

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ADEMPAS (RIOCIQUAT)

*Tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com:*

- HPTEC inoperável,*
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

03/01/2025

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 27/12/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Riociguat

**Nome do medicamento:** Adempas

#### **Apresentações:**

- *Embalagem de 42 comprimidos revestidos por película doseados a 0.5 mg, nº de registo 5600036*
- *Embalagem de 42 comprimidos revestidos por película doseados a 1 mg, nº de registo 5600044*
- *Embalagem de 42 comprimidos revestidos por película doseados a 1.5 mg, nº de registo 5600069*
- *Embalagem de 42 comprimidos revestidos por película doseados a 2 mg, nº de registo 5600101*
- *Embalagem de 42 comprimidos revestidos por película doseados a 2.5 mg, nº de registo 5600127*

**Titular da AIM:** Bayer AG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### **INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:**

Tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais II e III da OMS com:

- HPTEC inoperável,
- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Adempas (Riociguat) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para “tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de riociguat face a bosentano.

**RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:** Foi realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, no mínimo, em 10% face ao comparador.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTEC) possui uma prevalência e incidência anual desconhecida, contudo os dados presentes nas Guidelines da European Society of Cardiology de 2015 apontam para uma ocorrência em cada 5 por milhão de habitantes na Europa. Extrapolando para Portugal teríamos cerca de 50 doentes.

Os dados publicados em 2013 relativos a Portugal (Batista *et al*), de um registo multicêntrico, identificaram 33 doentes em Portugal, o que adicionando eventuais doentes seguidos em outros centros de Referência não incluídos no Registo apresentado aproximará dos 50 doentes.

Os dados publicados em 2013 por Batista *et al* apontam para tratamento de 67% dos doentes com terapêutica específica para a hipertensão pulmonar em Portugal.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O riociguat é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC), uma enzima do sistema cardiopulmonar e do recetor do óxido nítrico (NO). Quando o NO se liga à sGC, a enzima cataliza a síntese da molécula de sinalização, o monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). O cGMP intracelular desempenha um papel importante na regulação dos processos que influenciam o tónus vascular, proliferação, fibrose e inflamação. A hipertensão pulmonar está associada à disfunção endotelial, à síntese alterada de NO e a uma estimulação insuficiente da via NO-sGC-cGMP. O riociguat tem um modo de ação duplo. Sensibiliza a sGC ao NO endógeno através da estabilização da ligação NO-sGC. O riociguat também estimula diretamente a sGC, independentemente do NO. O riociguat restabelece a via NO-sGC-cGMP e leva a um aumento da produção de cGMP.

Atualmente, o tratamento padrão do tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica é a cirurgia (endarterectomia pulmonar) que é potencialmente curativa. Contudo, não existe consenso sobre os critérios de operabilidade.

Para os doentes sem indicação para cirurgia ou que recusam a cirurgia, existem vários tratamentos médicos que são habitualmente utilizados, e que incluem medicamentos que interferem com a via do óxido nítrico, como os inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) e os antagonistas dos recetores da endotelina (ambrisentano, bosentano e macitentano). Em Portugal, os mais frequentemente utilizados eram, à data de submissão do processo pelo Titular de AIM, o bosentano e os inibidores da fosfodiesterase 5.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de riociguat no “tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício”.

A tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados para avaliação de riociguat.

*Tabela 1 - População e comparadores selecionados*

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Riociguat</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bosentano</li><li>▪ Inibidores da fosfodiesterase-5</li></ul>

## Termos de comparação

Tabela 2 - Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p><b>Riociguat</b></p> <p><b>Posologia:</b></p> <p>Dose inicial: 1 mg três vezes por dia durante 2 semanas. A dose deve ser aumentada em 0,5 mg três vezes por dia a cada duas semanas até um máximo de 2,5 mg três vezes por dia, se a pressão arterial sistólica for <math>\geq 95</math> mmHg e o doente não apresentar sinais ou sintomas de hipotensão.</p> <p><b>Duração:</b></p> <p>Até que o doente tolere a terapêutica.</p>
	Medicamento comparador	<p><b>Bosentano e <u>inibidores da fosfodiesterase-5</u></b> de acordo com o RCM</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Nada a referir
	Medicamento comparador	Nada a referir

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. As medidas foram classificadas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3 - Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade Global	9	Crítica
Hospitalizações por descompensação da HTP	8	Crítica
Classe Funcional da OMS	8	Crítica
Testes Funcionais validados	5	Importante
Biomarcadores validados	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítica
Eventos adversos que motivaram interrupção do tratamento	8	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O Titular de AIM submeteu um estudo aleatorizado, de fase 3 (CHEST-1), comparando riociguat com placebo, um estudo de extensão deste estudo (CHEST-2), e uma revisão sistemática e comparação indireta comparando riociguat e bosentano.

O estudo CHEST-1 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, comparando riociguat com placebo, em 261 doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica inoperável ou hipertensão pulmonar recorrente ou persistente após endarterectomia. Trata-se de um estudo contra

placebo, que não é relevante em termos comparativos para responder ao problema de decisão, por não incluir nenhum dos comparadores de interesse.

O estudo CHEST-2 é um estudo de extensão do estudo CHEST-1 e, por isso, não é relevante para responder às questões de investigação.

A revisão sistemática teve por objetivo identificar estudos aleatorizados, controlados comparando a eficácia do riociguat com bosentano na hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. Foram identificados dois estudos (CHEST-1 e BENEFIT), um estudo comparando riociguat com placebo, e um estudo comparando bosentano com placebo. Como nenhum estudo comparava diretamente riociguat com bosentano, foi utilizado o método de comparação indireta de Bucher (ITC – indirect treatment comparison). Esta revisão sistemática não incluiu na pesquisa bibliográfica os inibidores da fosfodiesterase 5. A comparação indireta foi considerada relevante para a presente avaliação.

### **Estudo CHEST-1**

O estudo CHEST-1 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 261 doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica inoperável ou hipertensão pulmonar recorrente ou persistente após endarterectomia, que foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem riociguat (n= 173) por via oral, numa dose inicial de 1 mg três vezes por dia de acordo com a pressão arterial e sintomas de hipotensão, com a dose ajustada ao longo de 8 semanas, e uma dose final entre 0,5 mg e 2,5 mg três vezes por dia, ou placebo (n= 88), e avaliou a variação da distância percorrida em 6 minutos, entre o basal e a semana 16. O estudo mostrou um aumento médio na distância percorrida com o riociguat de 39 metros, quando comparado com uma redução média de 6 metros com placebo (diferença entre grupos 46 metros; IC95% 25 a 67; p<0,001).

### **Estudo BENEFIT**

O estudo BENEFIT foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 157 doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica inoperável ou hipertensão pulmonar recorrente ou persistente após endarterectomia, que foram aleatorizados numa relação de 1:1, para receberem bosentano (n= 77) por via oral, numa dose inicial de 62,5 mg duas vezes por dia durante 4 semanas, com a dose aumentada para 125 mg duas vezes por dia no dia seguinte, ou placebo (n= 80), e avaliou a variação da distância percorrida em 6 minutos e a resistência vascular pulmonar, entre o basal e a

semana 16. O estudo mostrou um aumento médio na distância percorrida com bosentano de 2,9 metros, quando comparado com um aumento médio de 0,8 metros com placebo (diferença entre grupos 2,2 metros; IC95% -22,5 a 26,8;  $p=0,5449$ ).

Análise comparativa entre o tratamento com riociguat (estudo CHEST-1) e com bosentano (estudo BENEFIT).

O Titular de AIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar estudos aleatorizados que avaliassem eficácia e segurança de riociguat e bosentano de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, que avaliassem as medidas de resultado de interesse. A RSL identificou dois estudos (CHEST-1 e BENEFIT).

Para gerar evidência de eficácia comparativa entre riociguat e bosentano, na população de interesse, o Titular de AIM comparou os dados do estudo CHEST-1 (riociguat) com os dados do estudo BENEFIT (bosentano). Uma vez que se trata de dois estudos contra placebo, o Titular de AIM fez uma comparação indireta utilizando o método de Bucher.

## Resultados

Como referido anteriormente, o estudo CHEST-1 mostrou um aumento médio na distância percorrida (utilizando o teste da marcha de 6 minutos) com o riociguat de 39 metros, quando comparado com uma redução média de 6 metros com placebo (diferença entre grupos 46 metros; IC95% 25 a 67;  $p<0,001$ ). O estudo BENEFIT mostrou um aumento médio na distância percorrida com bosentano de 2,9 metros, quando comparado com um aumento médio de 0,8 metros com placebo (diferença entre grupos 2,2 metros; IC95% -22,5 a 26,8;  $p=0,5449$ ). Na comparação entre os dois estudos, riociguat mostrou uma diferença na distância percorrida em 6 minutos de +46 metros, em relação a bosentano ( $p<0,001$ ).

Em relação à melhoria percentual na classe funcional OMS, no estudo CHEST-1, observou-se uma melhoria de 33% com riociguat quando comparado com uma melhoria de 15% com placebo. No estudo BENEFIT observou-se uma melhoria de 14,5% com bosentano, quando comparado com uma melhoria de 11,3% com placebo, com uma diferença entre riociguat e bosentano com significado estatístico ( $p=0,003$ ).

A Tabela 4 resume os dados comparativos de eficácia, entre riociguat e bosentano.



Tabela 4 - Resultados de eficácia

Outcome	BENEFiT (CTEPH including patients with either inoperable or persistent/recurrent PH after PEA)	BENEFiT	CHEST-1 (CTEPH either inoperable or with persistent or recurrent PH after surgery)	CHEST-1
6MWD, Change in from baseline	Bosentan: 2.9m Placebo: 0.8m	TE: +2.2m (p=0.55)	Riociguat: 38.9m Placebo: -5.5m	LS MD: +46m (p<0.001)
Improvement in WHO FC (% of patients), Change in from baseline	Bosentan: 14.5% Placebo: 11.3%	TE: NS (p=0.63)	Riociguat: 33% Placebo: 15%	Sig (p=0.003)
Worsening in WHO FC (% of patients), Change in from baseline	Bosentan: 2.6% Placebo: 8.8%	TE: NS (p=0.17)	Riociguat: 5% Placebo: 5%	NS
PVR (dyn/sec/cm <sup>-5</sup> ), Change from baseline	Bosentan: -146 Placebo: 30	TE: -24.1% (p<0.0001)	Riociguat: -226 Placebo: 23	LS MD: -246 (p<0.001)
Right arterial pressure (mmHg), Change from baseline	NA	TE: -0.8 (p=0.63)	Riociguat: -1.04 Placebo: -0.55	LS MD: -0.6 (p=0.4)
mean Pulmonary arterial pressure (mmHg), Change from baseline	NA	TE: -2.5 (p=0.065)	Riociguat: -4.31 Placebo: 0.76	LS MD: -5 (p<0.001)
Cardiac Index (Litters/min/m <sup>2</sup> ), Change from baseline	NA	TE: +0.3 (0.0007)	Riociguat: 0.45 Placebo: -0.01	Riociguat: +20% Placebo: -<1%
Cardiac Output (Litters/min), Change from baseline	NA	NA	Riociguat: 0.81 Placebo: -0.03	LS MD: 0.9 (p=0.001)
NT-proBNP (ng/ml), Change from baseline	Bosentan: ~ -200 Placebo: ~400	TE: -622 (p=0.0034)	Riociguat: -291 Placebo: 76	LS MD: -444 (p<0.001)

## 6. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de riociguat “no tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de riociguat no tratamento de doentes com HPTEC numa única população (doentes adultos com Classes Funcionais II e III da OMS com HPTEC inoperável, ou HPTEC persistente ou recorrente após tratamento

cirúrgico), em que a intervenção era riociguat e os comparadores bosentano e inibidores da fosfodiesterase 5.

O Titular de AIM submeteu um estudo aleatorizado, de fase 3 (CHEST-1), comparando riociguat com placebo, um estudo de extensão deste estudo (CHEST-2), e uma revisão sistemática e comparação indireta comparando riociguat e bosentano.

O estudo CHEST-1 foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, que incluiu 261 doentes com hipertensão pulmonar tromboembólica crónica inoperável ou hipertensão pulmonar recorrente ou persistente após endarterectomia, que foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem riociguat (n= 173) por via oral, numa dose inicial de 1 mg três vezes por dia de acordo com a pressão arterial e sintomas de hipotensão, com a dose ajustada ao longo de 8 semanas, e uma dose final entre 0,5 mg e 2,5 mg três vezes por dia, ou placebo (n= 88), e avaliou a variação da distância percorrida em 6 minutos, entre o basal e a semana 16. O estudo mostrou um aumento médio na distância percorrida com o riociguat de 39 metros, quando comparado com uma redução média de 6 metros com placebo (diferença entre grupos 46 metros; IC95% 25 a 67;  $p < 0,001$ ).

A revisão sistemática teve por objetivo identificar estudos aleatorizados, controlados comparando a eficácia do riociguat com bosentano na hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre riociguat e bosentano. Foram identificados dois estudos, um estudo de riociguat (CHEST-1), e um estudo de bosentano (BENEFIT), que permitiam uma comparação indireta ancorada por terem um comparador comum (placebo). Foi utilizado o método de comparação indireta de Bucher (ITC – indirect treatment comparison). Como referido, o estudo CHEST-1 mostrou um aumento médio na distância percorrida (utilizando o teste da marcha de 6 minutos) com o riociguat de 39 metros, quando comparado com uma redução média de 6 metros com placebo (diferença entre grupos 46 metros; IC95% 25 a 67;  $p < 0,001$ ). O estudo BENEFIT mostrou um aumento médio na distância percorrida com bosentano de 2,9 metros, quando comparado com um aumento médio de 0,8 metros com placebo (diferença entre grupos 2,2 metros; IC95% -22,5 a 26,8;  $p = 0,5449$ ). Na comparação entre os dois estudos, riociguat mostrou uma diferença na distância percorrida em 6 minutos de +46 metros, em relação a bosentano, favorecendo riociguat ( $p < 0,001$ ).

Contudo, a evidência submetida apresenta algumas limitações.

A revisão sistemática da literatura (RSL) data de maio de 2018, podendo por esse motivo estar desatualizada, e não incluir todos os estudos disponíveis.

Foram selecionadas um conjunto de 9 medidas de resultado. No entanto, a comparação indireta incluiu apenas três dessas medidas de resultado.

Contudo, a limitação mais importante resulta do facto de a RSL não ter incluído na pesquisa bibliográfica os inibidores da fosfodiesterase 5, pelo que não foi possível comparar riociguat com os inibidores da fosfodiesterase 5 na indicação de interesse. Na perspetiva do INFARMED, os inibidores da fosfodiesterase 5 são um comparador mais relevante do que o bosentano por, atualmente, serem mais frequentemente utilizados na prática clínica em Portugal.

## 7. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional de riociguat “no tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício”.

Concluiu-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de riociguat em relação a bosentano.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Um estudo de comparação indireta (método de Bucher) entre riociguat (estudo CHEST-1) e bosentano (estudo BENEFIT), que mostrou uma diferença na distância percorrida em 6 minutos de +46 metros, favorecendo riociguat ( $p < 0,001$ ).

## 10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica foi realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS, sendo o seu custo inferior, no mínimo, em 10% face ao comparador.

## 11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento Adempas (riociguat) para o “tratamento de doentes adultos com Classes Funcionais (CF) II e III da OMS com HPTEC inoperável, HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício”

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6º do Decreto lei nº97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Riociguat). INFARMED IP. 3 de Setembro de 2020
2. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329
3. Jaïs X et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2127-34. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
4. Adempas© (riociguat) no tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica. Global Value Dossier. Merck Sharp & Dohme Lda. Dezembro de 2019
5. CEMBE. Efficacy of riociguat versus bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a systematic review and indirect treatment comparison. 17 maio de 2018