Ano	População elegível nos cenário proposto*	Impacto orçamentário no cenário atual (apenas melhores cuidados)	Taxa de difusão para a intervenção**	Impacto orçamentário no com a inclusão do riociguat (cenário proposto)	Impacto orçamentário incremental com a inclusão do riociguat (Cenário proposto)
2022	380/253	R\$ 2.688.771,00	10%	R\$ 31.653.933,00	R\$ 28.947.162,00
2023	376/296	R\$ 6.631.984,00	10%	R\$ 68.107.526,00	R\$ 61.475.542,00
2024	368/345	R\$ 11.175.321,00	10%	R\$ 109.575.912,00	R\$ 98.400.591,00
2025	353/402	R\$ 15.964.327,00	10%	R\$ 156.489.307,00	R\$ 140.524.980,00
2026	332/469	R\$ 20.814.417,00	10%	R\$ 209.540.612,00	R\$ 188.726.195,00
Total em cinco anos	3.574	R\$ 57.274.821,00	-	R\$ 575.349.290,00	R\$ 518.074.469,00

Fonte: Adaptado do dossiê apresentado pela demandante

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

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

Em relação as limitações da análise do impacto orçamentário muito pertinentemente apontadas pelo demandante, as incertezas relativas à epidemiologia de HPTEC, dado o caráter de doença rara, e a incidência de HPTEC pós-cirurgia, podem reduzir a confiança nas estimativas da análise, uma vez que impossibilita estimar a proporção de

pacientes que vão conseguir acesso ao diagnóstico e tratamento da HPTEC no mundo real, considerando o contexto brasileiro, e que eventualmente vão demandar pelo uso do riociguat no SUS.

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

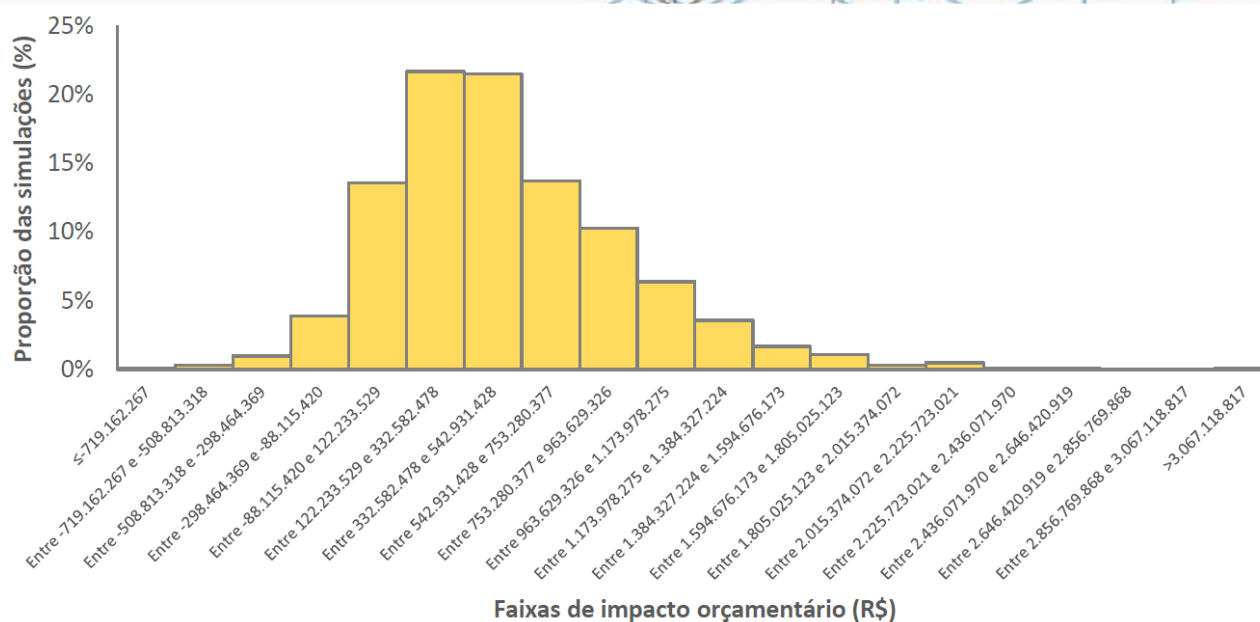
Considerando que o acesso de pacientes a diagnóstico e tratamento possa de fato ser um fator de grande impacto sobre a população efetivamente tratada (a taxa real de diagnóstico e adoção do riociguat é desconhecida), para evitar superestimar a população elegível ao uso de riociguat, o demandante assumiu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

A análise de sensibilidade considerou arbitrariamente, entre outros parâmetros, taxas de adoção anual do riociguat de 10% (8% a 12%); de participação de riociguat de 40% (32 a 48%) e de diagnóstico de HPTEC de 50% (40% a 60%), diante das inexistências de tais informações relativas ao mundo real ou passíveis de extrapolações de outros contextos.

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

A análise de sensibilidade revelou, portanto, que a variação da incidência de HPTEC foi o parâmetro com maior impacto sobre os resultados de impacto orçamentário, variando este entre R\$ 16.189.827,00 a 0,1% de incidência e R\$ 1.473.274.271,00 a 9,1% de incidência. À exceção das incertezas em relação a incidência (de EP ou HPTEC), entretanto, os parâmetros não tiveram grande impacto sobre os resultados, com menos de 20% de desvio do resultado base.

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



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

Figura 9. Distribuição das simulações probabilísticas de impacto orçamentário.

7.2.2. Limitações da análise do impacto orçamentário

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

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

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

Em junho de 2014, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, do Canadá, recomendou o uso de riociguat⁷¹, com base no estudo CHEST-1, para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável e persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico em pacientes adultos (≥ 18 anos) com hipertensão pulmonar (HP) de classe funcional II ou III da OMS, desde que o medicamento seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença.

A *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia, recomendou o riociguat para o tratamento de pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela Organização Mundial da Saúde, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, com restrição de uso para pacientes nos quais um inibidor de PDE5

seja inadequado, não tolerado ou ineficaz. A prescrição é restrita a especialistas na Unidade Vascular Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*). O riociguat também é indicado para uso na hipertensão arterial pulmonar⁷².

A agência *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente subsequente à tromboendarterectomia pulmonar⁷³.

A *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), da França, recomenda o uso hospitalar do riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC de classe funcional II e III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico⁷⁴.

A *Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud*, do México, recomenda o uso de riociguat para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico⁷⁵.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - HPTEC (Grupo 4), inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. A busca foi realizada no dia 03 de setembro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias:

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

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

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

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

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

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2021.

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

^a Recrutando

^b Ativo, ainda não recrutando

Selexipague é um agonista do receptor de prostaciclina (PGI2)⁷⁶. O medicamento possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar – HAP (Grupo I), mas não para HPTEC^{77,78}. Em 2018, o FDA concedeu à tecnologia designação de droga órfã para o tratamento de HPTEC⁷⁸. Atualmente, ensaio clínico fase 3 está em desenvolvimento para a avaliação do uso de selexipague em adultos com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. No ensaio, o medicamento está sendo administrado por via oral em doses escalares (200 a 1600 µg). A previsão de término do estudo é para 2025⁷⁹.

Treprostinil é um análogo estrutural da prostaciclina, agonista do receptor PGI2⁷⁵. Não possui registro na Anvisa para qualquer indicação⁷⁶. No FDA, possui aprovação para o HAP, mas não para HPTEC⁷⁸. Na EMA, recebeu aprovação, em abril de 2020, para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente⁷⁹.

10. VIABILIDADE E ACEITABILIDADE

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

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

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

Cabe destacar que essa demanda para incorporação do Riociguate sucede outras duas anteriormente apresentadas à Conitec, e relatadas nos Relatórios de Recomendação Nº 383, de dezembro de 2018 (Riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente) e de Recomendação Nº 519, de março de 2019 (Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico). O riociguate não foi considerado custo-efetivo e resultou em elevado impacto orçamentário incremental nos estudos que embasaram os dois Relatórios, razão pela qual, devido às incertezas dos modelos, contribuíram para que não fosse incorporado.

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

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

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

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

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

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

Cabe ressaltar que o demandante procurou basear-se nas limitações, críticas e sugestões apontadas pela Conitec nos Relatórios de Recomendação que avaliaram o uso do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica, sobretudo o de número 519, de março de 2020⁵, que resultou na não recomendação de incorporação do medicamento.

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

⁵ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_Riociguate_HPTEC_519_2020.pdf

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

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

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

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

14. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação do riociguat para o tratamento de paciente com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, visando a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), foi disponibilizado para contribuições por meio da Consulta Pública nº 91/2021 (CP nº 91/2021) entre os dias 04/11/2021 e 23/11/2021.

Nesta Consulta Pública (CP), dois grupos de contribuições foram definidos em dois formulários distintos, sendo um para contribuições “Técnico-científicas” e outro para contribuições de “Experiências ou opinião”. Em relação ao formulário para contribuições de cunho “técnico-científico”, cabe destacar que, diferentemente do formulário para contribuições de cunho “experiência ou opinião”, é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta. A segunda parte é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) recomendação preliminar da Conitec, (2) evidências clínicas, (3) avaliação econômica, (4) impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Para facilitar a apresentação e a análise das contribuições da CP neste Relatório, primeiramente será apresentado o perfil por grupo de contribuição e as suas respectivas posições quanto a incorporação ou não do medicamento, e, na sequência, de forma mais detalhada, embora resumida, a apresentação e a análise das contribuições referentes a segunda parte do formulário para contribuições de cunho “técnico-científico”.

Foram consideradas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio e que possuíam relação com o tema da Consulta Pública. As características do perfil dos participantes, assim como suas contribuições, foram sumarizadas, quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários (“Experiência ou opinião” e “Técnico-científica”). As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente analisadas, considerando as seguintes etapas:

- a) leitura de todas as contribuições presentes nos relatórios, incluindo anexos;
- b) caracterização do perfil das pessoas físicas que contribuíram em cada grupo;
- c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da Conitec;
- d) identificação dos *corpus* e da nucleação das ideias centrais em cada formulário, a partir da construção de nuvens de palavras, e
- e) criação de categorias de análise, quando possível.

A estatística descritiva foi utilizada para descrever em termos de proporção, as características/perfil das pessoas e seus respectivos posicionamento acerca da incorporação ou não da tecnologia. O *software* livre Iramuteq⁶ foi utilizado para identificar os corpus e os núcleos de sentidos dos comentários extraídos das contribuições e construção das nuvens de palavras, de acordo com o posicionamento dos participantes quanto a incorporação ou não do riociguate, expressa nos formulários disponibilizados pela Conitec

A seguir será apresentado uma síntese dos principais resultados da análise das contribuições recebidas, iniciando pela caracterização do perfil dos participantes, incluindo a distribuição geográfica das contribuições, para em seguida tratar das contribuições de cunho “técnico-científico”, e, na sequência, das contribuições de cunho “experiência ou opinião”, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

Caracterização do perfil dos participantes

Ao todo, foram recebidas 608 contribuições, das quais, 13% (n. 81) foram do grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” e 87% (n. 527), do grupo de “experiência ou opinião”. Foram nove contribuições de pessoas jurídicas no grupo das contribuições de cunho “técnico-científico” e cinco no grupo “experiência ou opinião”.

Houve predomínio de contribuições feitas por pessoas do sexo feminino em ambos os grupos de contribuições. No grupo “experiência ou opinião” foram registradas 343 (66%) contribuições feitas por pessoas que se identificaram com o sexo feminino, enquanto no grupo de contribuições “técnico-científicas” foram registradas 47 (66%) contribuições.

Em relação à faixa-etária, no geral bem equilibrada entre os grupos (Tabela 22), houve maior proporção de contribuições feitas por indivíduos nas faixas-etárias de 40 a 59 anos, tanto no grupo de contribuições “experiência ou opinião” (46%), quanto no grupo de contribuições “técnico-científicas” (43%).

Contribuições feitas por menores de 18 anos de idade foram relativamente pequenas e foram registradas apenas no grupo de contribuições “experiência ou opinião (1%), como mostra a Tabela 22.

⁶ <http://www.iramuteq.org/>

Tabela 22. Distribuição da faixa-etária por grupo de contribuição.

Grupo de contribuição	Faixa etária	Quantidade	%
Experiência pessoal	menor 18	3	1
	18 a 24	29	6
	25 a 39	190	38
	40 a 59	234	46
	60 ou mais	49	10
	Total	505	100
Técnico-científica	menor 18	0	0
	18 a 24	5	7
	25 a 39	25	36
	40 a 59	30	43
	60 ou mais	9	13
	Total	69	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Entre as pessoas físicas que contribuiram no grupo “experiência ou opinião”, 22% se identificaram como pacientes (116/523). Nesse grupo, a maior proporção de contribuições foi registrada entre aqueles que se identificaram como familiares, amigos ou cuidadores de pacientes com 36% (189/523), como mostra a Tabela 23.

Tabela 23. Distribuição do perfil de contribuições feitas por pessoas físicas no grupo de contribuições “experiência ou opinião”.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Quantidade	%
Paciente	116	22
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	189	36
Profissional de saúde	76	15
Interessado no tema	142	27
Total	523	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021

Ainda em relação ao grupo de contribuições “experiência ou opinião”, foram registradas cinco contribuições de pessoas que se identificaram como pessoas jurídicas, sendo uma empresa, uma instituição de ensino, uma secretaria municipal de saúde e dois grupos/associação/organização de pacientes, o que representa 0,9% (5/528) de todas as contribuições que foram registradas nesse grupo.

No grupo de contribuições “técnico-científica”, 10% (7/72) se identificaram como pacientes entre aqueles que contribuíram como pessoa física (89%; 72/81). Houve predomínio de contribuições feitas por profissionais de saúde, com 46% (33/72), como mostra a Tabela 24.

Tabela 24. Distribuição do perfil de contribuições feitas por pessoas físicas no grupo de contribuições “técnico-científica”.

Tipo de Contribuição Pessoa Física	Quantidade	%
Paciente	7	10
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	18	25
Profissional de saúde	33	46
Interessado no tema	14	19
Total	72	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021

Ainda em relação ao grupo de contribuições “técnico-científica”, 11% (9/81) dos que contribuíram se identificaram no grupo como pessoa jurídica, assim distribuídos: cinco contribuições de sociedades médicas, duas contribuições de grupos/associação/organização de pacientes, uma contribuição de secretaria municipal de saúde e uma contribuição da própria empresa fabricante do riociguat.

Nesse grupo de contribuições de cunho “técnico-científico”, a maior proporção de contribuições (48%) foi registrada entre aqueles que se identificaram como profissionais de saúde e sociedades médicas (38/79). Representantes de pacientes foram 34% (27/79) e interessados no tema, 18% (14/79).

Distribuição geográfica das contribuições recebidas na Consulta Pública

Embora as contribuições tenham sido predominantemente oriundas da Região Sudeste, e ainda que não tenha se observado equilíbrio nas proporções de contribuições oriundas de outras regiões do país, com exceção da Região Norte, da qual, nenhuma contribuição de origem foi registrada no grupo de contribuições “técnico-científica”, todas as demais regiões foram contempladas e se manifestaram na Consulta Pública.

Em ambos os grupos de contribuição, tanto de cunho “experiência ou opinião” quanto de cunho “técnico-científico”, observou-se um maior volume de contribuições oriundas da Região Sudeste, cujas proporções foram de 67% (352/528) e 62% (50/81), respectivamente. As Regiões Norte e Centro-Oeste foram as regiões que apresentaram a menor proporção de contribuições, sendo que nenhuma contribuição foi registrada no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” oriunda da Região Norte do país. Por outro lado, no grupo de contribuições de cunho “experiência ou opinião”, foram registradas três contribuições, o que corresponde a 1% do total de contribuições no grupo, como mostra a Tabela 25.

Tabela 25. Distribuição geográfica das contribuições feitas por grupo.

Grupo de Contribuição	Regiões brasileiras/País estrangeiro	Quantidade	%
Experiência pessoal	Norte	5	1
	Nordeste	58	11
	Sul	81	15
	Sudeste	352	67
	Centro-oeste	29	5
	País estrangeiro	3	1
	Total	528	100
Técnico-científica	Norte	0	0
	Nordeste	12	15
	Sul	9	11
	Sudeste	50	62
	Centro-oeste	10	12
	País estrangeiro	0	0
	Total	81	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Sobre incorporar ou não o riociguate

Sobre a possibilidade de incorporação ou não do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, 99% (521/528) das contribuições de cunho “experiência ou opinião” foram favoráveis a incorporação, bem próximo da proporção de favoráveis a incorporação registrada no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico”, que foi de 98% (79/81).

A proporção de contribuições contrárias a incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, foi de 1% em ambos os grupos. A mesma proporção (1%) também foi registrada nos grupos entre aqueles que disseram não ter opinião formada.

No grupo de contribuições de cunho “técnico-científico”, o único posicionamento contrário a incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS foi de uma pessoa que se identificou como interessada no tema, mas que não fez nenhum comentário no formulário.

No grupo de contribuições de cunho “experiência ou opinião”, dos quatro (1%) posicionamentos contrários a incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, todos se identificaram como pessoas físicas, sendo uma contribuição como paciente, uma contribuição como interessada no tema, uma contribuição como profissional de saúde e uma como familiar, amigo ou cuidador de paciente.

Nesse grupo de contribuições, três das quatro contribuições contrárias à incorporação do medicamento incluíram em seus argumentos situações relacionadas à pandemia de Covid-19, o que não é objeto desta Consulta Pública, razão pela qual não será explorado neste Relatório.

Contribuições de cunho “técnico-científico” favoráveis a incorporação do riociguate

Como informado anteriormente, as contribuições de cunho “técnico-científico” somaram um total de 81 contribuições, sendo 72 oriundas de pessoas físicas e nove oriundas de pessoas jurídicas. Do total de contribuições, uma (1%) representante de interessados no tema se posicionou de forma contrária a incorporação do riociguate para o tratamento de paciente com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS.

Contribuições de cunho “técnico-científico” feitas por pessoas físicas

Nesse grupo, todas as contribuições foram favoráveis a incorporação do riociguate para o tratamento de paciente com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS. A partir da nuvem de palavras mostrada na Figura 10, foi possível verificar a importância do medicamento como uma possível alternativa terapêutica específica para o tratamento de pacientes com HPTEC e as razões pelas quais o SUS deve incorporar o medicamento para tratar esses pacientes. Questões associadas ao alto custo de aquisição do medicamento, assim como a sua eficácia na minimização dos sintomas da doença, os impactos na qualidade de vida dos pacientes e a possibilidade de acesso desses pacientes a este medicamento, estão entre as mais frequentes nos registros das pessoas que contribuíram nesse grupo.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 10. Nuvem de palavras construída a partir dos registros dos participantes no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” acerca da recomendação preliminar da Conitec.

Abaixo, alguns registros que corroboram a nuvem de palavras apresentada na Figura 10. Cabe destacar que muitas contribuições fizeram alusão aos estudos CHEST 1 e 2, também incluídos no dossiê apresentado pelo demandante.

“Esse medicamento é muito importante no tratamento da HAP.”

Paciente

“Eu sou paciente tenho Hp desde 2017 ainda não faço parte ainda dos pacientes que fazem uso desse medicamento mais tenho consciência o quanto é difícil qualquer tipo de medicação pois são todos muito caros e os que estão disponíveis pelo SUS juramento e muito difícil encontrar mais mesmo com os atrasos nós não temos alternativa a não ser pedir a Deus que o sistema melhore e que os nossos governantes tenha compaixão pois temos muitos pacientes que necessitam desse medicamento e de vários outros pois estamos perdendo muitos pacientes”

Paciente

“Esse medicamento tem que ser fornecido pelo Sus.”

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

“Indispensável a muitas pessoas jovens que vivem com tromboembolismo pulmonar”

Profissional de saúde

“Muito importante para o tratamento e acesso dos doentes ao medicamento.”

Interessado no tema

“Deve ser incorporado ao SUS devido ao alto valor, muitas pessoas que dependem do medicamento não conseguem ter acesso.”

Familiar, amigo ou cuidador de paciente

“Acredito que riociguate deve ser incorporado ao sua uma vez que é o tratamento clínico para HPTEC inoperável/recorrente à cirurgia. A incorporação deve ser realizada mediante à elaboração de um PCDT que pautar o tratamento de HPTEC no SUS, ou atualização do atual PCDT de HAP, expandindo a linha de cuidado para todas os grupos de HP.”

Profissional de saúde

“É um medicamento muito caro. Impossível para quem precisa poder adquirir regularmente.”

Interessado no tema

“A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é uma doença rara e com alta morbimortalidade se tratada apenas com medidas gerais (anticoagulação oral, manejo de diuréticos, atividade física e oxigenoterapia contínua quando indicada). O riociguat é o único fármaco aprovado para o tratamento da HPTEC não operável ou seja com comprometimento da microcirculação pulmonar.”

Profissional de saúde

“Não se justifica a comparação de riociguat com medicamentos vasodilatadores hoje disponíveis no PCDT de HAP (sildenafil, bosentana, ambrisentana ou iloprosta), pois eles não possuem indicação para o tratamento da HPTEC, justamente por apresentarem estudos com resultados negativos nessa patologia. O tratamento de longo prazo com riociguat foi bem tolerado pelos pacientes e as melhoras no TC6M, peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e classe funcional (CF) da OMS foram mantidas por 2 anos. A experiência de vida real no Brasil corrobora os achados internacionais com riociguat. Estudo nacional de acompanhamento de pacientes tratados com riociguat por mais de 3 anos demonstrou Melhora significativa da CF da OMS; o Aumento significativo da mediana do TC6M (de 394±91m no início para 458±100m);, o Sobrevida de 96,7%, Riociguat para o tratamento da HPTEC”

Profissional de saúde

“Vai favorecer muitas pessoas sem indicação cirúrgica”

Profissional de saúde

Contribuições de pessoas jurídicas

Ao todo, nove contribuições foram feitas por pessoas jurídicas, entre as quais, a fabricante do riociguat (Bayer S.A) e o próprio demandante (FENBRARARAS - Grupos/associação/organização de pacientes). Além dessas, contribuíram também:

- Sociedade Brasileira de Cardiologia (sociedade médica)
- Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica (sociedade médica)
- Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (sociedade médica)
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (sociedade médica)
- ABRAF - Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas (Grupos/associação/organização de pacientes)
- Secretaria de Estado de Saúde (Superintendência de Assistência Farmacêutica)
- Sociedade Brasiliense de Doenças Torácicas (sociedade médica)

Os registros contrários a recomendação preliminar da Conitec desfavorável a incorporação do riociguate e que foram apresentadas pelas pessoas jurídicas nesse grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” são as seguintes:

“A Bayer mostra-se contrária à recomendação preliminar da CONITEC de não incorporação do medicamento, objeto de sua patente, riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Atualmente, riociguate é o único tratamento medicamentoso comercializado no país com benefícios clínicos e segurança comprovados para tratamento da HPTEC. Embora no SUS exista a cirurgia TEAP – tromboendarterectomia, devido à ausência de um PCDT específico para HPTEC, esta cirurgia não é recomendada para o tratamento da mesma. O atual PCDT de Hipertensão Pulmonar contempla apenas a Hipertensão Arterial Pulmonar (Grupo 1 da Classificação da OMS) e pacientes com HPTEC são critério de exclusão deste PCDT. As drogas disponíveis para o tratamento desta outra patologia (HAP) além de não possuírem indicação em bula para HPTEC, não apresentaram resultados satisfatórios nos estudos clínicos nesta indicação e, portanto, não são comparadores adequados para riociguate para o tratamento da HPTEC. Assim, reforça-se que hoje não existe tratamento específico para a HPTEC inoperável ou recorrente/persistente disponível no SUS deixando estes pacientes desamparados, sem acesso a um tratamento adequado e conseqüentemente, tendo o óbito como prognóstico ou fila de transplante. Demais esclarecimentos foram relatados no arquivo em anexo.”

Bayer, fabricante do medicamento

“As terapias de suporte disponibilizadas pelo SUS como diuréticos, anticoagulação oral plena e oxigenioterapia quando indicadas já são instituídas em todo e qualquer paciente que desenvolva INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DIREITA secundária a EMBOLIA PULMONAR CRÔNICA, culminando em HIPERTENSÃO PULMONAR, medidas estas sempre aplicadas aos braços de placebo de qualquer “trial” independente de seu resultado como positivo ou negativo”

Sociedade Brasileira de Cardiologia

“Vimos por meio deste contribuir com a consulta pública da Conitec número 91: Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, iniciada em 04/11/2021, demanda da Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS). Este grupo representa os médicos especialistas do nosso estado que prestam assistência aos pacientes com hipertensão pulmonar nos serviços públicos e na iniciativa privada. Na nossa opinião, as evidências científicas atuais demonstram eficácia, segurança e melhora de desfechos com o Riociguate, embasando o seu emprego no tratamento dos pacientes selecionados com hipertensão arterial do grupo IV, HPTEC e justificando a sua incorporação ao rol de medicamentos dispensados pelo SUS., A hipertensão pulmonar (HP) apresenta-se como grande desafio diagnóstico e terapêutico. A doença é classificada em cinco grupos, dentre os quais destaca-se o grupo IV, Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC), que constitui parte do espectro da tromboembolia pulmonar na qual há falência da resolução dos trombos na circulação pulmonar após eventos embólicos. Na HPTEC ocorre a persistência dos trombos que se tornam crônicos e aderem às

artérias pulmonares, passando a fazer parte de suas paredes, mesmo após o tempo regular de tratamento anticoagulante, e que leva ao aumento da pressão arterial pulmonar média (PAPm) igual ou superior a 20 mmHg, medida durante o cateterismo cardíaco direito. A doença é identificada pela presença de defeitos da perfusão arterial pulmonar - no mínimo um defeito - detectado por cintilografia pulmonar de perfusão e inalação, angiotomografia computadorizada do tórax (angioTC) ou arteriografia pulmonar. A elevação da pressão na circulação pulmonar ocasiona a sobrecarga das câmaras cardíacas direitas, situação que gera as manifestações da doença sem tratamento adequado é progressiva e fatal. Segundo registros internacionais, a HPTEC é uma causa importante de HP, estimando-se que entre 0,1 a 8,8%, em média 4,0%, dos pacientes acometidos de embolia pulmonar aguda possam evoluir para HPTEC. Após a correta avaliação, que deve ser realizada em centros especializados e por equipe multidisciplinar capacitada, as opções de tratamento atualmente indicadas por diretrizes nacionais e internacionais para a HPTEC são a tromboendarterectomia pulmonar (TEAP), a angioplastia pulmonar por balão (APB) e a terapia medicamentosa específica. O tratamento de eleição é o cirúrgico, através da TEAP. Esta é a forma de tratamento com maior potencial de cura dentre todos os tipos de HP (considerando todos os grupos da classificação). Esta cirurgia é realizada de forma rotineira em poucos centros no Brasil, e a sua não realização nos casos de pacientes elegíveis ou inoperáveis devido a presença de comorbidades significativas, segundo critérios clínicos e hemodinâmicos rigorosos, leva ao desfecho fatal na maioria dos casos. Adicionalmente, cerca de 30 a 40 % dos pacientes são considerados inoperáveis, por serem os trombos inacessíveis à técnica cirúrgica ou pela elevada resistência vascular pulmonar, desproporcional ao grau de obstrução vascular. Além disso, dentre os pacientes operados, 11 a 35% dos casos apresentam hipertensão pulmonar residual, o que os coloca em maior risco de mortalidade a médio e longo prazo. Esta variação se deve a resultados de diferentes centros, mas constitui, junto com os pacientes inoperáveis, um número significativo de pacientes que, sem tratamento, tem um prognóstico desfavorável devido à evolução para insuficiência cardíaca grave e óbito.”

Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica

“Nos últimos anos, foi adquirido conhecimento científico quanto ao benefício da utilização do riociguat em alguns cenários específicos na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC). No momento só há esta medicação para esse propósito. Apesar de ser uma doença rara, esta atrelada a alta mortalidade.”

Sociedade De Pneumologia e Tisiologia do Estado Do Rio de Janeiro

“Entendemos que o riociguat foi testado contra o melhor tratamento disponível para HPTEC em seu trabalho, considerando as evidências formais no momento. Foi a única droga a mostrar benefício em desfechos clínicos e hemodinâmicos, considerando as drogas disponíveis no Brasil. Apresentou bom perfil de segurança em estudos que utilizaram intervalos mais longos. Considerando a gravidade e a limitação para atividades habituais, causadas pela HPTEC, os pacientes que têm indicação formal de usar essa medicação, não devem ser privados desse direito, sendo altamente estimulado que os seus cuidados sejam feitos e/ou coordenados por em centros de referência para o manejo dessa enfermidade.”

"Defendemos a incorporação do medicamento Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. O Riociguate é o único medicamento registrado para HPTEC no país. Atualmente, os pacientes de HPTEC estão desprotegidos e deixados à própria sorte., Como organização de pacientes, nossa missão é buscar alternativas sustentáveis e legais para oferecer a melhor qualidade de vida ao paciente. , Gostaríamos de acrescentar dados da pesquisa ""Vivendo com Hipertensão Pulmonar: a perspectiva dos pacientes", realizada pela ABRAF em 2019. , A hipertensão pulmonar afeta pessoas que, em sua maioria, são laboralmente ativas, em idade fértil. O impacto da doença em suas vidas acarreta transformações de ordem pessoal e econômica. Dados da pesquisa mostram que a renúncia ao trabalho é um fato muito doloroso para os pacientes, mas, muitas vezes, uma situação inevitável. O afastamento do trabalho foi relatado também pela paciente-testemunho de HPTEC ouvida pela Conitec., Segundo a pesquisa, 56% dos pacientes encontram-se impossibilitados de integrar o mercado de trabalho. Dessa parcela, 35% se declararam aposentados por invalidez e 21% afastados por doença. Também 56% dos pacientes tiveram impacto no seu rendimento mensal em decorrência da baixa de rendimento - o que significa que o custo desse paciente extrapola o medicamento. Trata-se de um paciente com menos recursos, mais dependente do Estado e que gera menos riqueza., A doença afeta o cotidiano da vida, que, para muitos pacientes, pode ser muito limitado, encontrando grandes dificuldades na realização de tarefas simples, como vestir-se, pentear os cabelos, tomar banho, varrer a casa ou andar pequenas distâncias. 63% dos pacientes relatam dificuldade para tomar banho ou se vestir – um dado que nos faz pensar que não apenas o paciente é dependente do sistema público, mas também possivelmente um cuidador, que precisa auxiliar esse paciente. , Outro dado da pesquisa da ABRAF que precisa ser levado em consideração: para 50% dos pacientes, o problema que mais os preocupam é a falta de medicação. Durante todo o tratamento os pacientes convivem com medo e incerteza quanto ao acesso ao medicamento e aos cuidados necessários. Mesmo que tenha logrado receber a medicação por via administrativa ou judicial, o paciente sabe que poderá haver a interrupção do fornecimento a qualquer tempo. , Nesse sentido, não é razoável que a única terapia indicada para pacientes de HPTEC seja negada no SUS. A falta de acesso ao tratamento medicamentoso adequado pode levar ao agravamento do quadro de saúde do paciente e a demandas judiciais. A judicialização, sabemos, é excludente. Ela onera o sistema de saúde e privilegia aqueles que têm acesso à justiça. , Por tudo isso, defendemos e pedimos que a única medicação indicada para esses pacientes seja disponibilizada no Sistema Único de Saúde."

Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas

"No estado de Minas Gerais temos 38 pacientes em uso deste medicamento por meio de ação judicial tendo como réu o Estado. , Neste tocante, por ser de importância clínica para os pacientes e melhor gasto dos recursos públicos, se torna relevante a apreciação deste comitê para incorporação do medicamento."

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais

“Entendemos que o riociguat foi testado contra o melhor tratamento disponível para HPTEC em seu trabalho, considerando as evidências formais no momento. Foi a única droga a mostrar benefício em desfechos clínicos e hemodinâmicos, considerando as drogas disponíveis no Brasil. Apresentou bom perfil de segurança em estudos que utilizaram intervalos mais longos. Considerando a gravidade e a limitação para atividades habituais, causadas pela HPTEC, os pacientes que têm indicação formal de usar essa medicação, não devem ser privados desse direito, sendo altamente estimulado que os seus cuidados sejam feitos e/ou coordenados por centros de referência para o manejo dessa enfermidade.”

Sociedade Brasileira de Doenças Torácicas

“ Nós da FEBRARARAS - Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, representante das associações de pacientes que atuam na defesa dos direitos fundamentais aos pacientes com doenças raras no Brasil, gostaríamos de reforçar a discordância com o parecer inicial de não incorporação de riociguat para o tratamento de HPTEC inoperável, persistente ou recorrente. Sabemos a tamanha importância dessa incorporação, uma vez que esses pacientes estão desassistidos pelo sistema público e temos acompanhado a triste progressão para a morte. , , Diante do exposto em nosso anexo, acreditamos que seja possível construirmos uma alternativa que seja sustentável para todas as partes, reafirmando a necessidade de incorporação do medicamento em questão, uma necessidade ainda não atendida pelo SUS e que leva o paciente com HPTEC à morte. Não podemos negar a única alternativa de continuidade de vida para esses pacientes raros que atualmente só encontram assistência em centros de referência público e se desgastando muitas vezes com processos judiciais que não são sustentáveis aos sistemas de saúde e impactam grandiosamente pacientes que já sofrem tanto com sua doença. Se não temos ar, não temos nada! A sensação de não poder respirar é cruel e temos aqui a oportunidade de melhorarmos grandiosamente a vida desse paciente. Se não podemos doar o ar para esse paciente, façamos o que estiver no nosso alcance, tratamento digno! A Febrararas se coloca à disposição para contribuir e trabalhar com o Ministério da Saúde para que façamos e sonho e necessidade do paciente de HPTEC se tornar algo possível!”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras

Contribuições de cunho “técnico-científico” feitas por pessoas físicas que se identificaram como pacientes

Ao todo, sete contribuições foram feitas nesse grupo, o que corresponde a 9% do total de contribuições. A nuvem de palavras mostrada na Figura 11.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 11. Nuvem de palavras construída a partir dos registros dos participantes no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” de pessoas físicas e que se identificaram como pacientes, acerca da recomendação preliminar da Conitec.

A nuvem de palavras (Figura 11), ao mesmo tempo que deixa claro a importância de se ter incorporado ao SUS o riociguate como mais uma alternativa para tratar esses pacientes, reforça também o quão difícil tem sido ter acesso ao medicamento, o que geralmente se dá por vias judiciais. Atrasos na entrega e a falta do medicamento para aqueles que, através de ações judiciais, conseguiram receber o medicamento do SUS são palavras relativamente frequente nos registros desse grupo.

Contribuições de cunho “técnico-científico” acerca da avaliação econômica

Foram registradas cinco contribuições feitas por pessoas jurídicas destacando aspectos econômicos relacionados ao riociguate, entre as quais, a Bayer, fabricante do medicamento, e a FEBRARAS, o demandante.

As contribuições foram as seguintes:

“A Bayer esclarece que a proposta de preço apresentada pela FEBRARAS, alinhada com a Bayer utilizou o PMVG 17% (ICMS do Distrito Federal) como base comparativa para o cálculo do desconto do preço proposto, pois partiu-se da premissa de proposta de incorporação via compra centralizada pelo Ministério da Saúde. De todo modo, ratificamos que o preço proposto de submissão é fixo e independente de carga tributária. Desta forma, o preço considerando ICMS 18%, conforme recomendado no Quadro 3 do relatório em consulta pública, se mantém em R\$ 85,80 reais por comprimido. Demais esclarecimentos foram relatados no arquivo em anexo.”

Bayer, fabricante do medicamento

“Visto que o Riociguate está aprovado e incorporado em vários países do mundo (Canadá, Escócia, França, Austrália e México) para HP do grupo IV e é considerada como a única medicação adequadamente estudada para estes pacientes, a

demanda para incorporação do Riociguate já foi apresentada à Conitec em 2018 e 2019. O riociguate não foi considerado custo-efetivo nas ocasiões anteriores. Na consulta atual, O demandante utilizou metodologia diferente para estimativas de custo em relação a qualidade de vida e a nota técnica menciona que houve redução nas chances de viés na análise e menor impacto orçamentário do que as avaliações anteriores com modelo que pareceu mais robusto. A incorporação responsável e bem fundamentada de novas tecnologias como esta, aprovadas pela ANVISA e pelas mais importantes agências reguladoras internacionais, faz com que a negociação de preço se torne mais factível e que o custo seja adequadamente gerenciado, pois a não prescrição de uma tecnologia aprovada e registrada no Brasil, representa má prática clínica por parte dos médicos especialistas para os pacientes com uma doença de tal gravidade. , A consequência direta deste fato é o incremento da prática da judicialização da medicina no Brasil para acesso ao tratamento farmacológico, o que, todos sabemos, tem feito com que o orçamento da saúde se torne insuficiente para suprir todas as suas demandas. A análise atual mostra que o custo da incorporação da nova tecnologia pode ser adequadamente negociado.”

Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica

“Os custos relacionados à assistência de um paciente com HPTEC são muito elevados. São pacientes com uma doença complexa, que envolve uma maior gravidade. As internações hospitalares não são infrequentes, que elevam ainda mais o custo. , Uma abordagem acertiva no diagnóstico, assim como no seguimento dos pacientes com HPTEC pode nortear um tratamento adequado e conseqüentemente um menor custo, com melhora não só da sobrevivência, mas também da qualidade de vida destes indivíduos.”

Sociedade De Pneumologia E Tisiologia Do Estado Do Rio de Janeiro

“Considerando que o riociguate não foi incorporado oficialmente no rol de medicações disponíveis para o tratamento de HPTEC no Brasil, as experiências nacionais com essa droga são restritas, assim como as informações de sua utilização por longo período. Os centros que participaram do estudo pivotal do riociguate, podem contribuir com dados, mas a judicialização não é rotina na assistência aos pacientes com HPTEC e indicação formal de tratamento com essa medicação., Apesar do percentual de pacientes candidatos a utilizar o riociguate, indicado no relatório da CONITEC, estimado a partir de estudos epidemiológicos de pacientes com HPTEC e indicação de tratamento com riociguate (cerca de 3,2 dos pacientes que sobrevivem a tromboembolia aguda desenvolverão HPTEC. Desses, 37,1% serão inoperáveis e 35% terão hipertensão pulmonar residual), a realidade apontada em enquete feita pela Comissão de Circulação Pulmonar da SBPT, com coordenadores de 17 centros que são referências para o tratamento de HPTEC foi a seguinte: , Em relação ao número de pacientes com o diagnóstico de HPTEC: Um centro acompanha mais que 100 pacientes; 11,8% acompanham entre 60-100 pacientes; 17 % acompanham entre 30-60 pacientes; 35,3% entre 10-30 pacientes e 29,4% < 10 pacientes., Realizam menos de 10 tromboendarterectomias ao ano - 17,6% dos centros; realizam mais que 10 cirurgias ao ano – 11,8%; não realizam tromboendarterectomia – 70,6% dos centros avaliados., Em relação a indicação de riociguate para os pacientes

em acompanhamento, utilizando os critérios formais: 47,1% dos centros julgam que menos de 10 pacientes teriam indicação; 35,3 julgam que entre 10 – 19 pacientes teriam indicação; 5,8% julgam que 20 – 39 pacientes teriam indicação e 11,8% julgam que mais de 40 pacientes teriam indicação de usar riociguat. , Embora esse levantamento aponte para o subdiagnóstico dessa enfermidade em nosso país, assim como para a dificuldade de acesso aos centros de referência para adequada avaliação e tratamento dos pacientes, essa é a realidade para muitas doenças raras e não pode ser desconsiderada quando se avalia o custo de uma nova tecnologia a ser incorporada. Quando levamos em consideração o custo que se tem com internação recorrente dos pacientes com piora clínica progressiva privados do tratamento adequado com o Riociguat e que poderiam manter estabilidade clínica mais prolongada se estivessem em uso, isso serve como contra-argumentar em relação ao custo para o sistema de saúde na disponibilização da droga.”

Sociedade Brasileira de Doenças Torácicas

“Com relação ao preço proposto para incorporação: O preço proposto por nós, em alinhamento com a indústria fabricante do medicamento (Bayer), se mantém em R\$ 85,80 reais por comprimido (ICMS 18%). A Bayer ainda nos reafirmou o compromisso de fixar o preço proposto e contemplar demais custos envolvidos, conforme nota recibo, a qual inserimos na íntegra, no arquivo anexo., Ademais, ainda em nosso documento anexo, inserimos estudos econômicos que corroboram que considerando os tratamentos para doenças raras já incorporados no SUS, o riociguat teria uma menor razão de custo-efetividade incremental, não podendo, portanto, ser um critério para não inclusão do medicamento na rede pública, deixando esse paciente sem devida assistência. Quanto ao elevado impacto orçamentário, o total em 5 anos é inferior ao estimado com outros casos, conforme detalhado em nosso documento anexo que também inclui as devidas referências econômicas.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Contribuições de cunho “técnico-científico” acerca do impacto orçamentário

A Consulta Pública retornou com três contribuições acerca do tema impacto orçamentário. Contribuíram, além da Bayer, empresa fabricante do riociguat, e a FEBRARARAS, o demandante, a Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica. A seguir, são apresentadas as contribuições feitas por cada uma das pessoas jurídicas.

“A Bayer esclarece que o preço proposto de submissão é fixo e independente de carga tributária (R\$85,80 por comprimido). Demais esclarecimentos foram relatados no arquivo em anexo.”

Bayer, fabricante do medicamento

“Considerando-se que pacientes com HPTEC, se não tratados, têm elevado risco de óbito, que cerca de um terço ou mais deles não reúnem condições clínicas para serem submetidos à EA, que a angioplastia por balão ainda é muito pouco disponível no Brasil e que Riociguat está aprovado pela ANVISA para o tratamento da HPTEC inoperável ou persistente

recorrente após TEAP, a nossa sugestão é que a medicação seja incluída no rol de medicamentos do SUS com critérios bem definidos para prescrição, discutidos com os centros especializados de tratamento em HP. É importante mencionar que tais locais existem no país para o atendimento a pacientes com hipertensão pulmonar, com reconhecida expertise na condução clínica, indicação e realização de tratamento cirúrgico alinhados com os principais centros internacionais consolidados na forma da Comissão de Hipertensão Pulmonar vinculada a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia bem como as sociedades estaduais que estão disponíveis para o diálogo.”

Sociedade Mineira De Pneumologia e Cirurgia Torácica

“Diante do exposto em nosso documento anexo, acreditamos que seja possível construirmos uma alternativa que seja sustentável para todas as partes, e acrescido ao fato de incoerência dos argumentos apresentados para a negativa, que foram refutados nesta contribuição, reafirmamos a necessidade de incorporação do medicamento em questão, uma necessidade ainda não atendida pelo SUS e que leva o paciente com HPTEC à morte. Não podemos negar a única alternativa de continuidade de vida para esses pacientes raros que atualmente só encontram assistência em centros de referência público e se desgastando muitas vezes com processos judiciais que não são sustentáveis aos sistemas de saúde e impactam grandiosamente pacientes que já sofrem tanto com sua doença. Se não temos ar, não temos nada! A sensação de não poder respirar é cruel e temos aqui a oportunidade de trazer, pelo menos, uma possibilidade de fazermos o mínimo por esse paciente. Dar-lhe a possibilidade de viver, de respirar e ter a dignidade do menor sofrimento possível, além do fardo de conviver com uma doença rara. Se não podemos doar o ar para esse paciente, façamos o que estiver no nosso alcance, tratamento digno! A Febrararas se coloca à disposição para contribuir e trabalhar com o Ministério da Saúde para que façamos e sonho e necessidade do paciente de HPTEC se tornar algo possível! , , Conclusão:, , 1.

Riociguat tem eficácia e segurança comprovada pelo estudo pivotal CHEST-1, estudo de maior nível de evidência para HPTEC, com desfechos amplamente utilizados em estudos clínicos para outras classes de hipertensão pulmonar, com a HAP que já apresenta tratamento incorporado., 2. Conforme demonstrado em estudos clínicos e afirmado em reunião da Conitec, o medicamento é eficaz. Ao contrário de algumas avaliações de tratamentos para doenças raras, o riociguat possui estudos de longo prazo., 3. O modelo de custo-efetividade utilizou como principal fonte de dados, o estudo CHEST-1. Este estudo incluiu pacientes em uso de riociguat + melhores cuidados de suporte e placebo + melhores cuidados de suporte. Um estudo para doença crônica e progressiva não seria realizado apenas com placebo., 4. A RCEI foi inferior às estimadas para outros tratamentos para doenças raras já incorporados no SUS., 5. O impacto orçamentário é inferior quando comparado com outros sendo compatível com a necessidade do paciente raro.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Considerações para além dos aspectos citados.

Foram recebidas quatro contribuições a esse respeito na Consulta Pública. Contribuíram, além da Bayer, fabricante do riociguat, a Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica, a Sociedade Brasileira de Pneumologia

e Tisiologia e a Sociedade Brasileira de Doenças Torácicas (já apresentadas anteriormente), cujo teor das contribuições são apresentados a seguir.

“Diante do exposto neste documento, destaca-se a importância da disponibilização deste tratamento no SUS ao paciente atualmente desassistido e assim reforçam-se alguns pontos relevantes: Riociguate é hoje o único medicamento específico para a HPTEC disponível no mercado brasileiro; O desenho dos estudos clínicos de riociguate são condizentes com a prática clínica brasileira, quando se trata da disponibilidade dos melhores cuidados de suporte; Os desfechos avaliados nos estudos de riociguate são adequados para o contexto da doença e os resultados refletem melhora de qualidade de vida do paciente; Evidências mostram que riociguate traz ganhos de sobrevida em longo prazo, além de confirmação de sua segurança.”

Bayer, fabricante do riociguate

“Em conclusão, na nossa opinião, as evidências científicas atuais demonstram eficácia, segurança e melhora de desfechos com o Riociguate, embasando o seu emprego no tratamento dos pacientes selecionados com hipertensão arterial do grupo IV, HPTEC e justificando a sua incorporação ao rol de medicamentos dispensados pelo SUS.”

Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica

“Apesar de não haver estudos comparando as duas drogas, bosentana e riociguate, a utilização da bosentana não mostrou benefício no TC6M, no mesmo período de 16 semanas, definido como desfecho primário nas avaliações das duas drogas em seus respectivos estudos. Embora o TC6M possa ser considerado um desfecho secundário, é um teste que implicitamente indica a capacidade para atividades de vida diária que demandam esforços, relacionados locomoção e execução de tarefas habituais. , Em estudo observacional, que avaliou o efeito do riociguate em pacientes com HPTEC (19 pacientes) e HAP (18 pacientes), por período de 10 anos, houve melhora estatisticamente significativa da resistência vascular pulmonar, em relação ao basal (redução média de 1232 dyn.s.cm-5 e 835 dyn.s.cm-5 , em pacientes com HPTEC e HAP, respectivamente), assim como melhora significativa do índice cardíaco nos dois perfis de pacientes. A distância no TC6M aumentou em 43,1 metros. Nenhum paciente abandonou o estudo por efeito colateral relacionado ao riociguate. Esse estudo, embora com pequeno número de pacientes, sugere um bom perfil de segurança da droga.”

Sociedade Brasileira de Doenças Torácicas

Contribuições de cunho “técnico-científico” e “experiência ou opinião” complementadas com documentos anexados

Embora um total de 65 documentos tenham sido anexados e enviados por aqueles que colaboraram na Consulta Pública, as contribuições no formulário de cunho “técnico-científico” foram 26 e 32 no formulário das contribuições de cunho “experiência ou opinião”.

Houve predomínio de artigos científicos. Entretanto, a maioria já contemplado no dossiê apresentado pelo demandante, como os artigos referentes aos estudos CHEST 1 e 2 e o estudo EXPERT. Além dos artigos, foram anexadas algumas recomendações e diretrizes de associações médicas de especialistas, relatos de série de casos, laudos médicos, resultados de exames de pacientes, receituários/prescrições de riociguat e apresentação powerpoint de aula sobre fisiopatologia da hipertensão pulmonar.

Foram anexadas também algumas argumentações que fundamentam a posição contrária de algumas pessoas jurídicas que contribuíram na Consulta Pública, em relação a recomendação preliminar da Conitec que foi desfavorável à incorporação do riociguat para pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente. Entre os estudos que não foram incluídos no dossiê pelo demandante e que foram apresentados/anexados e que merecem destaque estão os seguintes artigos:

- *Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study* (Yang, 2021)⁸⁰. Trata-se de um estudo observacional de longo prazo, desenvolvido em um único centro que incluiu 37 pacientes (hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - HPTEC n=19), e concluiu que o riociguat melhorou a resistência vascular pulmonar e o índice cardíaco por até 8 anos, mas não a pressão da artéria pulmonar. A resistência vascular pulmonar (RVP) foi o desfecho primário do estudo. Os desfechos secundários foram pressão de artéria pulmonar (PAP), índice cardíaco (IC), mortalidade, eventos de agravamento clínico, distância percorrida em seis minutos (6MWD) e classe funcional (CF) da Organização Mundial da Saúde (OMS). A mediana do tempo de seguimento (IQR) foi de 96 meses (56-109). Não foi observada melhora na PAP. Aumento de 43,1 metros ($\pm 59,6$) na distância percorrida em 6 minutos (6MWD) foi reportada em relação a linha de base (de 362,7 $\pm 63,9$ metros para 405,8 $\pm 94,9$ metros. $P=0,004$). Nenhuma reação adversa reportada. Dos 19 pacientes com HPTEC, 11 (57,8%) foram hospitalizados pelo menos uma vez por exacerbação da doença e 4 (36%) iniciaram novo tratamento (ambrisentana, bosentan e beraprost). Nenhum paciente foi retirado do estudo devido ao uso do riociguat. Dos pacientes com HPTEC, 8/19 (42%) foram submetidos a angioplastia pulmonar. Limitações em relação aos desfechos pós angioplastia (diferentes durações de seguimento). A sobrevida reportada no estudo, de 1, 3, 5 e 8 anos para os pacientes com HPTEC foi de 1, 0,84, 0,74 e 0,63. Não houve diferença significativamente estatística na sobrevida de pacientes com HPTEC e hipertensão arterial pulmonar - HAP ($p=0,535$). Segundo os próprios autores, o pequeno número de participantes no estudo juntamente com fatores de confusão potencialmente não mensurados, são limitadores importantes que pode comprometer a expressão da eficácia e segurança do uso do riociguat no longo prazo.
- *Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis* (Chen, 2021)⁸¹. Trata-se de uma meta-análise em rede incluindo oito ensaios clínicos randomizados e um total de 703 pacientes com HPTEC, que concluiu que o riociguat foi classificado em primeiro lugar como a terapia mais otimizada para melhorar a distância de 6 minutos de caminhada com uma probabilidade de 80,4%. Bosentan foi significativamente melhor do que outros em relação à redução cerebral de

Peptídeo natriurético terminal pró-B com uma probabilidade de 84,3%. O sildenafil foi identificado como a melhor droga em termos de melhoria da classe funcional da *New York Heart Association/World Health Organization* com uma probabilidade de 87,3%. Treprostínil e macitentan foram mais benéficos do que outras drogas na redução da resistência vascular pulmonar e na diminuição da incidência de agravamento clínico com probabilidades de 86,2% e 79,2%, respectivamente. Os autores concluíram que o riociguate e o treprostínil eram superiores aos outros cinco medicamentos em termos de eficácia e segurança. Em geral, os estudos selecionados foram considerados com baixo risco de viés, mas não forneciam informações sobre outras formas de viés. Baixa heterogeneidade para os desfechos (I²= 0 a 27,41%) exceto para piora clínica (I²= 295,54%).

Merece destaque também os argumentos apresentados no documento anexado pelo demandante do riociguate, que, entre outras coisas, sustenta que:

“Com relação aos comparadores para riociguate: Os tratamentos determinados pelo atual PCDT de HAP (grupo 1 de HP, diferente da HPTEC, grupo 4 de HP) não se aplicam à pacientes com HPTEC. Esses medicamentos não possuem indicação em bula e não apresentaram eficácia comprovadas em estudos clínicos para essa indicação, portanto pacientes com HPTEC não são elegíveis para receberem esses tratamentos pelo SUS. Sendo assim, os medicamentos para HAP não devem ser considerados nessa avaliação que deve refletir a atual realidade do SUS, que atualmente disponibiliza apenas melhores cuidados de suporte.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Quanto as evidências científicas acerca da eficácia e segurança do riociguate:

“Temos ainda resultados de estudos de vida real, que auxiliam com possíveis dúvidas sobre a eficácia e segurança avaliadas nos estudos pivotais. Atualmente, temos dois estudos disponíveis na literatura que devem ser considerados, estudo EXPERT e novo recente dado publicado o “Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study”, que demonstram ganhos de sobrevida em longo prazo, e reafirmam a segurança de riociguate.^{6,7}

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

O artigo citado pela Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras⁸⁰, incluiu 37 participantes com idades entre 18 e 80 anos (média e 48,8 anos ± 11,7), dos quais, n= 18 com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e n= 19 HPTEC inoperável (a amostra não incluiu pacientes com persistência ou recorrência da doença após tratamento cirúrgico), que completaram o estudo CHEST/PATENT-1 (linha de base para o estudo) e que não apresentaram eventos adversos graves ou descontinuaram o tratamento. Trata-se de um estudo observacional que foi realizado em um único centro, em um hospital na China, no período de junho de 2009 a 31 de dezembro de 2019.

Cabe destacar que, apenas indivíduos com 6MWD (distância percorrida em 6 minutos) de 150 – 450 metros (média de 359 ± 5 metros), PVR (resistência vascular pulmonar) $>300 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ (média de $1.258 \pm 415 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$) e média de PAP (pressão de artéria pulmonar) $\geq 25 \text{ mmHg}$ foram incluídos no estudo. Entre os pacientes com HPTEC, 58% tinham WHO CF I/II e no grupo de pacientes com HAP, 78%.

A PVR foi o desfecho primário do estudo. Os desfechos secundários foram PAP, índice cardíaco, mortalidade, eventos de agravamento clínico, 6MWD e CF (classe funcional) da WHO. A mediana do tempo de seguimento (IQR) foi de 96 meses (56-109).

Durante o estudo, todos os pacientes com HPTEC receberam anticoagulante oral, 42% receberam diurético e 79% receberam oxigênio suplementar em algum momento do desenvolvimento do estudo até o final do seguimento. Nenhum paciente reportou reações adversas ou foram retirados do estudo devido ao uso do riociguat. Ao todo, 8/19 (42%) pacientes com HPTEC foram submetidos a angioplastia pulmonar. Foram registradas 15 mortes (40,5%), sendo sete óbitos entre os pacientes com HPTEC e oito entre os pacientes com HAP. Segundo aos autores, todos esses desfechos ocorreram ao final do estudo, após concluída a coleta de dados.

Entre os 19 pacientes submetidos a avaliação hemodinâmica, em relação a linha de base, observou-se redução de $1.233 \pm 415 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ para $835 \pm 348 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ ($p < 0,001$). O débito cardíaco aumentou de $3,0 \pm 0,9 \text{ L.min}^{-1}$ para $4,0 \pm 1 \text{ L.min}^{-1}$. Não foi observada melhora na PAP, que aumentou de $50,2 \pm 9,8$ na linha de base, para $51,3 \pm 13,7 \text{ mmHg}$ ($p = 0,677$) no final do seguimento. Aumento de 43,1 metros ($\pm 59,6$) na distância percorrida em 6 minutos (6MWD) foi reportada em relação a linha de base (de $362,7 \pm 63,9$ metros para $405,8 \pm 94,9$ metros. $p = 0,004$).

A sobrevida reportada no estudo, de 1, 3, 5 e 8 anos para todos os pacientes foi de 0,97 (IC de 95%: 0,82 – 1); 0,86 (IC de 95%: 0,71 – 0,94); 0,72 (IC de 95%: 0,55 – 0,84) e 0,61 (IC de 95%: 0,43 – 0,75), respectivamente. Não houve diferença significativamente estatística na sobrevida de pacientes com HPTEC e HAP ($p = 0,535$).

Em relação a linha de base, 40% dos pacientes apresentaram melhora na WHO CF, 35% se mantiveram estáveis e 25% apresentaram piora. A hospitalização por progressão foi o agravamento clínico mais frequente. Entre os pacientes com HPTEC, 58% (11/19) foram hospitalizados pelo menos uma vez durante o estudo devido a exacerbação aguda da doença, dos quais, quatro iniciaram novo tratamento para a hipertensão arterial pulmonar (ambrisentana, bosentana e beraprost).

Embora possa trazer novas estimativas para os desfechos já analisados no Relatório de Recomendação, sobretudo no que se refere a segurança do riociguat, as incertezas quanto ao real efeito do medicamento em termos de eficácia ainda permanecem. O estudo apresenta limitações não apenas devido aos desfechos substitutos de eficácia utilizados, como a distância percorrida em 6 minutos, por exemplo, mas sobretudo devido ao tamanho da amostra (que não contempla pacientes com persistência ou recorrência da doença após tratamento cirúrgico da HPTEC, mas apenas os

pacientes supostamente inoperáveis) e aos potenciais fatores de confundimento que não foram medidos. Os próprios autores apontam como importante limitação do estudo os diferentes tempos de seguimento após os pacientes terem sido submetidos a angioplastia de artéria pulmonar.

Ainda em relação aos estudos de mundo real, o demandante sugere a apreciação do artigo “*A Brazilian clinical experience with riociguat in pulmonary hypertension: data from real-life clinical practice*”, recentemente aprovado para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, mas até a conclusão deste relatório de consulta pública, ainda não publicado, destacando que:

“...De forma resumida, um total de 41 pacientes que receberam riociguat foram incluídos no estudo (24 pacientes com HAP e 17 com HPTEC). Destes, 31 já completaram 3 anos de tratamento e foram selecionados para a análise de dados. No início do estudo, 70,7% dos pacientes estavam em classe funcional (CF) III ou IV da OMS e após 3 anos de tratamento, a CF da OMS melhorou significativamente em todos os pacientes. Além disso, a mediana da distância caminhada em 6 minutos (TC6M) aumentou significativamente de 394±91 m no início do estudo para 458±100 m após 3 anos de acompanhamento (p = 0,014). A sobrevivência em três anos foi de 96,7%. Como conclusão, nessa coorte da vida real, a maioria dos pacientes com HP tratados com riociguat apresentou parâmetros de risco estáveis ou melhorados, especialmente o TC6M, em 3 anos de acompanhamento.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Cabe destacar que, por se tratar de um estudo cuja descrição das características clínicas dos pacientes incluídos na análise não permite saber se são indivíduos com HPETC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento convencional, é impossível avaliar se a população estudada tem as mesmas características clínicas daquelas para qual foi solicitada a incorporação do medicamento. Além disso, os resultados do estudo ainda não foram publicados, nem mesmo em *preprint*, mas apenas submetido para publicação e cuja conclusão não se pode conhecer na íntegra, uma vez que o texto está com tarjas pretas. Ou seja, sugere-se que este estudo seja desconsiderado.

Em relação às análises econômicas, incluindo a análise do impacto orçamentário, o demandante ressalta que:

“Segundo o grupo avaliador, a maior dificuldade e limitação do modelo (1h:42’:40” da gravação) é o fato da avaliação econômica incluir majoritariamente os dados do estudo CHEST-1, cujo comparador foi placebo, sendo este o maior “pecado” (palavra retirada 1h:43’:02” da gravação). Cabe ressaltar aqui, que o placebo foi utilizado como comparador no estudo CHEST-1 com intuito de preservar o cegamento, visto o fato do medicamento avaliado ser comprimido de administração via oral dependente de titulação de dose no início do tratamento de cada paciente. Além disso, conforme discutido pelo membro da Plenária, Dr Luís Cláudio Lemos Correia, Segundo Suplente do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), não existe um tratamento padrão específico para tratamento da HPTEC, assim é aceitável a comparação com o placebo. Conforme apresentado no Protocolo do estudo (disponível em:

https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1209657/suppl_file/nejmoa1209657_protocol.pdf), os tratamentos inespecíficos que também podem ser usados para o tratamento da hipertensão pulmonar, como anticoagulantes, diuréticos, digitálicos, bloqueadores dos canais de cálcio ou suplementação de oxigênio eram permitidos nos dois grupos. No entanto, o tratamento com anticoagulantes deveria ter sido iniciado pelo menos 90 dias antes da Visita 1 e o tratamento com diuréticos deveria ser estável por pelo menos 30 dias antes da Visita 1. Pacientes com oxigenoterapia suplementar de longo prazo também foram incluídos, se a quantidade de oxigênio suplementar e o método de administração estiverem estáveis por pelo menos 90 dias antes da Visita 1. Pág 16/113 do protocolo do estudo CHEST-1.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Ressalta ainda que:

“De acordo com a ferramenta de risco de viés ROB 2, validada pelo grupo avaliador, o processo de randomização não apresentou viés aparente. Assim, entende-se que os grupos comparados não possuíam características desproporcionais e, portanto, não há nenhum prejuízo na utilização dos dados do CHEST-1 no modelo econômico, visto que ambos também foram tratados com as melhores terapias disponíveis, incluindo as disponíveis no SUS, representando assim, um modelo adequado para a análise.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

Com relação a recomendação preliminar da Conitec, o demandante chamou a atenção para o fato de que:

“No modelo de custo-efetividade, o uso de riociguate + melhores cuidados de suporte para HPTEC resultou em ganho de 2,89 anos de vida (LY) e 2,24 anos de vida ajustados à qualidade (QALY) a R\$ 365.127,00/QALY incremental. Análise de impacto orçamentário mostrou que a incorporação do riociguate ao SUS para tratamento de HPTEC inoperável ou resistente/persistente pode gerar impacto orçamentário de R\$ 518.074.469,00 em cinco anos ou R\$ 103.614.894,00 ao ano em média.”

“...até a presente data não há um limiar de custo-efetividade estabelecido no Brasil, sendo assim realizamos uma busca pelos dados reportados de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e impacto orçamentário nas análises de doenças raras no sítio eletrônico da Conitec.”

“...Considerando os tratamentos para doenças raras já incorporados no SUS, o riociguate teria uma menor razão de custo-efetividade incremental que todos os medicamentos incorporados, não podendo, portanto, ser um critério para não inclusão do medicamento no SUS. Quanto ao elevado impacto orçamentário, o total em 5 anos é inferior ao estimado com a incorporação do alfaelossulfase para mucopolissacaridose tipo Iva, do galsulfase para mucopolissacaridose tipo VI, eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna e nusinersena para atrofia muscular espinhal 5q, portanto não pode ser considerado um impacto elevado.”

“...Diante do exposto, acreditamos que seja possível construirmos uma alternativa que seja sustentável para todas as partes, e acrescido ao fato de incoerência dos argumentos apresentados para a negativa, que foram refutados nesta contribuição, reafirmamos a necessidade de incorporação do medicamento em questão, uma necessidade ainda não atendida pelo SUS e que leva o paciente com HPTEC à morte.”

Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras, demandante

A fabricante do riociguate, a empresa Bayer S/A em contribuição também anexada ao formulário de contribuições de cunho “técnico-científico”, que se posicionou contrária a recomendação preliminar da Conitec, argumentou que:

“Atualmente, no contexto do SUS - Sistema Único de Saúde, não existe PCDT específico para HPTEC. Embora no SUS exista a cirurgia TEAP – tromboendarterectomia, devido à ausência de um PCDT específico para HPTEC, esta cirurgia não é recomendada para o tratamento da mesma. Portanto, no contexto atual do sistema de saúde brasileiro, os pacientes com HPTEC estão desamparados, sem acesso a um tratamento adequado e consequentemente, tendo o óbito como prognóstico ou fila de transplante. Entretanto, devemos ressaltar que, mesmo em um cenário ideal onde todos os pacientes tivessem acesso à cirurgia, 37% dos pacientes são inoperáveis¹ e 35%, mesmo após a cirurgia, têm recorrência/persistência da doença.² Consequentemente, para estes pacientes, a terapia medicamentosa é uma opção disponível. A criação de um PCDT disponibiliza acesso à tratamento adequado, além de garantir que o paciente seja tratado corretamente, através de diagnóstico assertivo, com critérios de elegibilidade e definição de centros de referência.”

Bayer, fabricante do medicamento

Amparada pela literatura científica, a Bayer chama a atenção para o fato de que os medicamentos vasodilatadores atualmente disponíveis no SUS possuem indicação específica para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar (grupo 1) da OMS e que alguns até foram estudados para o tratamento da HPTEC, mas sem resultados favoráveis. Sendo assim, a empresa conclui que:

“Diante deste cenário, conclui-se que as drogas disponíveis para o tratamento desta outra patologia (HAP) além de não possuírem indicação em bula para HPTEC, não apresentaram resultados satisfatórios nos estudos clínicos nesta indicação e, portanto, não são comparadores adequados para riociguate para o tratamento da HPTEC. Assim, reforça-se que hoje não existe tratamento específico para a HPTEC inoperável ou recorrente/persistente disponível no SUS.”

Bayer, fabricante do medicamento

Em relação as críticas feitas pelo grupo avaliador em relação aos comparadores, que nos estudos CHEST 1 foi o placebo, a empresa faz alusão ao protocolo do estudo, destacando que os participantes do estudo também poderiam estar usando qualquer outra terapia para a hipertensão pulmonar, com algumas restrições apenas para os anticoagulantes e diuréticos, e sustentam que:

“Desta forma, reforçamos que ambos os grupos de pacientes avaliados no estudo estavam recebendo os melhores cuidados oferecidos pelo SUS. O comparador de escolha e seus resultados clínicos refletidos no modelo econômico são compatíveis com a realidade brasileira.”

Bayer, fabricante do medicamento

Em relação as ressalvas feitas pelo grupo avaliador em relação aos desfechos utilizados nos estudos que foram incluídos pelo demandante no dossiê, a empresa destaca que:

“Evidências demonstraram 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.¹²”

“Além disso, existem evidências de forte correlação linear entre hemodinâmica e distância caminhada em 6 minutos entre pacientes com HPTEC.¹³ Adicionalmente, é bem documentada na literatura a relação entre mortalidade em cinco anos por HPTEC e disfunção hemodinâmica.¹⁴”

“Também salienta-se que não existem estudos de fase III para avaliação de terapia medicamentosa para o tratamento da HPTEC com desfechos primários de morbi-mortalidade, visto que, por se tratar de uma doença rara, há dificuldade de recrutamento para a realização de grandes ECRs.”

Bayer, fabricante do medicamento

Quanto ao preço de aquisição do riociguate, o fabricante esclarece, como já descrito anteriormente, que está à disposição para discussão de novas formas e modelos de acesso para o riociguate.

A Secretaria Estadual de Saúde do estado de São Paulo (SES/SP) manifesta sua preocupação com o impacto orçamentário associado aos custos de aquisição do riociguate no estado, para atender a 18 pacientes que, via judicialização ou pela via administrativa (Centro de Referência), são atendidos no estado. Na contribuição, destacam que:

“Com relação ao impacto orçamentário, gostaríamos de compartilhar os valores praticados com o riociguate: apresentação de 2,5mg R\$ 196,38/unid., 2,0mg R\$ 147,18/unid., 1,5mg R\$ 188,32/unid., 1,0mg R\$ 145,58/unid. e 0,5mg R\$ 147,18/unid. (Fonte: Scodes). Para os casos atendidos administrativamente o fabricante nos fornece a titulação da dose durante o período de 8 semanas, essencial para a rápida disponibilização do produto para os pacientes em tratamento.”

SES/SP

Na contribuição feita pela representante do Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), é apresentado um relato de experiência envolvendo 148 pacientes com diagnóstico de HPTEC, dos quais, 23% têm confirmação por cateterismo, que foram atendidos no referido hospital, no período de 2008 a 2021.

Informa o documento anexado no formulário de contribuições de cunho “técnico-científico”, que:

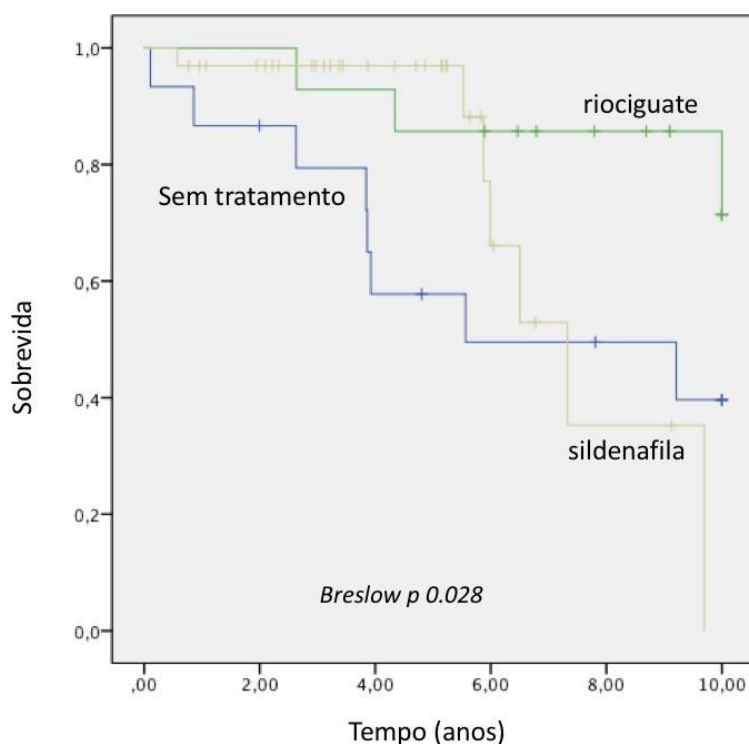
“A terapêutica instituída foi sildenafil (52%) ou riociguate (24%). Em 30% destes pacientes, foi adicionado inibidor do receptor de endotelina ao tratamento. Os demais pacientes (24%) não receberam tratamento farmacológico específico (vasodilatador pulmonar) por contraindicação, limitação social ou indisponibilidade de medicamentos à época.”

“... 70% dos pacientes tratados com riociguate receberam a droga por não atingirem os alvos terapêuticos após tentativa de tratamento com sildenafil.”

Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP)

Como resultados, foi observado que:

“A sobrevida de pacientes tratados com riociguate foi maior em relação àqueles tratados com sildenafil, conforme figura abaixo ($p < 0,05$).”



O documento informa que a figura que analisa a sobrevida é uma Curva de sobrevida de Kaplan-Meier comparando pacientes sem tratamento específico (anticoagulação oral, manejo de diuréticos e oxigenoterapia se indicado), tratados com sildenafil e tratados com riociguate.

O Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre se posiciona contrário a recomendação preliminar da Conitec, contrária à incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC. Entre os argumentos apresentados no documento anexado ao formulário de contribuições de cunho “técnico-científico”, a representante destaca entre outras coisas que:

“O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e a resistência vascular pulmonar (RVP) são os desfechos de escolha da maioria dos ensaios clínicos de registro para novas terapias de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou HPTEC. Não existe, até o momento, estudo com desfecho de morbi-mortalidade na população de pacientes com HPTEC.”

“O atual PCDT para o tratamento da Hipertensão Pulmonar contempla apenas tratamento dos pacientes do Grupo 1 - HAP. Atualmente não existe regulamentação específica para o tratamento de pacientes com HPTEC no Brasil.”

“Não se justifica a comparação de riociguate com os melhores cuidados de suporte citados pelo parecer da CONITEC, uma vez que estes são diuréticos, anticoagulantes e oxigenoterapia domiciliar, comumente utilizados pelos pacientes com doenças pulmonares crônicas com cor pulmonale.”

“Não se justifica a comparação de riociguate com medicamentos vasodilatadores hoje disponíveis no PCDT de HAP (sildenafil, bosentana, ambrisentana ou iloprosta), pois eles não possuem indicação para o tratamento da HPTEC, justamente por apresentarem estudos com resultados negativos nessa patologia.”

Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Em relação as evidências científicas e os desfechos utilizados nos estudos envolvendo pacientes com HPTEC, alguns inclusive incluídos no dossiê apresentado pelo demandante, a representante do Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, ainda no documento anexado ao formulário de contribuições de cunho “técnico-científico”, ressalta que:

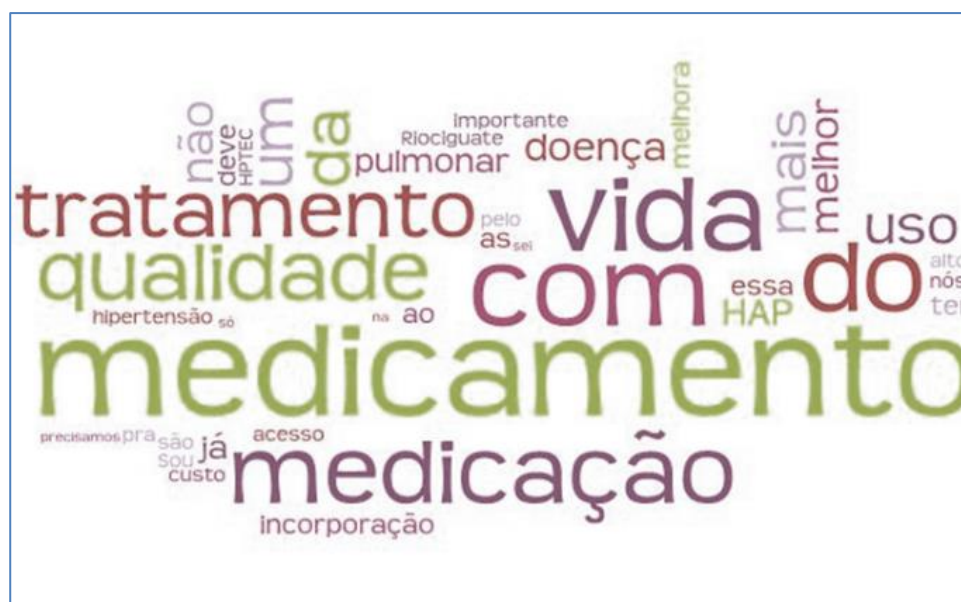
“... no contexto dos estudos clínicos para avaliação do tratamento farmacológico para HPTEC, reforçamos que o TC6M e a RVP são desfechos comumente empregados e a maioria dos ensaios clínicos de registro para novas terapias de HAP ou HPTEC empregou a mudança de curto prazo na distância percorrida como o desfecho primário⁹. Além disso, salientamos que não existe, até o momento, estudo com desfecho de morbi-mortalidade na população de pacientes com HPTEC. É importante não confundir com os estudos para avaliação de tratamento para o grupo 1 – HAP.”

Centro de Hipertensão Pulmonar da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Ressaltam ainda a ausência de PCDT para tratamento da HPTEC e a inexistência de um protocolo específico para tratar esses pacientes no SUS, o que pode dificultar o entendimento acerca do que pode ser considerado como melhores cuidados de suporte oferecidos pelo SUS.

Do total de 528 contribuições recebida oriundas do grupo de cunho “experiência ou opinião”, 65% (341/528) disseram nunca ter tido qualquer experiência com o riociguate. Entre aqueles que tiveram alguma experiência com o medicamento, 11% (60/528) das contribuições foram feitas por pessoas que tiveram experiências na condição de pacientes, 13% (70/528) na condição de cuidador ou responsável e 11% como profissional de saúde.

A partir das falas/opiniões por escrito acerca da recomendação preliminar da Conitec entre aqueles que se identificaram como pessoas físicas e se posicionaram de forma contrária a essa recomendação, foi possível identificar, a partir de uma nuvem de palavras (Figura 12), que, na opinião dessas pessoas, pelo fato do tratamento com o medicamento riociguate melhorar a qualidade de vida de pacientes com HPTEC, o riociguate deve ser incorporado para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, melhorando o acesso dos pacientes ao medicamento.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 12. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes que se identificaram como pessoas físicas no grupo “experiência ou opinião” e se posicionaram contrários a recomendação preliminar da Conitec.

Alguns registros apresentados a seguir falam por si só, e nos permitem conhecer a dimensão e a importância do riociguate na opinião daqueles que acham que o medicamento deve ser incorporado no SUS.

“Atualmente, sou usuário do riociguate e tenho hptec, a melhora por utilizar o remédio é muito grande consigo manter uma vida ativa e produtiva antes de usar o riociguate cheguei a usar o sildenafil que causava reações incômodas além de dor de cabeça”

Experiência de paciente com o medicamento

“E um medicamento de alto custo para nós paciente devido a falta de recursos financeiros pra nós comprar”

Experiência de paciente com o medicamento

“ O medicamento oferece grande melhoria na qualidade de vida dos pacientes, quando comparado com outros medicamentos disponíveis.”

Experiência de paciente com o medicamento

Eu acho que a medicação Riociguate deva ser incorporada no SUS, por proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente portador do HPTEC, por ser o único medicamento com estudos específicos que demonstrou eficácia comprovada.

Amigos, colegas ou profissionais de trabalho

“E um medicamento de alto custo e vai ajudar vários pacientes com uma doença seria”

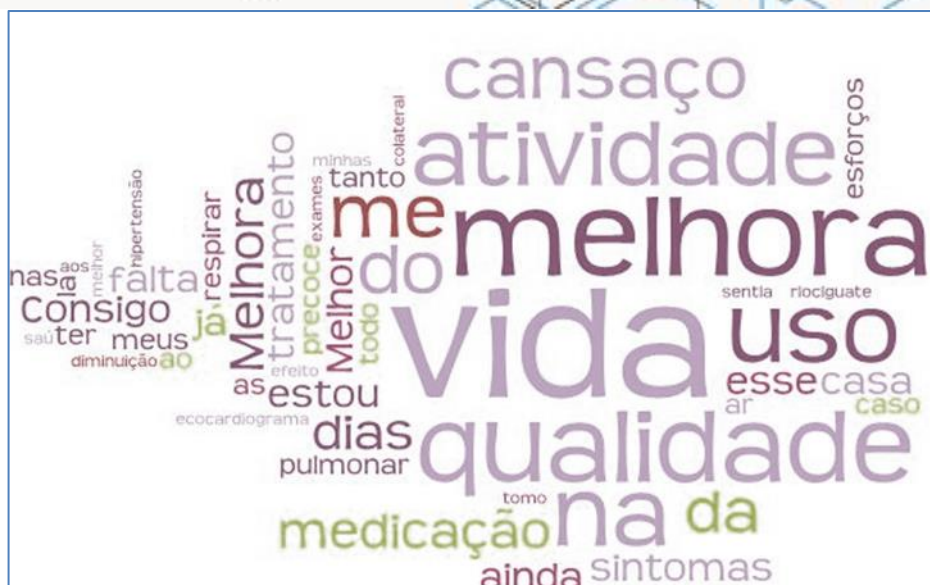
Profissional de saúde

“Essa medicação ajudará muito na qualidade de vida de muitas pessoas que sofrem com essa patologia”

Interessado no tema

Efeitos positivos e facilidades: Perspectiva do grupo de contribuições de cunho “experiência ou opinião”

A nuvem de palavras (Figura 13) construída a partir das falas/opiniões oriundas de contribuições nesse grupo específico parece deixar evidente que os principais efeitos positivos e as facilidades do uso do riociguate, sobretudo, na perspectiva de pacientes que tiveram experiência com o medicamento, estão associados ao alívio dos sintomas da HPTEC, como o cansaço, que sabidamente limitam a capacidade de realização de esforço físico e, conseqüentemente, as atividades diárias e o aumento da sobrevida e da qualidade de vida.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 13. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca dos efeitos positivos e facilidades associados ao uso do riociguate.

Algumas falas apresentadas a seguir foram utilizadas para ilustrar os principais efeitos positivos e facilidades do uso do riociguate na perspectiva de pacientes que tiveram experiência com o medicamento, permitindo compreender a dimensão das contribuições dessas pessoas na Consulta Pública, sobretudo no sentido de reafirmar a importância do riociguate e a necessidade de sua incorporado no SUS.

“Me ajuda a respirar melhor”

Experiência de paciente com o medicamento

“melhora para atividades da vida diária, diminuição do cansaço e nenhum efeito colateral como sentia com o medicamento anterior (sildenafil)”

Experiência de paciente com o medicamento

“Tive grande melhora dos sintomas - extrema fraqueza e cansaço aos mínimos esforços, com possibilidade novamente de desempenhar atividades em casa - cuidados pessoais, preparo de alimentos e outras, e fora de casa - deslocamento para compras, consultas médicas, atividades físicas básicas, etc.”

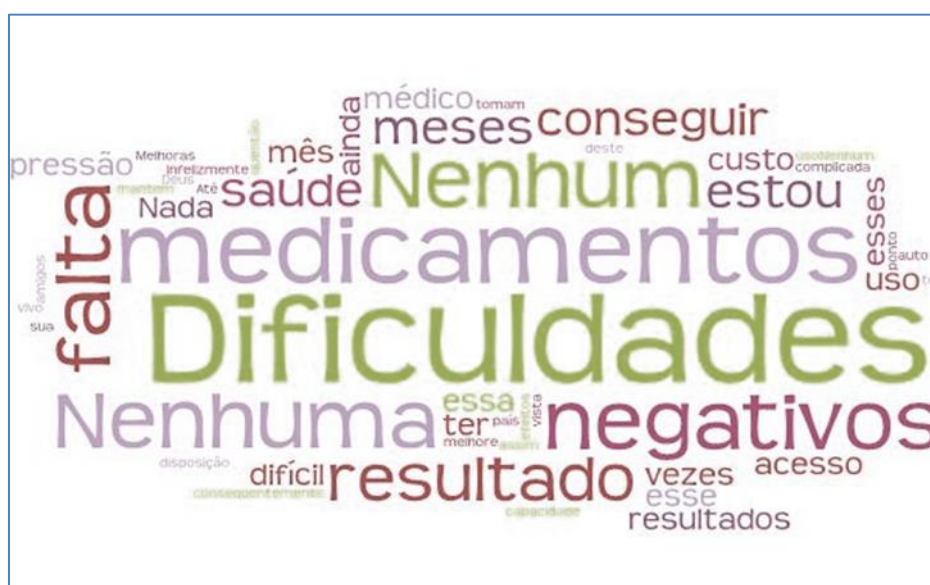
Experiência de paciente com o medicamento

“Após três meses de uso já comecei a sentir melhoras, que são aos poucos, mas que melhoraram muito na minha qualidade de vida. Consigo caminhar trajetos mais longos sem tanto cansaço, Consigo me abaixar e não sentir mais tonturas, tinha muita dificuldade pra esforços mínimos, agora tá mais fácil, Consigo dormir melhor sem tanta falta de ar, ainda tenho limitações, mas comparando com a fase inicial da doença, tive melhoras significativas.”

“Melhora na qualidade de vida e nas atividades do dia a dia”

Efeitos negativos e dificuldades: Perspectiva do grupo de contribuições de cunho “experiência ou opinião”

Basicamente, como pode ser constatado na nuvem de palavras (Figura 5) construída a partir das falas/opiniões oriundas de contribuições feitas pelas pessoas nesse grupo específico, o uso do riociguate não foi tão frequentemente associado a efeitos negativos ou dificuldades. Entre as contribuições que apontaram alguns efeitos negativos ou dificuldades, a falta do medicamento, a dificuldade de acesso e o alto custo de aquisição do riociguate foram as dificuldades mais citadas nas contribuições.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 14. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca dos efeitos negativos e dificuldades associados ao uso riociguate.

Algumas falas apresentadas a seguir ilustram e corroboram perfeitamente a nuvem de palavras (Figura 14), no que se refere aos principais efeitos negativos e as dificuldades associados a aquisição e o uso do riociguate.

“A dificuldade foi conseguir o medicamento. O processo na justiça foi bem difícil e demorado”

“Obtenho o medicamento por meio de medida judicial, em média, a cada 12 meses, o estado fica 3 meses sem fornecer. Em função do alto custo, é necessário a recorrer a outros medicamentos, que não têm a mesma eficácia.”

“A dificuldade foi conseguir o medicamento. O processo na justiça foi bem difícil e demorado”

Experiência de paciente com o medicamento

“Nenhum resultado negativo, apesar de usar a mais de 18 meses”

Experiência de paciente com o medicamento

“Dificuldade de ter gente que receitasse.”

Experiência de paciente com o medicamento

“Não tive resultado negativo, apenas precisei regular a dosagem da medicação de pressão e do riociguat.”

Experiência de paciente com o medicamento

Experiência com outras tecnologias no grupo de contribuições de cunho “experiência ou opinião”

Informaram ter tido alguma experiência com outras tecnologias para o tratamento da HPTEC, 36% do total das pessoas que apresentaram suas contribuições (189/528).

Foi possível constatar nas contribuições da consulta pública que 50% (95/189) das contribuições acerca das experiências vividas com outras tecnologias utilizadas no tratamento da HPTEC foram feitas por pessoas físicas que se identificaram como pacientes.

Entre aqueles que se apresentaram como profissionais de saúde, a proporção de contribuição foi de 21% (40/189), e entre aqueles que se identificam como familiares ou responsáveis, 29% (55/189). Entre as pessoas jurídicas que contribuíram nesse momento, duas se identificam como profissionais de saúde e duas como familiares ou responsáveis.

Efeitos positivos e facilidades do uso de outras tecnologias

Entre as tecnologias mais citadas nas contribuições, destaque para a sildenafil, a ambrisentana e a bosentana, que foram os medicamentos que mais povoaram a nuvem de palavras, como mostra a Figura 15.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 15. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca da experiência com outras tecnologias e seus efeitos positivos e facilidades.

Na mesma nuvem de palavras, pode-se constatar também que a melhora na qualidade de vida e o alívio dos sintomas da HPTEC, sobretudo a diminuição do cansaço e a melhora na respiração, bem como a simplicidade para se conseguir os medicamentos, são apontados como os principais efeitos positivos e facilidade associados ao uso das outras tecnologias utilizadas.

Algumas falas foram utilizadas para corroborar o que se pode apreender como núcleos de sentido por meio da nuvem de palavras.

“Menos cansaço respiração melhorada...menos inchaço nas pernas e pés”

Sildenafil

“Tive com sedenafil e tenho com marevan, bosetana e furosemida Vários resultados positivos”

Sildenafil , marevan, bosentana e furosemida

“Antes destas medicações atividades simples pareciam impossíveis pois eu mal conseguia falar, caminhar e até tomar banho sozinha, quando comecei o tratamento a doença estabilizou e hoje consigo ter minha vida de volta, tudo dentro meu tempo sem exageros. Estou sobrevivendo a hap.”

Sildenafil e Ambrisentana

“Melhora parcial da qualidade de vida, facilidade de administração por serem em comprimido.”

Sildenafil, bosentana e ambrisentana

"Descobri a doença no início com sintomas leves e fazia uso apenas de bosentan (estudo), após 4 anos, com piora dos sintomas eu comecei a fazer uso combinado de sildenafil, e após 4 anos foi acrescentado o iloprost (judicial) que tomei por 4 anos até fazer um transplante de pulmão. Se eu não fizesse o uso de todas essas medicações, eu não teria aguentado esperar 4 anos em um fila de transplante, como muitas pacientes que estavam na espera comigo não aguentaram. Veja uma expectativa de vida de 2 anos, viraram 12 anos, pude terminar a faculdade e exercer a minha profissão e hoje estou economicamente ativa. Se isso não valhe a pena eu não sei o que vale então. E sei de muito relatos de pacientes que fazem uso de Riociguate e que tiveram uma melhora como eles dizem ""excepcional""! E é tão melhor quando não precisamos fazer isso judicialmente, veja o caso do iloprost, hoje não é mais necessário ingressar com ação para tomar este remédio, o que não acontecia em 2013."

Bosentan, sildenafil, e iloprost

"Melhora da doença mas disposição e melhores resultados dos exames"

Ambrisentana, sildenafil e diuréticos iloprost

"Utilizo sildenafil, bosentana e selexipag. No meu último ecocardiograma, não foi identificado hipertensão pulmonar. Minha pressão pulmonar era 118 e após combinação dos 3 medicamentos acima mencionados, minha pressão está 35 (de uma pessoa normal, sem a doença)."

Sildenafil, bosentana e selexipag

"Fiz a tromboendarterectomia Parei de usar oxigênio e ganhei qualidade de vida."

Tromboendarterectomia

Efeitos negativos e dificuldades do uso de outras tecnologias

Da mesma forma que pode existir efeitos positivos e facilidades, também podem existir efeitos negativos e dificuldades associados ao uso de outras tecnologias utilizadas no tratamento de pacientes com HPTEC, e isso parece evidente nas falas/opiniões das pessoas que contribuíram, no grupo de cunho "experiência ou opinião", relacionados, inclusive, com a maioria dos medicamentos anteriormente citados, com destaque para sildenafil, ambrisentana e bosentana, como evidenciado pelo nuvem de palavras apresentada na Figura 16.



Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.

Figura 16. Nuvem de palavras construída a partir das opiniões/falas dos participantes no grupo “experiência ou opinião” acerca da experiência com outras tecnologias e seus efeitos negativos e dificuldades.

Dores de cabeça, dores nas pernas e manchas na pele foram os principais efeitos negativos citados nas contribuições, embora muitos daqueles que contribuíram não relataram nenhuma dificuldade ou efeito negativo associado ao uso dos medicamentos citados.

Para corroborar com os núcleos de sentido que emergiram a partir da nuvem de palavras, algumas falas/opiniões são apresentadas abaixo.

“Utilizo sildenafil, bosentana e selexipag. Efeitos colaterais no início do tratamento, mas que amenizaram e alguns efeitos sumiram após alguns meses. Os efeitos são insignificantes quando comparado com a melhora na qualidade de vida que os medicamentos proporcionam.”

Sildenafil, bosentana e selexipag

“Anticoagulante Valfarina (Marevan) e atualmente faço uso do anticoagulante Xarelto Eventualmente tenho sangramentos nasais e manchas arroxeadas na pele quando não estou fazendo o controle, adequado do INR.”

Marevan e Xarelto

“Eu nunca tive reações a nenhum remédio que tomava. Só o iloprost no início do uso deixava minhas bochechas vermelhas. Mas depois passou.”

Bosentana, sildenafil e iloprost

“Dor de cabeça, rubor, roxos na pele”

Sildenafil , bosentana e ambrisentana

“Esses medicamentos são entregues pela Rio farmes e as vezes eles faltam na farmácia, isso faz com que meu organismo fique descompensado. É preciso haver regularidade na entrega.”

Sildenafil e Ambrisentana

“Sintomas adversos, muitos efeitos colaterais.”

Ambrisentana, sildenafil e iloprost

“Queimação e formigamento na caixa torácica e manchas vermelha e muitas varizes e vazos”

Sildenafil e ambrisentana

“Aumento na pressão arterial”

Sildenafil**Contribuições de cunho “experiência ou opinião” favoráveis a incorporação do riociguat feitas por pessoas jurídicas**

Todas as contribuições feitas por pessoas jurídicas nesse grupo foram contrárias a recomendação preliminar da Conitec e, portanto, favoráveis a incorporação do riociguat para o tratamento de paciente com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS.

A contribuição da representação da Associação Brasileira de Hipertensão Pulmonar – Abraf de Santa Catarina (Grupos, associações organização de pacientes) foi no sentido de reafirmar a necessidade de incorporação do riociguat, ressaltando que:

“... sou coordenadora das atividades da Abraf - Associação Brasileira de Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas no estado de SC. Tenho 2 grupos de apoio sendo eles em Joinville e Blumenau. Dou assistência a pacientes de mais de 25 cidades. Tenho acompanhado a luta dos pacientes para ter acesso a esse medicamento sendo ele o único que mostrou eficácia no mundo. ...Efeitos positivos: melhora do paciente. Efeitos negativos: O acesso ao medicamento e o alto custo. Não tem como o paciente arcar com uma despesa mensal de 30 mil reais na compra do medicamento. Riociguat é o único medicamento para pacientes desse grupo.”

Abraf - SC

Também para reafirmar a necessidade de incorporação do riociguate no SUS, o representante da instituição de ensino Hospital São Paulo / Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina - Unifesp destaca em seus argumentos, porém, sem apresentar as referências/fontes, que:

“O Hospital São Paulo é um centro de referência para o tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar. O Setor de Doenças da Circulação Pulmonar encontra-se estruturado desde 2006, sendo que acompanha uma coorte de aproximadamente 600 pacientes portadores de hipertensão pulmonar, confirmados por cateterismo cardíaco direito. Cento e quarenta e oito pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (23% da amostra total de pacientes com hipertensão pulmonar) foram avaliados no período de 2008 a 2021. Destes, 62 (42%) receberam indicação de tratamento farmacológico após discussão multidisciplinar (idade 49 ± 17 anos; 67% do sexo feminino)., A terapêutica instituída foi sildenafil (52%) ou riociguate (24%). Em 30% destes pacientes, foi adicionado inibidor do receptor de endotelina ao tratamento. Os demais pacientes (24%) não receberam tratamento farmacológico por contra-indicação, limitação social ou indisponibilidade de medicamentos à época., Salienta-se que 70% dos pacientes tratados com riociguate receberam a droga por não atingirem os alvos terapêuticos após tentativa de tratamento com sildenafil., , A taxa de sobrevida acumulada em 2, 4 e 8 anos, foram as seguintes:, , i) Pacientes SEM tratamento específico, porém com anticoagulação oral e oxigenoterapia quando indicado. , 2 anos: 57% (IC 95% 55-70), 4 anos: 50% (IC 95% 37-63), 8 anos: 40% (IC 95% 26-54), , ii) Pacientes com sildenafil associado a anticoagulação oral e oxigenoterapia quando indicado:, 2 anos: 97% (IC 95% 96-98), 4 anos: 75% (IC 95% 64-86), 8 anos: 15% (IC 95% 5-33), , iii) Pacientes com riociguate associado a anticoagulação oral e oxigenoterapia quando indicado:, 2 anos: 93% (IC 95% 92-94), 4 anos: 85% (IC 95% 75-95), 8 anos: 85% (IC 95% 75-85). Efeitos positivos: Vide resultados acima, resultados de sobrevida em 8 anos. Efeitos positivos: A taxa de sobrevida em 8 anos nos pacientes em tratamento com riociguate foi de 85% (IC 95% 75-85). Efeitos negativos: “Quinze pacientes receberam riociguate durante o período de 2008 a 2021, oito participaram do estudo clínico CHEST. , Os pacientes que recebem o riociguate por meio de processo administrativo da SES-SP (projeto piloto) realizaram a fase da titulação (2 meses) com medicações doadas pela indústria farmacêutica. É importante ressaltar que o centro de referencia deve ter acesso facilitado a diferentes doses do riociguate (0,5mg; 1mg; 1,5mg; 2,0 mg e 2,5mg) na fase da titulação que ocorre a cada 2 semanas. Sugerimos que o “pacote de titulação” seja fornecido pela indústria farmacêutica para sanar limitações de logística na distribuição de diferentes doses na fase da titulação., Os pacientes em uso de riociguate não apresentaram evento adverso grave, apenas dois pacientes necessitaram suspender a medicação por anemia atribuída a medicação. ”

Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina

Avaliação global das contribuições

No geral, os participantes da CP discordaram veementemente da recomendação preliminar da Conitec que não recomendou a incorporação do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC, apresentando argumentos e contrapondo-se, portanto, ao relatório apresentado pelo grupo avaliador e as considerações e recomendação do Plenário.

O volume de contribuições foi grande e os pacientes portadores de HPTEC e particularmente aqueles que já tiveram experiência com a tecnologia avaliada e com outras disponibilizadas pelo SUS tiveram a oportunidade de expressar e compartilhar as suas opiniões e a realidade cotidiana no convívio com a doença. Não ficou claro se todos os pacientes que contribuíram na Consulta Pública e se apresentaram como portadores de HPTEC eram inoperáveis ou se a doença havia persistido ou era recorrente após terem sido submetidos ao tratamento cirúrgico.

Da mesma forma, entidades representativas dos pacientes com HPTEC, instituições de saúde, gestores, indústria, associações médicas e demais interessados, todos também tiveram a oportunidade de expressar suas opiniões e assim fizeram.

Os participantes, sobretudo aqueles que se identificaram como pessoa física, opinaram com base em experiências de vida, quer seja na condição de paciente, responsável/cuidador, profissional de saúde ou interessado no tema. O demandante, assim como a indústria que fabrica o medicamento, e algumas instituições de saúde, associações de especialistas, secretarias de saúde e representantes dos portadores de HPTEC, além dos comentários feitos nos formulários, sugeriram leitura de documentos que foram anexados.

Quanto aos documentos anexados, alguns artigos científicos já publicados em periódicos científicos foram sugeridos e embora a maioria já tivesse sido contemplada no dossiê apresentado pelo demandante, um deles não constava do dossiê. O artigo (Yang et al, 2021) trouxe estimativas adicionais para os mesmos desfechos analisados no dossiê, porém incapazes de reduzir as incertezas quanto aos benefícios clínicos em termos de segurança e eficácia do medicamento, para a população de pacientes com HPTEC inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, que pudessem subsidiar uma nova deliberação e modificar a recomendação inicial.

O desejo de se ampliar as alternativas de tratamento medicamentoso no SUS com a incorporação de um medicamento com indicação em bula para especificamente tratar pacientes com HPTEC, e facilitar o acesso dos pacientes ao tratamento e reduzir os custos com demandas judiciais, parece claro nas contribuições que foram feitas.

Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas na CP sobre a possível incorporação do riociguate para o tratamento de paciente com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente em relação aos tratamentos disponíveis no SUS, evidenciaram de forma enfática, o desejo de que este medicamento, o único com indicação em bula para tratar os pacientes acometidos por essa doença, pudesse ser disponibilizado no SUS como mais uma opção terapêutica para esta população de pacientes.

Contudo, embora o demandante, o fabricante e as instituições de saúde que participaram da CP tenham apresentado algumas “novas” evidências em relação a segurança e a eficácia do medicamento e ratificado que os desfechos utilizados no estudo podem correlacionar-se com a sobrevida ou a qualidade de vida dos pacientes, por não acrescentarem nada de diferente do que já havia sido demonstrado no dossiê apresentado pelo demandante, além de não contribuírem para a discussão, não auxiliam na alteração da recomendação preliminar.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram, por unanimidade, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, recomendar a não incorporação do riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. Considerou-se as incertezas quanto aos benefícios do riociguate para a indicação proposta; a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu impacto orçamentário estimado, além da ausência de contribuição que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 704/2022.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 24, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.

Ref.: 25000.095481/2021-97, 0025685758.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

SANDRA DE CASTRO BARROS

REFERÊNCIAS

1. McLaughlin VV, Shah SJ, Souza Ro, Humbert M. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(18):1976-97.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Hemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
3. Brasil. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS. In: Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade, editor. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
4. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases.* 1975;17(4):259-70.
5. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
6. Hoeper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015;24(136):272-82.
7. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1605-13.
8. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):195-8.
9. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143).
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-81.
11. Delcroix M, Staehler G, Gall H, Grünig E, Held M, Halank M, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018;52(5).
12. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
13. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40(3):596-603.
14. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92-9.

15. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*.2007;93(9):1152-8.
16. Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis. *Medscape Education*2007 [Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/556058>].
17. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*.2011;364(4):351-60.
18. (WHO) WHO. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2006. Disponível em: <https://www.who.int/gard/en/>.
19. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
20. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*.2001;119(1):256-70.
21. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*.2012;126(3):349-56.
22. Chabot FS, Borgna M, Malvestio P, Polu J. Six-minute walking test is related to pulmonary hemodynamic data on exercise in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;202 (165):A37.
23. Beltrán-Gámez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. De la tromboembolia pulmonar aguda a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: implicaciones en la patobiología y fisiopatología. *Archivos de cardiología de México*. 2017;87(1):26-34.
24. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
25. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*.1982;81(2):151-8.
26. Romano SE. Revisão conceitual de Hipertensão Pulmonar. *Pulmão RJ*. 2010;19(1-2):33-9.
27. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*.2004;350(22):2257-64.
28. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Epidemiology and Risk Factors*. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
29. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Embolia Pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83.
30. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
31. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) 2020 Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
32. Teixeira RHdOB, Filho MT, Filho OdF, Jatene FB. Tromboendarterectomia na Hipertensão Pulmonar Tromboembólica. *Pulmão RJ*. 2015;24(2):61-6.
33. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):263-71.
34. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(3):702-10.
35. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119(3):818-23.

36. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hipertensão arterial pulmonar 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/HAP.pdf>.
37. Conole D, Scott LJ. Riociguat: first global approval. *Drugs*. 2013;73(17):1967-75.
38. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, Bischoff E, Feuerer A, Gerisch M, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *Chem Med Chem*. 2009;4(5):853-65.
39. Bayer S.A. Adempas (riociguat) [Bula de medicamento] 2019. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351736661201341/>.
40. Higgins J, Wells G. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2011.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Departamento de Ciência e Tecnologia. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
42. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New England journal of medicine*. 2013;369(4):319-29.
43. D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. *Journal of heart and lung transplantation*. 2015;34(3):348-55.
44. Preston I, Al-Naamani N, Torbicki A, Ghofrani HA, Hassoun P, Nikkho S, et al. Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance (PAC) in patients with CTEPH in the CHEST-1 study. *European respiratory journal (varpagings)*. 2015;46(no pagination).
45. Kim NH, D'Armini AM, Grimminger F, Grünig E, Hoeper MM, Jansa P, et al. Hemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(8):599-606.
46. Wang C, Jing ZC, Huang YG, Zhou DX, Liu ZH, Meier C. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. *Heart Asia*. 2016;8(1):74-82.
47. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomized, long-term extension trial. *The lancet Respiratory medicine*. 2016;4(5):372-80.
48. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *The European respiratory journal*. 2015;45(5):1293-302.
49. Minai OA, Bonner N, Mathai SC, Busse D, Brockmann B, Teal S, et al. Assessment of patient-reported health status in chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the chest-2 extension study. *Value in health*. 2015;18(7):A398-A9.
50. McLaughlin VV, Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):216.
51. Ghofrani H-A, Gall H, Grünig E, Klose H, Halank M, Langleben D, et al. Safety of Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Final Data Cut from the EXPERT Registry: American Thoracic Society; 2019. A6067-A p.
52. Simonneau G, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Hoeper M, Jansa P, Pittrow D, et al. Safety of Riociguat in Patients with Inoperable CTEPH and Persistent/Recurrent CTEPH: Data from the EXPERT Registry: American Thoracic Society; 2020. A6049-A p.

53. Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulmonary circulation*. 2020;10(3):2045894020938986.
54. Jansa P, Ambroz D, Kuchar J, Dytrych V, Lindner J, Linhart A. The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - results of a retrospective clinical registry. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2020.
55. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:163-8.
56. Darocha S, Banaszkiwicz M, Pietrasik A, Piłka M, Florczyk M, Wieteska M, et al. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. *Int J Cardiol*. 2018;269:283-8.
57. Yamamoto K, Tanabe N, Suda R, Sasaki A, Matsumura A, Ema R, et al. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Respiratory investigation*. 2017;55(4):270-5.
58. Gopalakrishna G, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(7):760-8.
59. Ashaye AO. Cost-effectiveness of riociguat and bosentan for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Boston University; 2017.
60. Tarazona JB, Leguizamón JL. Estudio de costo-efectividad en hipertensión arterial pulmonar Grupo 1: riociguat y sildenafil. *Revista Salud Bosque*. 2019;9(1).
61. Brasil. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
61. Brasil. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
62. IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060 2018 Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>.
63. Volschan A, Caramelli B, Gottschall CAM, Blacher C, Casagrande EL, Manente E. Diretriz de embolia pulmonar. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(Suppl 1):1-8.
64. Morbidade Hospitalar do SUS - Taxa mortalidade [Internet]. Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>.
65. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal*. 2017;49(2).
66. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;141(3):702-10.
67. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2015;24(136):272-82.
68. Interfarma. Doenças raras: A urgência do acesso à saúde 2018 Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>.
69. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *The journal of heart and lung transplantation*. 2017;36(9):957-67.
70. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: riociguat (Adempas — Bayer HealthCare). 2014.

71. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – riociguat (Adempas). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/riociguat-adempas-fullsubmission-100114/>. 2014.
72. Australian Government. Department of Health. The Pharmaceutical Benefits Scheme – Recommendations made by the PBAC 2016 [31 de outubro de 2018].
73. Haute Autorité de Santé. Rapport d'activité – 2014. Transparency Committee - Riociguat (Adempas) 2014 [31 de outubro de 2018].
74. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud GdM. QUINTA Actualización de la Edición 2016 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos 2017 [15 de maio de 2019].
75. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: ortellis.com/intelligence/home.do.
76. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
77. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
78. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
79. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em setembro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
80. Yang S, Yang Y, Zhang Y, Kuang T, Gong J, Li J, Li Y, Wang J, Guo X, Miao R. Haemodynamic effects of riociguat in CTEPH and PAH: a 10-year observational study. *ERJ Open Res.* 2021 Sep 6;7(3):00082-2021. doi: 10.1183/23120541.00082-2021.
81. Chen Y, Li F, Luo J, Chen J, Luo P, Li J. Comparative Efficacy and Safety of Targeted Therapies for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Can Respir J.* 2021 Sep 1;2021:1626971. doi: 10.1155/2021/1626971.

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

Estudo, Autor, ano	Delineamento	Intervenção	População	Principais resultados do desfecho primário	Conclusão
CHEST-1: Ghofrani <i>et al.</i> , 2013; D'Armini <i>et al.</i> , 2015; Preston <i>et al.</i> , 2015; Kim <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2016	ECR, fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de 16 semanas	Riociguate	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	DTC6 na semana 16: Riociguate: média + 39 m vs -6 m com placebo (LSMD: 46 m; IC 95%: 25 a 67; p < 0,001)	Riociguate melhorou significativamente a capacidade de exercício em pacientes com HPTEC
CHEST-2: Simonneau <i>et al.</i> , 2016; Simonneau <i>et al.</i> , 2015; Minai <i>et al.</i> , 2015	Estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto controlado por placebo	Riociguate	Pacientes que completaram o CHEST-1 sem EAs graves relacionados ao riociguate	Qualquer EA: 233 (98%); EA > 15%: nasofaringite 67 (28%) e edema 55 (23%). EAs relacionados ao tratamento: 114 (48%); EAs graves: 129 (54%) e Descontinuação por EAs: 14 (6%)	Riociguate pode ser usado em longo prazo em pacientes com HPTEC
McLaughlin <i>et al.</i> , 2017	Estudo de vigilância de longo prazo, fase 3b, aberto, não controlado e de braço único	Riociguate	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	Qualquer EA: 273 (91%); EAs relacionados ao tratamento: 178 (59%); EAs graves: 89 (30%); EAs graves relacionados ao tratamento: 19 (6%). Descontinuação por EAs: 14 (5%)	Riociguate foi bem tolerado em pacientes com HPTEC virgens de tratamento e previamente tratados com terapias direcionadas à hipertensão pulmonar
EXPERT: Ghofrani <i>et al.</i> , 2019; Simonneau <i>et al.</i> , 2020	Estudo de registro internacional, multicêntrico e prospectivo	Riociguate	Pacientes em tratamento com riociguate	Qualquer EA: 619 (65%); EAs graves: 369 (39%); Óbitos: 104 (11%)	Não foram identificados novos problemas de segurança
Tanabe <i>et al.</i> , 2020	Estudo de vigilância pós-comercialização, multicêntrico, prospectivo	Riociguate	Pacientes com HPTEC que receberam riociguate	Pacientes com EAs – 201; Hipotensão - 61 (5,9%); Cefaleia - 31 (3,0%); Mudança da linha de base até a última observação – média (DP): 39,9 (88,1); p < 0,001	Riociguate na prática clínica de pacientes japoneses com HPTEC demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos
Jansa <i>et al.</i> , 2020	Estudo observacional retrospectivo	Riociguate	Pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente que iniciaram terapia com riociguate por pelo menos 1 ano antes do início do estudo	Resultados em 12 meses: Mudança na DTC6, m: média 57,2 (19,1;95,2); p=0,006; Escala de dispneia de Borg: média -0,5 (-1,2; 0,2); p=0,177; Estado geral de saúde: média 12,6 (3,7;21,6); p=0,009	Riociguate melhorou a DTC6 e a qualidade de vida na prática clínica de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente
van Thor <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional retrospectivo	Riociguate	Pacientes com HPTEC inoperáveis e com hipertensão pulmonar residual, que iniciaram o tratamento com riociguate	Qualquer EA: 24 (67%); EAs graves de hipotensão: 6 (17%); EAs graves de dispneia grave: 1 (3%); Piora clínica: 7 (19%)	Riociguate é um tratamento em longo prazo eficaz para os pacientes com HPTEC residual e inoperável

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

