



Brasília, DF | Abril de 2024

## Relatório de Recomendação

---

### MEDICAMENTO

**Riociguate para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag**

2024 Ministério da Saúde.

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

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

### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

### **Elaboração do relatório**

**NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)**

Carlos Alberto da Silva Magliano

Marisa da Silva Santos

Iandy de Souza Mateus Tarricone

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do paciente**

**COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS**

Adriana Prates

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão**

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, 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 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado 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.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma 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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A demanda de incorporação 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 DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## TABELAS

<b>TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA HAP DA OMS.....</b>	<b>11</b>
<b>TABELA 2 PREÇOS DOS COMPRIMIDOS NO CENÁRIO BASE DO MODELO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DO DEMANDANTE .....</b>	<b>18</b>
<b>TABELA 3 PREÇOS DOS COMPRIMIDOS NO CENÁRIO CONSERVADOR (MENOR PREÇO BPS) DO MODELO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO DO DEMANDANTE.....</b>	<b>19</b>
<b>TABELA 4 ESTIMATIVA POPULACIONAL DO DEMANDANTE PARA TERAPIA DUPLA E TRIPLA NOS CENÁRIOS REFERÊNCIA (SEM RIOCIGUATE) E ALTERNATIVO COM RIOCIGUATE).....</b>	<b>20</b>
<b>TABELA 5 ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO DEMANDANTE PARA TERAPIA DUPLA E TRIPLA NOS CENÁRIOS REFERÊNCIA (SEM RIOCIGUATE) E ALTERNATIVO (COM RIOCIGUATE) .....</b>	<b>21</b>

## QUADROS

<b>QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>12</b>
<b>QUADRO 2. ACRÔNIMO PICOS PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....</b>	<b>13</b>
<b>QUADRO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA APRESENTADA PELO DEMANDANTE. .....</b>	<b>14</b>
<b>QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....</b>	<b>17</b>

## FIGURAS

<b>FIGURA 1 GRÁFICO DE TORNADO DO CENÁRIO BASE DO DEMANDANTE, COMPARAÇÃO ENTRE TERAPIA DUPLA (RIOCIGUATE + ERA) VERSUS TRIPLA (PDES1 + ERA + SELEXIPAGUE).....</b>	<b>20</b>
--	-----------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## SUMÁRIO

<b>MARCO LEGAL .....</b>	<b>3</b>
<b>AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....</b>	<b>4</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CONFLITOS DE INTERESSE.....</b>	<b>7</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>8</b>
<b>4. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
4.1    ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	10
4.2    DIAGNÓSTICO .....	10
4.3    ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO .....	10
4.4    CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA HIPERTENSÃO PULMONAR .....	11
4.5    TRATAMENTO MEDICAMENTOSO ESPECÍFICO DA HAP .....	11
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
5.1    PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO .....	13
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....</b>	<b>13</b>
6.1    MÉTODO APRESENTADO PELO DEMANDANTE .....	13
6.2    MÉTODO APRESENTADO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	14
6.2.1    ANÁLISE CRÍTICA .....	14
6.3    DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	14
6.4    AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS .....	17
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>	<b>17</b>
7.1    AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	17
7.1.1 <i>Avaliação do modelo do demandante</i> .....	17
7.2    ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	20
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....</b>	<b>21</b>
<b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>22</b>
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>25</b>
<b>11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....</b>	<b>25</b>
<b>12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....</b>	<b>27</b>
<b>13. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica da incorporação de Riociguate (Adempas®) para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag, demandada pela empresa Bayer S.A. A elaboração deste relatório é resultado da parceria entre a Secretaria-Executiva da Conitec e o Instituto Nacional de Cardiologia, e teve como objetivo avaliar a incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** riociguato (Adempas®).

**Indicação:** tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague.

**Demandante:** Bayer S.A.

**Introdução:** Hipertensão pulmonar (HP) é definida pela presença de uma pressão arterial pulmonar média (PAPm) em repouso  $\geq 25$  mmHg. O Grupo 1 da HP é o mais bem caracterizado dos cinco grupos, engloba uma variedade de distúrbios, incluindo pacientes com HP idiopática, HP hereditária, HP induzida por medicamentos ou associada a distúrbios sistêmicos de colágeno, doenças cardíacas congênitas, doença hepática, esquistossomose ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). Doença rara, estima-se mundialmente uma prevalência de aproximadamente 15 casos/1.000.000 indivíduos, com uma incidência anual de 2 a 5 casos/1.000.000 adultos (1,2). Doença grave, com sobrevida mediana de 2,8 anos, possui tratamento no SUS estabelecido em PCDT, que inclui além de bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafile; antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) – ambrisentana e bosentana; prostanoïdes – iloprost e selexipague. Pacientes que mantém um risco intermediário ou alto apesar de terapia dupla com ERA e PDE5i devem associar ao tratamento preferencialmente selexipague, tendo o iloprost como alternativa. Riociguato é um estimulador de guanilato ciclase solúvel (sGC) administrado por via oral que não está incorporado no PCDT para o tratamento da HP grupo 1, apesar de aprovado em bula para esta indicação.

**Pergunta:** A terapia dupla (riociguato + ERA) é eficaz e segura no tratamento de pacientes com HAP do grupo 1 que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i + ERA em comparação à terapia tripla (PDE5i + ERA + selexipague)?

**Evidências clínicas:** O demandante localizou apenas evidências que suportam a eficácia e segurança da substituição do PDE5i pelo riociguato, em monoterapia ou em combinação com ERA. Não há evidência para a proposta, terapia dupla (riociguato + ERA) *versus* tripla (ERA + PDE5i + selexipague).

**Avaliação econômica:** O demandante conduziu uma avaliação de custo-minimização com base na ausência de comprovação de superioridade entre as opções de tratamento. A economia de recursos seria entre R\$ 113,15 (cenário considerando menor preço BPS) a R\$ 11.092,35 (cenário preços SIGTAP) a favor da terapia dupla (riociguato + ERA) por paciente-ano. Porém, ao considerar o uso de iloprost ao invés de selexipague na composição da terapia tripla, haveria um incremento de R\$ 26.685,15 por paciente-ano.

**Análise de impacto orçamentário:** Para a estimativa do impacto orçamentário foram combinados dados epidemiológicos com demanda aferida (pacientes tratados com bosentana, ambrisentana, sildenafile e iloprost no SUS), valores projetados (tendência linear) para 2025, onde haveria 5.958 pacientes, sendo então considerados um percentual (75%)(3) de falha à terapia dupla e um percentual (24,8%) de elegíveis à terapia combinada tripla(4). Para o cenário alternativo, com a incorporação do riociguato, o *market share* da terapia dupla foi estimado entre 15% até 42% ao longo de cinco anos. Estimou-se, com base no cenário de preços SIGTAP e com 100% dos pacientes em terapia tripla fazendo uso do selexipague, uma economia de cerca de 18 milhões de reais em cinco anos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Experiências internacionais:** Foram pesquisadas diversas agências de avaliação de tecnologias em saúde e outros institutos, mas não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação do riociguate *versus* selexipague.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas 07 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pessoas adultas com hipertensão arterial pulmonar HAP I, que atenda às características desta demanda. Uma em fase 3 e em pré-registro na EMA e FDA: sotatercepte. Duas em fase 3 de desenvolvimento seralutinibe e ralinepag. Todas estas 3 envolveram centros de pesquisa no Brasil. E quatro em fase 2 de desenvolvimento: imatinibe, KER-012, LTP001 e MK-5475.

**Considerações finais:** Os estudos RESPITE e REPLACE apresentam evidências de que pacientes com HAP em uso de PDE5i com resposta insuficiente podem se beneficiar da substituição do tratamento pelo riociguate. Não há evidências sobre a comparação entre a terapia dupla (riociguate + ERA) *versus* tripla (selexipague + PDE5i + ERA). O demandante apresentou comparações indiretas que consideraram populações diferentes e análises de subgrupos sem poder estatístico, concluindo que, por não haver diferença estatística, as opções dupla e tripla teriam igual eficácia. Tal conclusão é inadequada, não há dados que corroborem para superioridade ou equivalência de eficácia entre as opções. Não foram localizadas evidências de comparação de riociguate *versus* selexipague com qualquer combinação de medicamentos. O parecerista considera relevante o risco de que se incorporado o riociguate, que este seja utilizado em monoterapia, em substituição ao PDE5i, e que o demandante não apresentou análises econômicas para esta comparação. Pela falta de evidência atual, um modelo que compare a terapia dupla *versus* a tripla terá limitações importantes, pois faltam dados de eficácia. Em uma análise de custo-minimização, observa-se economia de recursos a favor da terapia dupla, exceto se a terapia tripla for composta de iloprost, ao invés de selexipague.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 50/2023 esteve aberta entre 29/12/2023 e 21/01/2024, recebendo 16 inscrições. A participante relatou que, em 2021, apresentou sintomas como cansaço, falta de ar, desmaios e edemas, os quais foram se agravando. Consultou diferentes especialistas e teve repetidos episódios de internamento até que recebeu o diagnóstico de HAP primária idiopática veno-oclusiva. Iniciou o tratamento com sildenafil e ambrisentana. Posteriormente, foi acrescentado iloprost ao esquema, retirado após poucos meses de uso em virtude dos eventos adversos. Em janeiro de 2023, iniciou o uso do riociguate, em substituição à sildenafil, pois a terapia estava dando pouco resultado. Considerou que, com a utilização do riociguate, houve melhora do seu estado de saúde e da qualidade de vida, conseguindo respirar sem suporte de oxigênio, assim como realizar atividades cotidianas. Atualmente, utiliza um esquema composto por ambrisentana, riociguate e selexipague.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 128ª Reunião ordinária, realizada em 10 de abril de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguate associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague. Para essa recomendação, a Conitec considerou principalmente a escassez de dados sobre a eficácia e segurança comparativa dos tratamentos, cujas evidências restringem-se ao uso dos tratamentos em monoterapia ou em terapia dupla para cerca de 70% da amostra. Ainda, a Comissão ponderou que as análises apresentadas estavam baseadas em desfechos secundários e análises de subgrupos, o que gerou um intervalo de credibilidade amplo, inadequadamente utilizado para afirmar igualdade de eficácia. Considerou ainda questionável o modelo de custo-minimização e a economia de recursos apresentada, pois apesar do selexipague ser a opção de preferência quando necessária a terapia tripla, o uso de iloprost em terapia tripla associado ao ERA e PDE5i também é indicado no PCDT e seria uma opção de menor custo que a terapia dupla de riociguate com ERA.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Existem cinco grupos diferentes de HP definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e cada grupo apresenta características e necessidades de manejo específicas(5): 1) Hipertensão arterial pulmonar (HAP); 2) Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda; 3) Hipertensão pulmonar devido à doença pulmonar ou hipoxia; 4) Hipertensão pulmonar devido à obstrução de artérias pulmonares (Hipertensão Pulmonar tromboembólica crônica – HPTEC) e 5) Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou não claros(6).

A HAP (Grupo 1) pode ser causada pela associação com outras doenças de base, uso de drogas ou toxinas, fatores genéticos ou mesmo pode não ter uma causa definida(7). A forma mais comum é a idiopática, seguida pela HAP associada com doença do tecido conjuntivo.

A HAP (Grupo 1) é uma doença grave, com sobrevida mediana de 2,8 anos, caracterizada por disfunção endotelial e remodelamento das artérias pulmonares(3). Os sintomas incluem dispneia progressiva, fadiga crônica, edema de membros inferiores, ascite, estase jugular, cianose e síncope(8–10).

Doença rara, estima-se mundialmente uma prevalência mundial de aproximadamente 15 casos/1.000.000 indivíduos, com uma incidência anual de 2 a 5 casos/1.000.000 adultos(1,2). Na América Latina, um estudo de 2018 demonstrou que a média de idade dos pacientes estava entre 34 e 51 anos, com uma predominância de casos no sexo feminino (60% a 86%) e maior prevalência de casos de HAP idiopática. Além disso, foi reportado que, em grande parte dos casos, o diagnóstico foi realizado já em estágios mais avançados da doença(11).

### 4.2 Diagnóstico

O diagnóstico é complexo e requer uma extensa avaliação clínica, laboratorial e radiológica. Uma avaliação cuidadosa da história médica, condição física, ecocardiograma e parâmetros hemodinâmicos são essenciais. Em caso de suspeita de HAP ou HPTEC, há a necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito. A confirmação será baseada em achados hemodinâmicos: pressão arterial pulmonar média  $> 20$  mmHg em repouso, pressão de oclusão da artéria pulmonar  $< 15$  mmHg e resistência vascular pulmonar  $> 2$  unidades de Wood(6).

### 4.3 Estratificação de risco

De acordo com PCDT do Ministério da Saúde, uma vez confirmado o diagnóstico e antes do início do tratamento específico, o paciente deve ter sua gravidade avaliada(6). A estratificação de risco é validada para avaliar o risco de mortalidade para pacientes do grupo 1. Preconiza-se que o paciente seja avaliado e seu risco estratificado a cada 3 a 6 meses, através da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). O risco baixo (mortalidade anual  $< 5\%$ ) é definido pelo TC6M  $> 440$  metros; risco

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

intermediário (mortalidade anual 5-10%) com TC6M de 165 a 440 metros e alto risco (mortalidade anual > 10%), TC6M < 165 metros. Avaliação hemodinâmica é mandatória no alto risco, caracterizando-se por pressão em átrio direito > 14 mmHg e saturação venosa central < 60%.

#### 4.4 Classificação funcional da hipertensão pulmonar

Em todas as consultas, deve ser também avaliada a classe funcional do paciente, conforme classificação da NYHA/OMS (Tabela 1)(6).

**Tabela 1.** Classificação funcional da HAP da OMS

Classe	Características clínicas
I	Pacientes com HAP sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
II	Pacientes com HAP com discreta limitação das atividades físicas. Pacientes confortáveis no repouso, mas as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
III	Pacientes com HAP com relevante limitação das atividades físicas. Pacientes confortáveis no repouso, mas esforços menores que as atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.
IV	Pacientes com HAP com incapacidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes no repouso e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

Fonte: PCDT de hipertensão pulmonar. HAP: hipertensão arterial pulmonar.

#### 4.5 Tratamento medicamentoso específico da HAP

São três as vias fisiopatológicas alvo dos medicamentos atualmente disponíveis, além dos bloqueadores de canais de cálcio (BCC): a via do óxido nítrico, a via da endotelina-1 e a via da prostaciclina. As classes terapêuticas e os medicamentos preconizados no PCDT do MS são:

- I. BCC – nifedipino e anlodipino;
- II. inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5i) – sildenafil;
- III. antagonistas de receptor da endotelina 1 (ERA) – ambrisentana e bosentana;
- IV. prostanoide – iloprost.

O algoritmo preconizado no PCDT para o tratamento medicamentoso da HAP tem o objetivo de atingir parâmetros de baixo risco. Pacientes que mantêm um risco intermediário devem fazer terapia dupla com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

ERA + PDE5i, pacientes em terapia dupla que mantêm risco intermediário ou pacientes de alto risco devem associar selexipague ou iloprost (terapia tripla).

O demandante solicita a incorporação do riociguato para pacientes com HAP que não alcançaram parâmetros de baixo risco com terapia dupla, sugerindo a associação de riociguato com ERA *versus* terapia tripla, especificamente ERA + PDE5i + selexipague, conforme orientação do PCDT: “Em pacientes que não atingirem baixo risco com terapia combinada dupla, é aconselhado o uso de terapia tripla, utilizando sildenafile associado a ERA (bosentana ou ambrisentana) e, preferencialmente, selexipague.”

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

No Quadro 1 é apresentada a ficha técnica da tecnologia.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	Medicamento.
<b>Princípio ativo</b>	Riociguato.
<b>Nome comercial</b>	Adempas®.
<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg em embalagem de 42 comprimidos.
<b>Detentor do registro</b>	Bayer S.A.
<b>Fabricante</b>	Bayer AG (Leverkusen – Alemanha).
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS) e de pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) (Grupo 4 da OMS) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.
<b>Indicação proposta</b>	Pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague + PDE5i + ERA.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Oral, a dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos três vezes ao dia, cerca de 6 a 8 horas, com ou sem alimentos. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja $\geq$ 95 mmHg. Se a pressão arterial sistólica cair abaixo de 95 mmHg a dose deve ser mantida, desde que o paciente não apresente quaisquer sinais ou sintomas de hipotensão. Se, a qualquer momento, durante a fase de titulação, a pressão arterial sistólica diminuir abaixo de 95 mmHg, e o paciente mostrar sinais ou sintomas de hipotensão, a dose atual deve ser reduzida em 0,5 mg, três vezes ao dia.
<b>Patente</b>	Patente número PI0309855-9.

Fonte: Bula Anvisa e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>.

### Contraindicações:

Riociguato é contraindicado durante a gravidez. A coadministração de riociguato com nitratos de ou doadores de óxido nítrico (como amil nítrico) em qualquer forma é contraindicada. Além disso, administração combinada com medicamentos da classe inibidores da fosfodiesterase 5 e outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel é contraindicada. Pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas não devem utilizar riociguato.

### Advertências e Precauções:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em > 10% dos pacientes em tratamento com Adempas® (riociguato) (até 2,5 mg, três vezes ao dia) foram cefaleia, tontura, dispepsia, edema periférico, náusea, diarreia e vômito.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

De acordo com o demandante, “o preço proposto para a incorporação de riociguato é de R\$ 90,47 por comprimido (considerando incidência de ICMS 18% e 12% de PIS/COFINS). A proposta de preço de riociguato considera um desconto de 63,16% sob o Preço Fábrica 18%. Importante ressaltar que o riociguato não está atualmente incluído em convênios de ICMS e possui incidência de PIS/COFINS (lista negativa)”. O preço proposto é igual para todas as concentrações. Em relação ao preço PMVG 18% (R\$ 192,70), o desconto é de 53,1% e em relação ao menor preço no BPS (R\$ 169,68) o desconto é de 46,7%.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante, a empresa Bayer S.A., sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário do riociguato no tratamento pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag + PDE5i + ERA visando avaliar sua incorporação no SUS.

### 6.1 Método apresentado pelo demandante

O demandante apresentou uma pergunta de acordo com o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado na Quadro 2.

**Quadro 2.** Acrônimo PICOS para pergunta de pesquisa elaborado pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes com hipertensão arterial pulmonar que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidores da fosfodiesterase-5 e antagonistas do receptor de endotelina.
<b>Intervenção</b>	Riociguato.
<b>Comparador</b>	Qualquer tratamento ativo ou placebo.
<b>Desfechos</b>	Alteração no TC6M, alteração da CF-OMS, alteração no NT-proBNP e piora clínica.
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs.

Piora clínica é definida como: morte; septostomia atrial; transplante pulmonar; hospitalização não planejada relacionada à HAP; início de novo tratamento para HAP (ERA, prostaciclina inalado ou oral) ou modificação de tratamento preexistente, início de prostaciclina intravenosa ou subcutânea; diminuição persistente de >15% desde o linha de base ou >30% desde a última medição na TC6M; piora persistente da CF-OMS; ou aparecimento ou agravamento de sinais/sintomas de insuficiência cardíaca direita que não responde à terapia diurética oral otimizada. TC6M: Teste de caminhada de 6 minutos; CF da OMS: Classe funcional da OMS; NT-proBNP: fragmento N-Terminal do peptídeo natriurético tipo B.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Pergunta de pesquisa:** “O uso de riociguato é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com HAP que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i + ERA?”

O demandante realizou buscas eletrônicas no dia 20/09/2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Adicionalmente, buscas manuais foram realizadas em todas as referências dos estudos incluídos com o intuito de capturar publicações que avaliaram o uso do riociguato. As pesquisas incluíram estudos publicados até setembro de 2023 (Quadro 5).

**Quadro 3.** Estratégias de busca bibliográfica apresentada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	((("riociguat"[Supplementary Concept]) OR ("riociguat"[Text Word])) OR ("BAY 63-2521"[Text Word])) OR ("Adempas"[Text Word])) AND (((("Pulmonary Arterial Hypertension"[MeSH Terms]) OR ("Pulmonary Arterial Hypertension"[Text Word])) OR ("Arterial Hypertension, Pulmonary"[Text Word])) OR ("Hypertension, Pulmonary Arterial"[Text Word]))	253
EMBASE	('riociguat':ti,ab,kw OR 'adempas':ti,ab,kw OR 'bay 63-2521':ti,ab,kw) AND ('pulmonary arterial hypertension':ti,ab,kw OR 'arterial hypertension, pulmonary':ti,ab,kw OR 'hypertension, 49 azard 49 r arterial':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	436
Cochrane	#1 "Pulmonary Arterial Hypertension" 1763 #2 "Arterial Hypertension, Pulmonary" 21 #3 "Hypertension, Pulmonary Arterial" 26 #4 #1 OR #2 OR #3 1772 #5 "Riociguat" 253 #6 "Adempas" 14 #7 "BAY 63-2521" 26 #8 #5 OR #6 OR #7 254 #9 #4 AND #8 10	104
Lilacs	("Pulmonary Arterial Hypertension" OR "Hipertensão arterial pulmonar" OR "Hipertensión arterial pulmonar") AND ("riociguat" OR "adempas" OR "BAY 63-2521") AND ( db: ("LILACS"))	5

Um total de 798 resultados foram obtidos e, após exclusão e seleção, 37 publicações foram para a fase de leitura completa, três estudos foram selecionados: uma delas referente ao ensaio clínico REPLACE (fase IV), uma revisão sistemática com metanálise e um estudo de comparação indireta.

## 6.2 Método apresentado pela Secretaria-Executiva da Conitec

### 6.2.1 Análise crítica

As perguntas de pesquisa e buscas elaboradas pelo demandante foram consideradas adequadas, considerando a realização de uma busca ampla, porém, a pergunta de pesquisa que pretende responder neste dossiê seria: A terapia dupla (riociguato + ERA) é eficaz e segura no tratamento de pacientes com HAP do grupo 1 que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i + ERA em comparação à terapia tripla (PDE5i + ERA + selexipaguet)?

## 6.3 Descrição dos estudos selecionados

### REPLACE(3)

Publicado em 2021, o estudo REPLACE (NCT02891850) é um ensaio clínico randomizado, prospectivo, aberto (avaliadores cegos), controlado por placebo e multicêntrico. Foram incluídos 226 pacientes com HAP de várias etiologias que apresentavam risco intermediário de mortalidade em um ano, e que não

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

conseguiram alcançar os objetivos do tratamento com PDE5i em monoterapia ou em combinação com ERA. Os pacientes que no momento da randomização estavam em uso de terapia combinada dupla permaneceram em uso do ERA previamente utilizado e fizeram a troca do PDE5i para riociguato.

O desfecho primário do estudo foi de melhora clínica, com os pacientes atingindo pelo menos dois dos seguintes critérios: aumento do TC6M em 10% ou 30 metros ou mais da linha de base em relação a semana 24, mudança para CF-OMS I ou II, ou redução da concentração de NT-proBNP de ao menos 30% da linha de base até a semana 24, na ausência de piora clínica. Piora clínica foi definida como morte por qualquer causa, hospitalização por piora da HAP ou progressão da doença.

Ao final de 24 semanas, 45 (41%) dos 111 pacientes do grupo riociguato e 23 (20%) dos 113 participantes do grupo PDE5i atingiram o desfecho primário composto de melhora clínica e na ausência de piora clínica (OR 2,78; IC 95% 1,53 – 5,06; P = 0,0007). Ao longo do tempo de acompanhamento, um (1%) paciente do grupo riociguato e 10 (9%) pacientes do grupo PDE5i apresentaram piora clínica. Além disso, três indivíduos morreram durante o estudo e todos estavam alocados no grupo PDE5i. Os resultados da análise de segurança indicaram que os eventos adversos foram reportados em proporção similar entre participantes alocados no grupo riociguato (79 [71%] dos pacientes) e no grupo PDE5i (75 [66%] dos pacientes). Em geral, os eventos adversos mais comumente relatados foram hipotensão (15 [14%]), dor de cabeça (14 [13%]) e dispneia (10 [9%]) no grupo riociguato. No grupo PDE5i, foram relatados principalmente dor de cabeça (oito [7%]), tosse (sete [6%]) e infecção do trato respiratório superior (sete [6%]).

### **Limitações do REPLACE(3)**

Algumas limitações dessa referência para a indicação proposta tornam a certeza da evidência muito baixa:

- I. O estudo é aberto, e alguns desfechos, como a classe funcional possuem característica de subjetividade (redução da certeza da evidência por risco de viés para desfechos subjetivos).
- II. Enquanto o objetivo é a comparação da terapia dupla *versus* tripla, um percentual significativo dos pacientes fez monoterapia, 29% no grupo riociguato e 28% no grupo PDE5i e um percentual mínimo (4,4%) recebeu terapia tripla com selexipag (redução da certeza da evidência por análise indireta).
- III. Percentual significativo dos pacientes fizeram uso de tadalafil, não disponível no SUS, 30% no grupo riociguato e 29% no grupo PDE5i (redução da certeza da evidência por análise indireta).

### **Conclusão sobre o REPLACE(3)**

De forma geral, os resultados reforçam que a troca de um PDE5i para riociguato seria capaz de proporcionar desfechos clínicos superiores, com toxicidade semelhante aos PDE5i, mas conclusões sobre a terapia dupla *versus* terapia tripla não podem ser realizadas.

### **Liu et al. 2023(12)**

Revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia e a segurança do riociguato quando utilizado em substituição a PDE5i para pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Não identificou estudos de terapia dupla *versus* tripla. Dentre os principais resultados, a metanálise de sete estudos mostrou que comparado aos PDE5i, riociguato melhorou o TC6M em uma média de 26,45 metros (IC 95%: 9,70– 43,2, p

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

= 0,002). Para o desfecho de CF-OMS, com inclusão de 7 estudos, a análise mostrou que a CF-OMS diminuiu depois que os PDE5i foram substituídos por riociguato (OR = 0,11, IC 95%: 0,08–0,16).

### **Limitações do Liu et al. 2023(12)**

Entre os 10 estudos incluídos, houve apenas um ensaio clínico randomizado. A amostra pequena e um grande número de estudos retrospectivos limitam a representatividade geral do estudo. Além disso, alguns estudos incluídos foram desenhados para avaliar a segurança, o que pode ter afetado os resultados encontrados. Os estudos não delimitaram com detalhes a terapia de base. A utilização de PDE5i prévia (tadalafila, sildenafil ou outros) nos estudos incluídos poderia ter sido realizada como monoterapia ou em combinação com outras classes de medicamentos.

### **Conclusão sobre Liu et al. 2023(12)**

O estudo sugere que o riociguato em substituição aos PDE5i tem boa eficácia clínica para pacientes com HAP, com melhora em parâmetros funcionais como TC6M, PAPm, RVP, IC e CF. Importantes limitações sobre o desenho dos estudos e uso de monoterapia limitam qualquer conclusão sobre terapia dupla *versus* tripla.

### **Ornstová et al. (2022) (13)**

Estudo de comparação indireta (Bucher), utilizando um comparador em comum (placebo + terapia padrão) para avaliar a eficácia relativa entre riociguato (com adição de ERA) e selexipague (em associação ou não com ERA e/ou PDE5i). Realizada com base em apenas dois estudos clínicos: GRIPHON (selexipague *versus* placebo por 26 semanas) e REPLACE (riociguato *versus* PDE5i por 24 semanas) e dois desfechos clínicos (mensurados de forma semelhante nos estudos incluídos): piora da CF-OMS e TC6M. A comparação do efeito relativo entre os tratamentos foi realizada com base na chance de não melhora (ou seja, estabilização ou progressão) da CF-OMS III. Já a diferença entre os efeitos absolutos utilizou o desfecho TC6M, sendo calculada com base nas alterações médias entre os braços tratamento e controle dos estudos incluídos. Nessa comparação dos efeitos relativos dos tratamentos, a razão de chance (*odds ratios*) de piora ou não melhora de CF-OMS III foi de 0,761 (IC 95% 0,372-1,558; P = 0,455).

### **Limitações do Ornstová et al 2022(13)**

- I. No estudo GRIPHON, apenas 32,5% dos pacientes fizeram terapia tripla e apenas 51% estavam em classe funcional III.
- II. Os dois ensaios não utilizaram o mesmo desfecho primário, para a comparação indireta, tiveram que considerar desfechos secundários (piora da classe funcional e TC6M) dos estudos e análise de subgrupo de pacientes com classe funcional III do estudo GRIPHON para os quais os ensaios não tiveram poder estatístico.
- III. As populações dos estudos eram diferentes quanto a proporção de CF-OMS e frequência de tratamento prévio com ERA + PDE5i (71% dos pacientes do estudo REPLACE estavam em terapia combinada dupla de ERA + PDE5i *versus* aproximadamente 30% do estudo GRIPHON).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## Conclusão sobre Ornstová et al 2022(13)

O estudo não teve poder estatístico para demonstrar superioridade do riociguate, com base em análises de subgrupos de apenas dois ensaios. Devido às diferenças observadas nas populações dos estudos e o pequeno percentual de uso de terapia tripla *versus* dupla, qualquer conclusão sobre terapia dupla *versus* tripla seria muito limitada.

## CONCLUSÃO DO DEMANDANTE

“Dessa forma, uma vez que a eficácia do riociguate e do selexipague foi demonstrada como semelhante nas populações de pacientes, as características mistas dos pacientes não foram consideradas uma fonte substancial de viés e a eficácia dos tratamentos na população-alvo foi considerada comparável, o estudo conclui que até o momento, todas as evidências clínicas disponíveis sugeriram um efeito semelhante para ambas as terapias de riociguate + ERA em relação a selexipague + ERA + PDE5i, com estimativas pontuais favorecendo numericamente a utilização da terapia com riociguate tanto no relativo e efeito absoluto”.

## CONCLUSÃO DO PARECERISTA

As evidências não permitem conclusões sobre a eficácia relativa entre as terapias propostas nesse dossiê. A utilização do modelo de custo-minimização é questionável, pois não é possível afirmar eficácia semelhante entre a terapia dupla com riociguate e a tripla com selexipague.

### 6.4 Avaliação do risco de viés

O demandante optou por analisar pelo GRADE o ensaio REPLACE, considerando alta certeza de evidência para todos os desfechos avaliados. Desconsiderou o risco de viés pelo estudo ser aberto e a análise indireta pelo comparador do estudo (PDE5i em monoterapia ou em combinação com ERA) ser diferente daquele avaliado nessa demanda (PDE5i + ERA + Selexipague), além de que entre o grupo PDE5i foi permitido o uso de tadalafila, não disponível no SUS. O parecerista considera que não foi encontrada evidência sobre a terapia dupla (riociguate + ERA) *versus* tripla (PDE5i + ERA + selexipague).

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação Econômica

#### 7.1.1 Avaliação do modelo do demandante

O demandante realizou uma análise de custo-minimização. O Quadro 4 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante.

**Quadro 4.** Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetros	Especificação	Comentários
Tipo de Estudo	Análise de custo-minimização.	Parcialmente adequado pela limitada certeza da evidência de eficácia comparativa entre as opções.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Parâmetros	Especificação	Comentários
<b>Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção versus comparador)</b>	Terapia dupla (ERA + riociguato) versus tripla (ERA + PDE5i + selexipague).	Adequado à proposta de incorporação, pois a terapia tripla consta como opção de tratamento no PCDT de HAP e o riociguato comprovou ser eficaz e seguro em substituição ao PDE5i.
<b>População em estudo e subgrupos</b>	População com hipertensão pulmonar tipo I, classe funcional III da OMS, em risco intermediário ou alto, apesar de terapia dupla com ERA e PDE5i.	Adequado à proposta de incorporação, pois a terapia tripla consta como opção de tratamento no PCDT de HAP e o riociguato comprovou ser eficaz e seguro em substituição ao PDE5i.
<b>Desfechos de saúde utilizados</b>	Piora da CF-OMS e TC6M.	Parcialmente adequado, limitados, escolhidos por serem os únicos desfechos plausíveis de análise de acordo com os estudos utilizados na comparação indireta, o desfecho ideal deveria avaliar mortalidade.
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano.	Adequado à proposta de incorporação, pois entende-se que esse seja um horizonte capaz de capturar a diferença nos custos entre as opções.
<b>Taxa de desconto</b>	Não aplicada.	Adequado pelo curto horizonte temporal.
<b>Perspectiva da análise</b>	Perspectiva do SUS.	Adequada.
<b>Medidas da efetividade</b>	Não se aplica ao modelo de custo-minimização.	Adequado em relação ao modelo escolhido.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Os custos foram apresentados em múltiplos cenários, de acordo com os custos SIGTAP, BPS e preços ofertados, com e sem impostos.	Adequado.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$)	Adequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	Terapia tripla incluiria selexipague e não iloprostato. Os pacientes manteriam os regimes de tratamento durante todo o tempo da análise.	Parcialmente adequado. Adequado pela proposta, mas ignorar a existência de terapias mais baratas e recomendadas no dossiê enviesam o resultado econômico a favor do riociguato.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística.	Adequada, considerado que uma análise probabilística não seria adequada, pois variar aleatoriamente o preço proposto e preços SIGTAP/BPS seria desnecessário.

No cenário base, o demandante utilizou para estimar o custo anual das intervenções o preço SIGTAP da ERA, média ponderada do BPS para o PDE5i e os preços propostos pelas fabricantes para o selexipague e riociguato (tabela 2).

**Tabela 2.** Preços dos comprimidos no cenário base do modelo de custo-minimização do demandante

Medicamento	Fonte de preço utilizada	Preço do comprimido
Riociguato	Preço proposto pela empresa (com ICMS 18%)	R\$ 90,47
Ambrisentana	Valor SIGTAP	R\$ 25,72
Bosentana	Valor SIGTAP	R\$ 8,83
Sildenafil	Média ponderada (BPS/SIASG)	R\$ 11,80

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Para estimativa dos custos, o demandante calculou a quantidade de comprimidos necessários de acordo com a dose recomendada em bula dos medicamentos, multiplicando esta quantidade pelo preço do comprimido. Tanto o selexipague quanto o riociguate tem ajustes de doses, mas o número de comprimidos não varia, e os custos das diferentes dosagens é igual. Para a terapia dupla, considerou o custo do riociguate (R\$ 99.064,65 anuais) e o custo da ERA de forma ponderada entre ambrisentana e bosentana. Como o custo do ERA está nos dois braços, tal custo é irrelevante. No cenário base, o custo incremental foi negativo (economia de recursos) equivalente a - R\$ 11.092,35 anuais por paciente.

Realizada uma análise conservadora com base no menor preço BPS das tecnologias (tabela 3). O custo anual do selexipague foi estimado em R\$ 90.965,30 e da sildenafila R\$ 8.212,50, totalizando R\$ 99.177,80 no cenário conservador (menor preço BPS). Dessa maneira, a terapia tripla permaneceria com maior custo (economia com a combinação proposta de R\$ 113,15 ao ano por paciente).

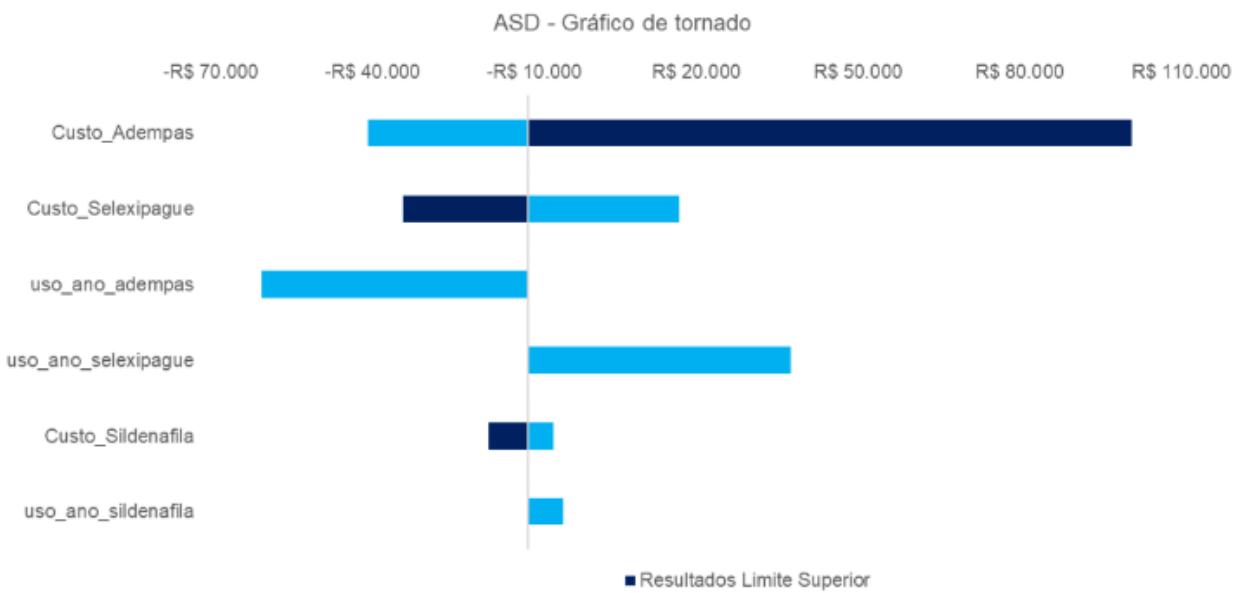
**Tabela 3.** Preços dos comprimidos no cenário conservador (menor preço BPS) do modelo de custo-minimização do demandante.

Medicamento	Fonte de preço utilizada	Preço do comprimido
Riociguate	Preço proposto pela empresa (com ICMS 18%)	R\$ 90,47
Ambrisentana	Menor preço (BPS/SIASG)	R\$ 33,86
Bosentana	Menor preço (BPS/SIASG)	R\$ 1,42
Sildenafila	Menor preço (BPS/SIASG)	R\$ 7,50
Selexipague	Menor preço (BPS/SIASG)	R\$ 124,61

#### Análise de sensibilidade

O demandante apresentou uma análise de sensibilidade onde o parâmetro de maior impacto foi o custo do riociguate (figura 1).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



**Figura 1.** Gráfico de tornado do cenário base do demandante, comparação entre terapia dupla (riociguato + ERA) versus tripla (PDE5i + ERA + selexipague).

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

A AIO combinou dados epidemiológicos com demanda aferida. A estimativa populacional foi realizada por uma demanda aferida (pacientes tratados com bosentana, ambrisentana, sildenafil e iloprostina no SUS). Pelo DATASUS, em 2019, foram tratados 5.388 pacientes, em 2020, 5.295 e em 2021, 5.597. Estes valores foram projetados (tendência linear) para 2025 onde haveria 5.958 pacientes, sendo então considerados um percentual (75%) de falha à terapia dupla(3) e um percentual (24,8%) de elegíveis à terapia combinada(4). Para o cenário alternativo, com a incorporação do riociguato, o *market share* da terapia dupla foi estimado entre 15% até 42% ao longo de cinco anos. Na tabela 4, está representada a estimativa populacional do demandante.

**Tabela 4.** Estimativa populacional do demandante para terapia dupla e tripla nos cenários referência (sem riociguato) e alternativo com riociguato).

Cenário referência	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Terapia dupla	0	0	0	0	0
Terapia tripla	1087	1108	1129	1150	1165
Total	1087	1108	1129	1150	1165
Cenário alternativo	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Terapia dupla	163	244	327	414	489
Terapia tripla	924	864	801	736	676

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Com base nos preços SIGTAP, a economia de recursos ao final de cinco anos foi estimada em cerca de 18 milhões de reais (tabela 5).

**Tabela 5.** Estimativa do impacto orçamentário do demandante para terapia dupla e tripla nos cenários referência (sem riociguato) e alternativo (com riociguato).

Cenário referência	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Terapia dupla	0	0	0	0	0
Terapia tripla	128.335.070,88	130.782.511,17	133.229.951,46	135.677.391,75	137.553.196,61
Total	128.335.070,88	130.782.511,17	133.229.951,46	135.677.391,75	137.553.196,61
Cenário alternativo	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Terapia dupla	17.441.038,96	26.068.022,74	35.005.445,25	44.253.306,46	52.342.651,20
Terapia tripla	109.084.810,25	102.010.358,71	94.593.265,54	86.833.530,72	79.780.854,03
Total	126.525.849,21	128.078.381,46	129.598.710,78	131.086.837,18	132.123.505,23
Incremental	- 1.809.221,67	- 2.704.129,71	- 3.631.240,68	- 4.590.554,57	- 5.429.691,38

O parecerista considerou adequados os cálculos realizados.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foi localizada recomendação nas agências em relação a comparação da terapia dupla versus terapia tripla com selexipagote. De forma geral, o riociguato é recomendado em monoterapia ou associado à ERA nos casos de resposta insuficiente com terapia composta de PDE5i + ERA.

### 8.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em 2017, o NICE considerou que a terapia dupla de riociguato e ERA se mostrou segura e eficaz, fazendo com que essa combinação recebesse recomendação de uso nos pacientes com HAP em classe funcional III da OMS após a falha em responder, ou uma resposta abaixo do ideal, a PDE5i + ERA. Além desta indicação, riociguato foi recomendado também em (1) monoterapia em alternativa para pacientes de classe funcional III onde um inibidor de PDE5 é contraindicado (devido a intolerância ou reação adversa ao medicamento), como alternativa a um ERA, (2) em terapia de quarta linha para pacientes de classe funcional III em combinação com prostaglandina após falha de resposta, ou, resposta sub-ótima ao inibidor de PDE5 mais uma prostaglandina (4) como terapia de quarta linha para pacientes em CF III que foram formalmente avaliados aceitos como candidatos adequados por um centro de transplante, após falha na resposta, ou um sub-resposta ideal a um inibidor PDE5 mais um ERA mais uma prostaglandina.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

## 8.2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Em 2015, o CADTH avaliou o medicamento riociguato para tratamento de pacientes que não conseguiram alcançar controle da doença com terapia inicial para HAP. Ao final da avaliação, a agência publicou recomendação positiva de utilização de riociguato como monoterapia ou em combinação com ERA em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com hipertensão pulmonar classe funcional II ou III da OMS que não conseguiram controlar a doença com outra terapia específica para HAP em primeira linha.

## 8.3. Haute Autorité de Santé (HAS) 141

Em 2014, a HAS publicou um relatório de avaliação da utilização de riociguato para tratamento HAP que comprovou a eficácia do tratamento como decorrência da melhora do desfecho de TC6M em relação ao placebo. Assim, a agência recomendou positivamente riociguato como monoterapia ou em combinação com antagonistas dos receptores de endotelina (ERA) para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) com CF-OMS II e III.

## 8.4. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

Em 2014, foi publicado um relatório de avaliação de riociguato pela PBAC que recomendou seu uso para tratamento de HAP idiopática, associada à doença do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita e com classe funcional III ou IV da OMS.

## 8.5. Scottish Medicines Consortium (SMC) 143

Em 2015, o SMC avaliou a utilização de riociguato e aprovou seu uso como monoterapia específica para HAP como uma opção de tratamento alternativa à monoterapia com antagonista do receptor de endotelina (ERA) em pacientes adultos com HAP de FC II a III da OMS.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas adultas com hipertensão arterial pulmonar (HAP) do grupo I da Organização Mundial da Saúde (OMS) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i) e antagonista dos receptores de endotelina ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag. A busca foi realizada em 25 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 I27.0, fases 2,3,4.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(2) *ClinicalTrials: pulmonary arterial hypertension / Other terms: group 1 / Not yet recruiting, recruiting, active, not recruiting, completed, enrolling by invitation studies / Phase: 2, 3, 4 / Interventional studies.*

(3) *Cortellis: current development status (Indication (pulmonary artery hypertension), Status (launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para hipertensão pulmonar do Ministério da Saúde.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 07 tecnologias para compor o esquema terapêutico do tratamento de pessoas adultas com HAP I que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag (Quadro 5).

**Quadro 5.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas adultas com HAP I que não alcançaram resposta satisfatória com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipag

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (Situação/agência/ano)	Avaliação por agência de ATS (agência/situação)
Sotatercepte	Inibidor de ativina A	SC	Fase 3 	<u>Pré-registro:</u> EMA e FDA Sem registro: Anvisa	<b>NICE e CADTH:</b> sem avaliação
Seralutinibe	Inibidor de PDGFR	Inalatória	Fase 3 	Sem registro: Anvisa, EMA, FDA Droga órfã: FDA (2014) e EMA (2019)	
Ralinepag	Antagonista de prostaciclina	Oral	Fase 3 	Sem registro: Anvisa, EMA, FDA Droga órfã: FDA (2014) e EMA (2019)	
Imatinibe	Inibidor de tirosina quinase	Inalatória	Fase 2/3 		
KER-012	Inibidor de ativina B	SC	Fase 2	Sem registro: Anvisa, EMA, FDA	
LTP001	-	Oral	Fase 2		
MK-5475	Estimulador de Sgc	Inalatória	Fase 2		

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em 26/03/2024.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; *EMA* – European Medicines Agency; *FDA* – U.S. Food and Drug Administration; *ATS*: Avaliação de tecnologia em saúde; *NICE*- National Institute for Clinical Excellence; *CADTH*- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; *SC* – subcutânea; *PDGFR* - fator de crescimento derivado de plaquetas; *sCG*: estimulador de guanilato ciclase

<sup>a</sup> Recrutando

Sotatercepte é uma proteína de fusão recombinante que atua como inibidor de sinalização e ativação dos receptores de ativina (ActRII) tipo A. Se os receptores não são ativados, há redução do estímulo de crescimento celular, do estreitamento e do espessamento dos vasos sanguíneos e dos sintomas da doença (14). A tecnologia, proposta para uso subcutâneo, a cada 21 dias, é avaliada em ensaios de fase 3 (NCT04811092, NCT04896008, NCT05818137), ativos não recrutando ou em recrutamento, que incluem adultos com HAP grupo I e classe funcional (CF) entre II – IV da OMS, em uso de terapia dupla ou tripla e têm previsão de conclusão a partir de 2025 (15). Estudo de fase 3 (A011-12 (MK-7692-004 – Anvisa) está ativo no Brasil desde 2021, enquanto outro de fase 2 (NCT03496207), concluído e com resultados publicados, envolveu centros de pesquisa no Brasil (15,16). Atualmente, o medicamento encontra-se em fase de pré-registro na EMA e FDA para HAP, por revisão prioritária e designação de terapia inovadora (14,17).

Seralutinibe tem potencial para bloquear os receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), reduzir o estreitamento e espessamento dos vasos sanguíneos e minimizar os sintomas decorrentes da HAP (14). Recebeu designação de droga órfã pela FDA em 2014 (17) e EMA em 2019 (14). Vem sendo testado por via inalatória, na forma de pó seco, em ensaio clínico de fase 3 (NCT05934526), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com previsão de conclusão em 2025, em recrutamento (15,18). Há estudo em desenvolvimento em centros de pesquisa no Brasil (16). Entre os critérios de elegibilidade para participação no estudo: adultos com diagnóstico de HAP I e CF II e III da OMS, em uso de ao menos um medicamento para tratar a doença, sem referenciar seus mecanismos de ação (14).

Ralinepag é um antagonista de prostaciclina, para uso oral, avaliado em estudo de fase 3 (NCT03626688), randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com previsão de fim em 2024 (15,18). O ensaio, que inclui centros de pesquisa no Brasil, está em recrutamento de participantes com HAP 1 e CF II a IV da OMS da OMS (14). O objetivo é avaliar a eficácia e segurança de ralinepag quando adicionada ao tratamento com ERA e/ou PDE5-I ou sGC (14). O medicamento recebeu designação de droga órfã pela FDA (2014) e pela EMA (2019) (18).

Imatinibe é um inibidor de tirosina quinase registrado no Brasil para leucemia e tumor gastrointestinal (19). Há a hipótese de que este medicamento promova benefício no fluxo sanguíneo pulmonar e melhoria na capacidade de exercício em pacientes com HAP. Assim, o imatinibe, na forma farmacêutica de pó seco para inalação, é avaliado em estudo de fase 2/3 (NCT04416750), inclui centros de pesquisa no Brasil e informa previsão de conclusão em 2025. Foram recrutados adultos com HAP I, CF entre II-IV (OMS), em uso de ao menos 2 terapias (qualquer combinação de ERA, PDE5-I ou análogo de prostaciclina) (15,18). O objetivo é avaliar segurança e eficácia inibidor de tirosina quinase (15).

KER-012 é um ActRII tipo B, para uso subcutâneo, em desenvolvimento em ensaio clínico de fase 2 (NCT05975905) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo pessoas com diagnóstico de HAP I, CF II-III, em uso de ERA e/ou PDE5-I ou estimulador de guanilato ciclase (sGC) e/ou análogo de prostaciclina, a fim de avaliar segurança e eficácia do KER-012 (15,18). O estudo foi iniciado no ano de 2023 e tem previsão de conclusão em 2027 (15).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LTP001, para uso oral, sem descrição do mecanismo de ação (15,18,20), é avaliado em estudo de fase 2 (NCT05135000), randomizado, duplo-cego, comparado a placebo, não recrutando, com previsão de conclusão em 2024 (15). O objetivo é investigar a eficácia, segurança e tolerabilidade do produto para potencial tratamento de pessoas adultas com HAP I, CF II-III, em uso de um ou mais tratamentos para combater a doença (análogos da prostaciclina e agonistas do receptor, ERA, PDE5i, sGC) (15,18).

MK-5475, estimulador de guanilato ciclase, está em investigação, na forma de solução inalatória, para potencial tratamento de adultos com HAP I e CF II a IV (OMS), que estejam uso de qualquer um dos agentes: ERA e/ou PDE5i e/ou análogo ou agonista do receptor de prostaciclina (15,18). O ensaio NCT04732221, de fase 2/3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de MK-5475, está em recrutamento de participantes e tem previsão de conclusão em 2028 (15,18).

Não há avaliação das referidas tecnologias pelas agências de ATS (Avaliação de Tecnologia em Saúde) inglesa (NICE- National Institute for Clinical Excellence) e canadense (CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos RESPITE e REPLACE apresentam evidências de que pacientes com HAP em uso de PDE5i com resposta insuficiente podem se beneficiar da substituição do tratamento pelo riociguato. Não há evidências sobre a comparação entre a terapia dupla (riociguato + ERA) versus tripla (selexipague + PDE5i + ERA). O demandante apresentou comparações indiretas que consideraram populações diferentes e análises de subgrupos sem poder estatístico, concluindo que, por não haver diferença estatística, as opções dupla e tripla teriam igual eficácia. Tal conclusão é inadequada, não há dados que corroborem para superioridade ou equivalência de eficácia entre as opções. Não foram localizadas evidências de comparação de riociguato *versus* selexipague com qualquer combinação de medicamentos.

O parecerista considera relevante o risco de que, se incorporado o riociguato, que este seja utilizado em monoterapia, em substituição ao PDE5i, e que o demandante não apresentou análises econômicas para esta comparação.

Pela falta de evidência atual, um modelo que compare a terapia dupla versus a tripla terá limitações importantes, pois faltam dados de eficácia. Em uma análise de custo-minimização, observamos economia de recursos a favor da terapia dupla, exceto se a terapia tripla for composta de iloprostao ao invés de selexipague. De acordo com o modelo base do demandante, se a terapia tripla fosse composta apenas de iloprostao, ERA e PDE5i, a terapia dupla teria um incremento anual por paciente de R\$ 26.685,15.

## 11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

A Chamada Pública nº 50/2023 esteve aberta durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024 e recebeu 16 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

A representante titular, de 23 anos, iniciou seu relato informando que antes da doença possuía uma rotina que classificou como normal. Trabalhava em uma instituição financeira, frequentava academia e estava iniciando a faculdade. Em 2021, começou a sentir cansaço quando fazia atividades que exigiam um pouco mais esforço. Depois, passou a ter desmaios espontâneos quando corria, tomava banho ou até mesmo sem fazer qualquer esforço físico significativo. Posteriormente, começou a apresentar edemas por todo o corpo. Entre julho e setembro de 2021, buscou vários profissionais, de diferentes especialidades, como reumatologia, nefrologia, gastroenterologia e cardiologia, entre outras. Fez diversos exames, sem que fosse identificada a causa dos seus problemas. Fez, inclusive, um ecocardiograma, o qual não apresentou alterações, sendo tranquilizada pelo cardiologista quanto à presença de doenças envolvendo o coração. Enquanto isso, sua saúde ia piorando de forma rápida. Tinha dificuldade para respirar e para dormir. Nesse sentido, precisava dormir sentada porque ficava sem ar quando se deitava. Apresentava tosse contínua, náusea e vômito, além de dores no peito e abdômen. Não conseguia realizar atividades cotidianas como escovar os dentes, pentear o cabelo, tomar banho ou lavar louça. Muitas vezes precisava de ajuda. Não conseguia comer, mas ainda assim engordava.

Em 5 de dezembro de 2021, ela foi internada pela primeira vez. Entre dezembro de 2021 e janeiro de 2022, precisou ser internada três vezes. Em janeiro de 2023, obteve o diagnóstico de HP primária idiopática e veno-oclusiva. Usou, na época, sildenafila associada à ambrisentana. O médico pediu que parasse o uso da sildenafila por alguns dias para fazer o exame de cateterismo direito. Após um dia sem usar o medicamento, contou que já se sentiu debilitada, precisando do suporte da ambulância para o deslocamento até o hospital. Necessitou ser internada em fevereiro de 2022 e mais duas vezes em março de 2022. Nesta época, utilizava suporte de oxigênio pois seu organismo descompensava rápido. Isso durou de abril a dezembro de 2022.

Informou que utilizou também o iloprostá durante quatro ou cinco meses. O medicamento foi incluído no esquema de tratamento duplo mencionado anteriormente, que já não estava surtindo muito efeito. Mas, o iloprostá acabou não sendo mantido, pois, causou muitos eventos adversos. Recebeu então a sugestão de uso do riociguate.

Em janeiro de 2023, foi internada para iniciar o uso do riociguate, no lugar da sildenafila. Contou que esta internação durou vários meses, durante os quais, inclusive, foram feitos testes para realização de transplante. Nesse período, começou a apresentar insuficiência cardíaca, arritmia e desenvolveu ascite. Explicou que seu corpo acumulava muito líquido, o que lhe deixava com a barriga bastante inchada. Com isso, vomitava muito e não conseguia dormir. A introdução do riociguate ao tratamento foi feita de forma gradativa.

Considerou que o uso do riociguate promoveu incremento à qualidade de vida, diminuição da fadiga, melhora na saturação e na frequência cardíaca. Disse que estava conseguindo respirar sem usar suporte de oxigênio, assim como realizar atividades que podem ser consideradas pequenas, mas que, na verdade, são muito significativas, como cozinhar e tomar banho sozinha, entre outras. Também conseguiu realizar o sonho de ir à praia. Em relação a eventos adversos, contou que, no início, teve náuseas, principalmente, e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

diarreia. Considera que a tecnologia traz qualidade de vida, desde que na dosagem correta, para que os benefícios se estabeleçam.

Teve alta em agosto de 2023 e, desde então, utiliza a combinação de ambrisentana, riociguate e selexipague, que foi acrescentado ao esquema terapêutico em junho ou julho de 2023. O selexipague também é obtido por via judicial.

Pontuou que a obtenção de medicamentos pela via judicial tem o inconveniente de, periodicamente, haver pausa no fornecimento. Nesse sentido, informou que naquele momento, por exemplo, estava sem receber o riociguate, mas disse que ainda assim estava conseguindo se manter estável. Contou que quando usava a sildenafila, se ficasse dois ou três dias sem o medicamento, o organismo já ficava descompensado e ela sequer conseguia levantar da cama.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado aqui: [128ª Reunião da Conitec dia 10/04/2024 - Comitê de Medicamentos - Tarde \(youtube.com\)](https://www.youtube.com/watch?v=128a Reunião da Conitec dia 10/04/2024 - Comitê de Medicamentos - Tarde (youtube.com))

## 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 128ª Reunião ordinária, realizada em 10 de abril de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguate associado a ERA para tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) que não alcançaram resposta satisfatória com terapia dupla com PDE5i e ERA, como alternativa à terapia tripla com selexipague.

Para essa recomendação, a Conitec considerou principalmente a escassez de dados sobre a eficácia e segurança comparativa dos tratamentos, cujas evidências restringem-se ao uso dos tratamentos em monoterapia ou em terapia dupla para cerca de 70% da amostra. Ainda, a Comissão ponderou que as análises apresentadas estavam baseadas em desfechos secundários e análises de subgrupos, o que gerou um intervalo de credibilidade amplo, inadequadamente utilizado para afirmar igualdade de eficácia. Considerou ainda questionável o modelo de custo-minimização e a economia de recursos apresentada, pois apesar do selexipague ser a opção de preferência quando necessária a terapia tripla, o uso de iloprostina em terapia tripla associado ao ERA e PDE5i também é indicado no PCDT e seria uma opção de menor custo que a terapia dupla de riociguate com ERA.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

### 13. REFERÊNCIAS

1. Jiang X, Jing ZC. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013 Dec 10;15(6):638–49.
2. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The Changing Picture of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the United States. *Chest.* 2011 Jan;139(1):128–37.
3. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, Chang SA, Corris PA, Gibbs JSR, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):573–84.
4. Badlam JB, Badesch DB, Austin ED, Benza RL, Chung WK, Farber HW, et al. United States Pulmonary Hypertension Scientific Registry. *Chest.* 2021 Jan;159(1):311–27.
5. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing Demographics, Epidemiology, and Survival of Incident Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Oct 15;186(8):790–6.
6. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipertensão Pulmonar(2023). Brasília; 2023.
7. Brasil, Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Relatório de recomendação No 730: Ambrisentana, bosentana, iloprost, selexipague e sildenafil para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar. Brasília; 2022.
8. Vizza CD, Jansa P, Teal S, Dombi T, Zhou D. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Dec 6;17(1):239.
9. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2005 Nov 17;353(20):2148–57.
10. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12):2417–22.
11. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *BMC Pulm Med.* 2018 Dec 26;18(1):106.
12. Liu YY, Qu YY, Wang S, Luo CJ, Qiu HL, Li HT, et al. Efficacy and safety of riociguat replacing PDE-5is for patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023 Jan 26;14.
13. Ornstová E, Tužil J, Chadimová K, Mlčoch T, Doležal T. Indirect treatment comparison and cost-minimization analysis of riociguat versus selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022 Nov 17;22(8):1269–75.
14. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
15. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
16. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=I270&fasesEstudo=3,2&situacoesEstudo=2,3>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

17. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
18. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 22 de março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
19. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
20. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**