



# **Riociguat en hipertensión pulmonar**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria  
IRETS 2024-023**



## Uso de riociguat en hipertensión pulmonar (IRETS 2024-023)

### Cómo leer este informe

El presente documento consta de tres partes:

- **Informe de Evaluación (IE 2024-026)**, realizado por el Consejo Técnico.
- **Informe de Síntesis de la Evidencia (IR 2024-023)**, realizado por el Departamento de Documentación y Análisis.
- **Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-026)**, realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica.

### Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos del uso de riociguat en hipertensión pulmonar. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud. AETSU evalúa tecnologías sanitarias y sus conclusiones no tienen efecto vinculante para el Ministerio de Salud Pública, ni para ninguna otra institución estatal.

### Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Uso de Riociguat en hipertensión pulmonar. IRETS 2024-023. Montevideo, Uruguay; 2024.

**Fecha:** diciembre, 2024

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)**

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### **Gerente Técnico**

Dr. Santiago Torales

### **Consejo Técnico AETSU**

Dr. Javier Pintos

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

### **Departamento de Documentación y Análisis**

Analistas: Dra. Sofia Casal, Ing. Daline Monteiro.

Coordinadores: Lic. Florencia Alcoba, Br. Emanuel Medina

### **Departamento de Investigación Clínica y Económica**

Analistas: Lic. María Florencia Barsamian, Br. Belén Latorre, Br. Sebastián Szargala.

Coordinador: Lic. Dahiana Rosa

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



## Glosario de abreviaturas

6MWT	marcha de 6 minutos
AGREE 2	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AIP	análisis de impacto presupuestario
AMSTAR 2	Assesing the methodological Quality of Systematic Reviews 2
ASU	análisis de sensibilidad univariado
AVAC	años de vida ajustados por calidad
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
C	control
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CEA Registry	Cost-Effectiveness Analysis Registry
CLP	peso chileno
CMS	<i>Centers for Medicare &amp; Medicaid Services, Estados Unidos</i>
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
CRD	<i>National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination</i>
D1	dominio de proceso de aleatorización
D2	dominio de desviaciones de las intervenciones previstas
D3	dominio de datos de resultados faltantes
D4	dominio medición del outcome
D5	dominio de selección del resultado informado
DM	diferencia de medias



EA	eventos adversos
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECAs	ensayos clínicos aleatorizados
EE	evaluaciones económicas
EE. UU.	Estados Unidos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	Cuestionario de Calidad de Vida EuroQOL de 5 Dimensiones
ERA	antagonistas de los receptores de endotelina
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
G-BA	Comité Mixto Federal alemán
GC	Gasto cardíaco
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HAP	hipertensión arterial pulmonar
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HP	hipertensión pulmonar
HPTEC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



I	intervención
IC95%	intervalo de confianza 95%
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment database</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Alemania</i>
ITT	intención de tratar
LPH	cuestionario vivir con hipertensión pulmonar
LSM	diferencia de media de mínimos cuadrados
m	metros
MA	metaanálisis
NHS CRD	<i>NHS Centre for Reviews and Dissemination</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR	no restringido
NT-proBNP	péptido natriurético cerebral N-terminal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	presión auricular derecha
PAM	presión arterial media
PaO <sub>2</sub>	presión arterial de oxígeno
PAP	presión arterial pulmonar
PAS	presión arterial sistólica
PBS	plan de beneficios farmacéuticos de Australia
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>



PCWP	presión de enclavamiento capilar pulmonar
PDE5i	fosfodiesterasa-5
PDE5i	inhibidores de la fosfodiesterasa-5
PMPA	costos por miembros por año
PMPM	costos por miembro por mes
PP	por protocolo
PVP	presión vascular pulmonar
RCEI	razón costo efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RoB 2	Risk-of-Bias
RoB-2	A revised Cochrane risk-of-bias 2 tool for randomized trials
RS	revisiones sistemáticas
RVP	resistencia vascular pulmonar
SMD	diferencia de media estandarizada
SoF	<i>Summary of Findings</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
USD	dólar estadounidense



## ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	4
RESUMEN.....	10
1. INTRODUCCIÓN .....	14
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	15
3. OBJETIVO .....	15
4. METODOLOGÍA.....	15
5. RESULTADOS.....	17
5.1 EFICACIA .....	19
5.2 CALIDAD DE VIDA.....	22
5.3 <i>SEGURIDAD</i> .....	23
6. COBERTURA INTERNACIONAL .....	26
7. EVALUACIONES ECONÓMICAS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES ...	27
7.1 EVIDENCIA ECONÓMICA INTERNACIONAL.....	27
7.2 INFORMES ECONÓMICOS DE AGENCIAS DE REFERENCIA .....	28
7.3 COBERTURA INTERNACIONAL .....	29
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS .....	32
INFORME RÁPIDO DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	34
RESUMEN.....	35
1. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	37
2. TECNOLOGÍA SANITARIA .....	38
3. OBJETIVO .....	39
4. METODOLOGÍA.....	40
5. RESULTADOS.....	42
6. EVIDENCIA ACTUAL.....	52
7. REFERENCIAS .....	53
INFORME DE REVISIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS.....	55
RESUMEN.....	56





1. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	58
2. TECNOLOGÍA SANITARIA .....	59
3. OBJETIVO .....	60
4. METODOLOGÍA .....	60
5. RESULTADOS .....	63
5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS .....	63
5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia .....	64
5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia resultados de calidad metodológica y transferibilidad.....	65
5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA.....	66
5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA.....	67
6. CONCLUSIONES.....	69
7. REFERENCIAS .....	70

## RESUMEN

### Introducción

La hipertensión pulmonar se define como una presión media en la arteria pulmonar mayor a 20 mmHg en reposo, que puede ser producida por diferentes patologías, definiendo cinco grupos clínicos de hipertensión pulmonar: 1) primaria; 2) secundaria a cardiopatía izquierda; 3) asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia; 4) asociada a obstrucciones arteriales pulmonares; 5) mecanismo desconocido o multifactorial. Se estima que la prevalencia mundial de la hipertensión pulmonar fue de alrededor del 1% en 2022; en Uruguay, para el año 2017, la prevalencia fue de 19,7% en > 40 años en pacientes con EPOC.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de riociguat en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de grupo 4.

### Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe de Síntesis de Evidencia (IR 2024-023) y los aspectos económicos considerados se encuentran en el Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-026) que forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU. Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos. Se analizó la certeza de la evidencia de acuerdo con la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE), se realizó la tabla *Summary of Findings* y en caso de ser necesario la realización de un metaanálisis se utilizó el RevMan Web. Las conclusiones se redactaron según lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica.

### Resultados

Toda la evidencia identificada evaluó riociguat vs. placebo en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica considerada inoperable o con hipertensión pulmonar persistente o recurrente tras endarterectomía.

A corto plazo, el estudio CHEST-1 mostró (con alto nivel de certeza) una mejora en la marcha de 6 minutos. La diferencia de medias de mínimos cuadrados fue de 46 m, (IC95%: 25 a 67;  $p < 0,001$ ). El análisis de subgrupos mostró que la magnitud del efecto de riociguat fue mayor en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable y que inicialmente se encontraban en la clase funcional de la OMS III. También con alto y

moderado nivel de certeza, se observaron mejores resultados en la resistencia vascular pulmonar (diferencia de medias de mínimos cuadrados de  $-246 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}$ , IC95%:  $-303$  a  $-190$ ) y el nivel de NTproBNP (diferencia de medias de mínimos cuadrados de  $-444$ , IC95%:  $-843$  a  $-45$ ) a favor de riociguat. A las 16 semanas, con alto nivel de certeza, se evidenció en el grupo con riociguat que 33% vs. 15% (placebo) de los pacientes mejoraron la clase funcional de hipertensión pulmonar inferior; 62% vs. 78% no cambiaron de clase funcional y 5% vs. 7% empeoraron la clase funcional. También mejoraron algunos parámetros hemodinámicos como la presión arterial pulmonar media (diferencia de medias de mínimos cuadrados de  $-5$ , IC95%:  $-7$  a  $-3$ ) y el gasto cardíaco (diferencia de medias de mínimos cuadrados de  $0,9$ , IC95%:  $0,6$  a  $1,1$ ).

La evaluación de la calidad de vida con alto nivel de certeza mostró una diferencia estadísticamente significativa entre riociguat y placebo, en el cambio de la puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida EuroQOL de 5 Dimensiones (diferencia de medias de mínimos cuadrados de  $0,13$ , IC95%:  $0,06$  a  $0,21$ ), pero no en el cambio en la puntuación del cuestionario Vivir con hipertensión pulmonar.

Con moderado nivel de certeza se reportaron algunos eventos adversos considerados importantes debido su potencial gravedad en los pacientes con riociguat, como insuficiencia renal aguda (1%), hipotensión (1%), síncope (2%) y presencia de hemoptisis (2%).

Al año de seguimiento, en la población general, con bajo nivel de certeza, riociguat mostró ser beneficioso sobre la eficacia: la media de la marcha de 6 minutos fue  $409 \pm 96 \text{ m}$  vs.  $351 \pm 78 \text{ m}$ , al año de seguimiento y al inicio, respectivamente. Dada la muy baja certeza de la evidencia, no se pudo concluir sobre el efecto de riociguat en la calidad de vida a largo plazo. Bajo nivel de certeza mostró que el perfil de seguridad de riociguat, a un año de seguimiento, fue similar al observado a corto plazo.

En relación con el perfil económico, se seleccionó un estudio de impacto presupuestario realizado en 2014 en EE. UU. La incorporación de riociguat para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar arterial e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, reflejó un costo de tratamiento elevado, aunque debido a la baja prevalencia de estas enfermedades el impacto global en el presupuesto de un plan de salud podría ser moderado, según los autores. Este análisis presentó ciertas limitaciones, principalmente relacionadas a las suposiciones de adherencia completa al tratamiento y la falta de evaluación en lo que refiere a seguridad y eficacia. Argentina, Alemania y España contemplan la cobertura de riociguat para el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, detallando en cada caso las condiciones de la indicación.

### **Discusión y conclusiones**

En suma, en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 4, riociguat muestra una eficacia superior al placebo aumentando la marcha de 6 minutos,



disminuyendo la resistencia vascular pulmonar, el nivel del péptido natriurético cerebral N-terminal, mejorando la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos a corto plazo (16 semanas), así como las mediciones de calidad de vida EuroQoL-5D. Si bien el perfil de seguridad no mostró diferencias estadísticamente significativas, se reportaron eventos de potencial gravedad con riociguat. Los resultados a largo plazo presentan mayor grado de incertidumbre. En términos económicos, la incorporación de riociguat para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, según un análisis de impacto presupuestario, reflejó un costo de tratamiento elevado, aunque debe considerarse la escasa prevalencia de esta forma de la enfermedad. Países como Argentina, Alemania, España, Francia y Canadá contemplan la cobertura de esta opción en la indicación específica.

## PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Los resultados a 16 semanas de riociguat vs. placebo muestran lo siguiente:

- **6MWT:** desenlace importante, mejora DM = 46 metros (IC95%: 25 a 67) en la HPTC inoperable, principalmente de clase funcional III, con alta certeza de la evidencia.
- **Resistencia vascular pulmonar:** desenlace importante, reduce DM = -246 dyn·sec·cm (IC95%: -303 a -190), con alta certeza de la evidencia.
- **Nivel de NTproBNP:** desenlace importante, es probable una reducción (DM = -444; IC95%: -843 a -45), moderada certeza de la evidencia.
- **Clase funcional de la HP:** desenlace crítico, mejora la clase funcional OMS (33% vs. 15%), con alta certeza de la evidencia.
- **Parámetros hemodinámicos:** reduce la PAPM (DM= -5, IC95%: -7 a -3) y aumenta el gasto cardíaco (DM=0,9, IC95%: 0,6 a 1,1); ambos desenlaces se consideran importantes y existe alta certeza de la evidencia.
- **Calidad de vida:** desenlace crítico, aumenta la puntuación del EQ-5D (DM de 0,13, IC95%: 0,06 a 0,21), con alta certeza de la evidencia.
- **Eventos adversos:** desenlace importante, con probable poca o ninguna diferencia en el perfil de seguridad, aunque produce eventos severos (muertes relacionadas: 2% vs. 3%; insuficiencia renal aguda: 1%; hipotensión: 1%; síncope: 2% vs. 3%; presencia de hemoptisis: 2%), con moderada certeza de la evidencia.

Análisis de la evidencia a un año de seguimiento vs. inicio (todos con baja certeza):

- **6MWT:** desenlace importante, podría mejorar (409 vs. 351 mts).
- **Nivel de NTproBNP:** desenlace importante, podría reducir los niveles de NTproBNP (-416 ± 1321 pg·mL<sup>-1</sup>).
- **Clase funcional de la HP:** desenlace crítico, podría mejorar la clase funcional: I = 14% vs. 1%; II= 54% vs. 31%; III= 31% vs. 65%; IV= 1% vs. 3%
- **Calidad de vida:** desenlace crítico, sobre el que no puede estimarse efecto en EQ-5D.
- **Eventos adversos:** desenlace importante, podría producirse poca o ninguna diferencia en el perfil de seguridad, con diferencias entre ambos tratamientos asignados al inicio para EA severos (2%, IC95%: -3,0% a 2,7%), EA graves (4%, IC95%: -9,0% a 17,1%) e interrupción por EA graves (3%, IC95%: -1,7% a 10,2%).

### Evaluación económica:

- Un análisis del impacto presupuestario que reflejó un costo de tratamiento elevado al incorporar riociguat para la HPTC en los sistemas de salud, siendo así mismo una situación clínica específica y poco frecuente.
- Argentina, Alemania, España, Francia y Canadá recomiendan favorablemente la cobertura de riociguat como opción terapéutica para el tratamiento de la HPT tipo 4.

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define como una presión media en arteria pulmonar (PAPm) mayor a 20 mmHg en reposo (1). Esto puede deberse a distintos mecanismos fisiopatológicos, por aumento del flujo pulmonar y de la resistencia vascular o una combinación de ambos. Múltiples patologías son capaces de producir HP. De acuerdo con la clasificación clínica, existen cinco grupos diferentes de HP (1):

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar
- Grupo 2: hipertensión secundaria a cardiopatía izquierda
- Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia
- Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
- Grupo 5: hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar en cuatro clases: (1).

- CF I: pacientes con HP, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope;
- CF II: pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF III: pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF IV: pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Según datos epidemiológicos se estima que la HP tiene una prevalencia de alrededor del 1% de la población mundial (1). En Uruguay en 2017, la prevalencia de la HP en pacientes con EPOC fue de 19,7% en mayores de 40 años (2). La HAP se caracteriza por aumento de resistencias vasculares pulmonares, disfunción progresiva del ventrículo derecho y muerte. No obstante, los avances terapéuticos, continúa asociándose a una alta morbilidad y mortalidad (3).

El tratamiento de la HP consiste en medidas generales (actividad física, rehabilitación, oxigenoterapia, diuréticos, fármacos cardiovasculares, anticoagulación, vacunación) y medidas específicas (fármacos antagonistas duales de los receptores de endotelina, análogos de la prostaciclina, estimulador de la guanilato ciclasa soluble). Así mismo, algunos pacientes del grupo 4 pueden demandar tratamiento quirúrgico (endarterectomía) (1).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Riociguat actúa estimulando la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC), la cual se encuentra en el sistema cardiopulmonar, y el receptor del óxido nítrico (NO). Este fármaco restaura la vía NO-sGC-cGMP mediante un doble mecanismo de acción: sensibiliza la sGC al NO endógeno estabilizando la unión del NO-sGC; y estimula directamente la sGC independientemente del NO. De esta forma restaura la vía NO-sGC-cGMP, llevando a que la generación de cGMP sea mayor. Al aumentar el cGMP, riociguat inhibe la vasoconstricción y la inflamación, previniendo la trombosis.

La forma farmacéutica son comprimidos recubiertos que contienen: 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg de riociguat. La dosis inicial recomendada es 1 mg tres veces al día durante dos semanas. En los pacientes adultos, la dosis se debe aumentar 0,5 mg tres veces al día cada dos semanas llegando un máximo de 2,5 mg 3 veces al día, si la presión arterial sistólica es mayor o igual a 95 mm Hg y el paciente no presenta signos o síntomas de hipotensión.

La dosis diaria máxima total es 7,5 mg (2,5 mg 3 veces al día) para los adultos y los pacientes pediátricos que pesen al menos 50 kg. (4).

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de riociguat en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de grupo 4.

## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el Informe de Síntesis de Evidencia (IR 2024-023) y los aspectos económicos considerados se encuentran en el Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-026) que forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU.

Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.

Se analizó la calidad de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) la cual representa





la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. La misma se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Calidad alta:** es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- 2) **Calidad moderada:** la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios.
- 3) **Calidad baja:** es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- 4) **Calidad muy baja:** cualquier estimación del efecto es muy incierta.

En los casos en que fuera necesario y/o posible se realizó metaanálisis de datos con RevMan Web Version: 7.10.1. Se realizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (5). En todos los metaanálisis se realizó una valoración de la heterogeneidad a través de la prueba de  $I^2$  para cada desenlace y se informó según lo que establece el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones (6).

La redacción de los resultados se efectuó usando el lenguaje controlado y validado por GRADE Cochrane Iberoamérica (7).

### Pregunta PICO

Las preguntas PICO planteadas para este reporte fueron en parte extraídas del IR 2024-023, a las cuales se le agregaron otros componentes propios del presente informe en función de una comparación integral de diferentes combinaciones e indicaciones de riociguat:

- P –** Adultos o niños con HP de grupo 4 inoperables o con HP persistente o recurrente tras endarterectomía
- I –** Riociguat
- C –** Placebo
- O –** Resultados:

Eficacia: desenlaces críticos (mortalidad, hospitalizaciones por HP, empeoramiento de la clase funcional, tiempo hasta el deterioro clínico); desenlaces importantes (6MWT, NT-proBNP, tiempo hasta el deterioro clínico, parámetros hemodinámicos (por cateterismo o ecocardio)).

Seguridad: desenlaces importantes: eventos adversos severos (grado 3 o superior) y graves.

Calidad de vida: desenlace crítico, calidad de vida relacionada con la salud evaluada por herramientas validadas.





### **Cobertura en el país**

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el principio activo (en este caso “riociguat”). En caso de encontrar evidencia científica con un comparador activo, se buscó si dicho fármaco se encontraba registrado en nuestro país.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

### **Evidencia económica**

Se buscaron estudios de evaluaciones económicas acerca del uso de riociguat en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de grupo 4.

### **Consulta en otras Agencias de ETS y políticas de cobertura**

Se realizó una búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) efectuados por otras Agencias, y se revisó la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Latinoamérica y sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

## **5. RESULTADOS**

De la búsqueda bibliográfica realizada por el Departamento de Documentación y Análisis (DYA), se seleccionó un estudio clínico (CHEST-1) y un seguimiento (CHEST-2) incluidos en dos publicaciones que respondían a la pregunta PICO.

El estudio CHEST-1 (8) es un ECA de fase III, doble ciego, multicéntrico, internacional donde se evaluó la eficacia y seguridad de riociguat (grupo intervención) vs. placebo (grupo control) en pacientes adultos (18 a 80 años) con HP tromboembólica crónica considerada inoperable o con HP persistente (72%) o recurrente tras endarterectomía (28%). Otras características que presentaban los participantes eran que la mayoría estaban en la clase funcional II o III de la OMS.

Se asignaron aleatoriamente 261 pacientes, en una proporción de 2:1, para recibir riociguat o placebo. El tiempo de tratamiento fue de 16 semanas (se perdió el seguimiento de 18

participantes por eventos adversos, fallecimiento, no adherencia al tratamiento, ausencia de eficacia, violación al protocolo y retiro del consentimiento).

Riociguat se administró a una dosis inicial de 1 mg tres veces al día, pudiendo llegar a un rango final de 0,5 mg a 2,5 mg tres veces al día, dependiendo de la presión arterial sistólica y la presencia de signos o síntomas de hipotensión. Las dosis alcanzadas al final de las 8 semanas de ajuste fueron las tomadas en consideración para continuar el tratamiento de los pacientes otras 8 semanas.

El criterio de valoración principal para valorar eficacia fue la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) desde el inicio hasta el final de la semana 16. Estudios previos mostraron que la diferencia clínicamente importante en la distancia recorrida durante 6 minutos entre el inicio y el final del estudio fue de 33 metros (IC95%: 15 a 50 m) (9).

Los desenlaces secundarios fueron los cambios desde el inicio hasta el final de la semana 16 en la resistencia vascular pulmonar (RVP), el nivel de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la clase funcional según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tiempo hasta el empeoramiento clínico y la puntuación de disnea de Borg (0: sin disnea a 10: disnea máxima).

La calidad de vida se evaluó mediante la puntuación en el Cuestionario de autorreporte grupal de 5 dimensiones de EuroQol (EQ-5D) con puntuaciones de -0,6 a 1,0 (las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida). Así mismo, se utilizó la puntuación del cuestionario Vivir con hipertensión pulmonar (LPH) con valores que van de 0 a 105 (cuanto más alta es la puntuación peor es la calidad de vida).

Los criterios de valoración de la seguridad fueron los eventos adversos durante el estudio y el período de seguimiento.

CHEST-2 (10) es un estudio multicéntrico, abierto y de un solo grupo, donde 237 (98%) de pacientes que completaron el estudio CHEST-1, ingresaron a una fase de extensión con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con riociguat a largo plazo. Consistió en una fase de ajuste de dosis doble ciego de 8 semanas, seguida de una fase de etiqueta abierta cuya duración estaba prevista hasta que riociguat fuese aprobado o estuviera disponible comercialmente. A los pacientes en el grupo placebo en CHEST-1 se les ajustó la dosis individualmente hasta llegar a un máximo de 2,5 mg tres veces al día, dependiendo de la presión arterial sistólica y de los síntomas de hipotensión. Los pacientes que estaban anteriormente en el grupo con riociguat, continuaron con la dosis que estaban recibiendo al final de estudio CHEST-1. Durante la fase de etiqueta abierta, los investigadores pudieron ajustar la dosis de riociguat (hasta una dosis máxima de 2,5 mg tres veces al día) de acuerdo con la necesidad de cada paciente. Las evaluaciones se realizaron al inicio de CHEST-2, a las 2, 4, 6, 8 y 12 semanas, y luego cada 3 meses.

El análisis de riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB2 mostró que los desenlaces de eficacia y seguridad del estudio CHEST-1 presentaron un bajo riesgo de sesgo:

**Tabla 1. Resumen de riesgo de sesgo – RoB 2**

Estudio	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Ghofrani, 2013 (CHEST-1) (6)	6-MWD	+	+	+	+	+	+
	RVP	+	+	+	+	+	+
	NT-proBNP	+	+	+	+	+	+
	Clase funcional	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario EQ-5D	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario LPH	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
	Parámetros hemodinámicos	+	+	+	+	+	+
	Puntuación de disnea de Borg	+	+	+	+	+	+

Estudio	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Simonneau, 2015 (CHEST-2) (7)	6-MWD	+	-	+	+	+	-
	NT-proBNP	+	-	+	+	+	-
	Clase funcional	+	-	+	+	+	-
	Cuestionario EQ-5D	+	-	+	+	-	-
	Eventos adversos	+	-	+	+	+	-

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado; 6-MWD, *6-minute walking distance* (prueba de caminata de 6 minutos); RVP, resistencia vascular pulmonar; LPH, *living with pulmonary hypertension*; Cuestionario EQ-5D, *EuroQol-5d*.

● Bajo riesgo de sesgo; ● Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; ● Alto riesgo de sesgo

## 5.1 EFICACIA

### Seguimiento a corto plazo (8)

Respecto al criterio de valoración principal (desenlace importante) los resultados mostraron a la semana 16 que la 6MWT en el grupo intervención aumentó comparado con el valor inicial en una media de 39 m vs. una disminución media de 6 m en el grupo control (diferencia de medias de mínimos cuadrados= 46 m; IC95%: 25 a 67;  $p < 0,001$ ).

La población se analizó por intención de tratar modificada (ITTm), siendo imputados los valores faltantes. El análisis de la población por protocolo (PP) mostró resultados similares con una diferencia de medias de mínimos cuadrados = 52 m (IC95%: 31 a 74;  $p < 0.001$ ) a favor del tratamiento con riociguat.

#### Desenlaces secundarios

La RVP disminuyó en 226 dyn·sec·cm vs. un aumento de 23 dyn·sec·cm en el grupo intervención y en el control, respectivamente (diferencia de medias de mínimos cuadrados = -246 dyn·sec·cm; IC95%: -303 a -190;  $p < 0.001$ ).

Los niveles de NT-proBNP disminuyeron en 291 pg/ml en el grupo intervención vs. un aumento de 76 pg/ml en el control (diferencia de medias de mínimos cuadrados = -444; IC95%: -843 a -45;  $p < 0.001$ ).

Asimismo, a las 16 semanas, 13 pacientes (15%) del grupo control pasaron a una clase funcional de la OMS inferior, 68 (78%) permanecieron en la misma clase funcional y 6 (7%) cambiaron a una clase funcional superior. En el grupo intervención 57 pacientes (33%) pasaron a una clase funcional inferior, 107 (62%) no cambiaron de clase funcional y 9 (5%) pasaron a una clase superior.

La puntuación de la disnea de Borg disminuyó 0,8 puntos en el grupo con la intervención y aumentó 0,2 puntos en el grupo control ( $p = 0.004$ ); sin embargo, de acuerdo con el análisis jerárquico de las variables, no pudo establecerse significación clínica.

Por otro lado, los resultados no mostraron una diferencia significativa respecto a la incidencia de eventos de empeoramiento clínico entre el grupo intervención (2%) y el control (6%);  $p = 0.17$ .

Con respecto a los parámetros hemodinámicos, la diferencia de medias de mínimos cuadrados fue -5 (IC95%: -7 a -3;  $p < 0.001$ ) para la presión arterial pulmonar media y 0,9 (IC95%: 0,6 a 1,1;  $p < 0.001$ ) para el gasto cardíaco, mostrando superioridad de riociguat.

#### Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos para la 6MWT según el tipo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), la clase funcional de la OMS, valores iniciales de 6MWT, edad y raza. Los resultados mostraron en los pacientes con HPTC inoperable una diferencia de medias de mínimos cuadrados = 54 m (IC95%: 29 a 78), mejora también observada según la clase funcional inicial (diferencia de medias de mínimos cuadrados = 54 m; IC95%: 28 a 79 en el subgrupo clase funcional III-IV).

**Tabla 2. Ghofrani, 2013 (CHEST-1) – Resultados de eficacia**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía - **Intervención:** riociguat - **Comparación:** placebo

Desenlace (cambio desde la línea de base a la semana 16)	Efectos absolutos anticipados (DE)			Certeza
	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)	LSM (IC95%)	
<b>6 -MWD (m)</b>	39 ± 79	-6 ± 84	<b>46</b> (25 a 67)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>RVP (dyn·sec·cm<sup>-5</sup>)</b>	-226 ± 248	23 ± 274	<b>-246</b> (-303 a -190)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	1508 ± 2338	76 ± 1447	<b>-444</b> (-843 a -45)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
<b>Clase funcional WHO</b>	57 pacientes (33%) pasaron a una clase inferior, 107 (62%) en la misma clase, 9 (5%) a clase superior	13 pacientes (15%) pasaron a una clase inferior, 68 (78%) en la misma clase, 6 (7%) a clase superior	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Score de disnea Borg</b>	-0.8 ± 2	0.2 ± 2.4	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>EQ-5D score</b>	0.06 ± 0.28	-0.08 ± 0.34	<b>0.13</b> (0.06 a 0.21)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>LPH score</b>	-7 ± 19	-2 ± 19	<b>-6</b> (-10 a -1)	⊕⊕⊕⊕ Alta

**Abreviaturas:** 6-MWD, 6-minute walking distance IC95%, Intervalo de confianza del 95%; LSM, diferencia de media de mínimos cuadrados; RVP, resistencia vascular pulmonar; DE, desviación estándar.

**Explicaciones:** a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso)

### Seguimiento a largo plazo (10)

La 6MWT, al año de seguimiento de los pacientes CHEST-1, había aumentado  $59 \pm 58$  m (n = 114) frente a  $37 \pm 69$  (n = 58), en los grupos con riociguat y placebo, respectivamente.

En la población general, la 6MWT había aumentado  $51 \pm 62$  m (n = 172), siendo la media de  $409 \pm 96$  m (n = 172) al año de seguimiento vs.  $351 \pm 78$  m (n = 237) al inicio.

Respecto al NT-proBNP, la disminución obtenida en los pacientes del grupo con riociguat en CHEST-1, se mantuvo hasta un año en el estudio CHEST-2. Los individuos que recibieron placebo en CHEST-1, luego de pasar a recibir riociguat en CHEST-2, mostraron una disminución del NT-proBNP. En la población general, al cabo de un año el NT-proBNP cambió en  $-416 \pm 1321$  pg·mL<sup>-1</sup> (n=149) comparado con el valor inicial (n=204).

Las clases funcionales de la OMS, al año, en los pacientes del antiguo grupo de riociguat (n=117), habían mejorado (50%); estabilizado (45%) y empeorado (4%). En los pacientes del previo grupo placebo (n=59) habían mejorado (39%); estabilizado (59%) y empeorado (2%).

Al cabo de un año, en la población general (n=176), el 47%, 50% y 3% de los pacientes habían mejorado, estabilizado o empeorado, respectivamente la clase funcional de la OMS.

En la población general, al cabo de 1 año, la proporción de pacientes por la clase funcional OMS fue: I=14%, II=54%, III=31% y IV=1% (n=177), respectivamente, en comparación con el 1%, 31%, 65% y 3% (n=236) al inicio.

**Tabla 4. Simonneau, 2015 (CHEST-2) – Resultados de eficacia**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía

**Intervención:** riociguat

**Comparación:** placebo

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza
	Riociguat Tiempo de seguimiento: Media	Placebo Tiempo de seguimiento: Media	
<b>6 -MWD</b> (m)	<b>12 semanas:</b> 406 <b>1 año:</b> 411	<b>12 semanas:</b> 414 <b>1 año:</b> 405	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja
<b>NT-proBNP</b> (pg/mL)	<b>12 semanas:</b> -316 ± 2350 <b>1 año:</b> -375 ± 1182	<b>12 semanas:</b> -508±1137 <b>1 año:</b> -505±1591	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja
<b>EQ-5D score</b>	<b>12 semanas:</b> 0,13 ± 0,24 <b>1 año:</b> 0,12 ± 0,29	<b>12 semanas:</b> 0.07 ± 0,23 <b>1 año:</b> 0,01 ± 0,30	⊕○○○ <sup>ab</sup> Muy Baja
<b>LPH score</b>	<b>12 semanas:</b> -13,2±16,7	<b>12 semanas:</b> -10,8±18,9 (67)	⊕○○○ <sup>ab</sup> Muy Baja

**Abreviaturas:** IC95%, Intervalo de confianza del 95%; LSM, diferencia de media de mínimos cuadrados; RVP, resistencia vascular pulmonar; 6-MWD, 6-minute walking distance.

**Explicaciones:** a. Riesgo de sesgo D2; b. Riesgo de sesgo D5

## 5.2 CALIDAD DE VIDA

### Seguimiento a corto plazo (8)

La evaluación de la calidad de vida mostró una diferencia significativa entre el grupo con la intervención y el control en el cambio de la puntuación del EQ-5D (diferencia de medias de mínimos cuadrados = 0,13; IC95%: 0,06 a 0,21; p <0,001). Sin embargo, el cambio en la puntuación del cuestionario LPH (*Living with Pulmonar Hipertension*) entre ambos grupos de tratamiento no fue significativo (diferencia de medias de mínimos cuadrados = -6 (IC95%: -10 a -1; p = 0,1). Ambos desenlaces fueron considerados como resultados exploratorios.



### Seguimiento a largo plazo (10)

La mejora en la puntuación del cuestionario EQ-5D observada en el grupo de pacientes con riociguat al final de CHEST-1 (n=153) se mantuvo en CHEST-2 tanto en la semana 12 (n=147) como al año (n=114). Los cambios en la puntuación EQ-5D fueron: +0,10 ( $\pm 0,23$ ) a la semana 16 del CHEST-1, y +0,13 ( $\pm 0,24$ ) en la semana 12 y +0,12 ( $\pm 0,29$ ) al final del año en CHEST-2. Por otra parte, los pacientes del grupo placebo no mostraron ninguna mejora durante CHEST-1 (n=80), mientras que luego del pasaje a riociguat en CHEST-2 mostraron una mejora moderada en la semana 12 (n=76) y al año (n=59). Los cambios en la puntuación EQ-5D fueron: -0,03 ( $\pm 0,26$ ), +0,07 ( $\pm 0,23$ ) y +0,01 ( $\pm 0,30$ ) respectivamente.

## 5.3 SEGURIDAD

### Seguimiento a corto plazo (8)

Los eventos adversos (EA) graves que se reportaron con mayor frecuencia, al comparar el grupo con la intervención vs. el grupo control, fueron insuficiencia ventricular derecha (3% vs. 3%), síncope (2% vs. 3%) y hemoptisis (2%). En cuanto a los EA graves relacionados con el fármaco, en el grupo intervención incluyeron síncope en 3 (2%), insuficiencia renal aguda en 1 (1%) e hipotensión en 1 (1%), de los pacientes, mientras que en el control fueron síncope en 1 (1%) y traumatismo 1 (1%).

Si bien, 4 (2%) de los pacientes del grupo intervención y 2 (2%) de los pacientes del control interrumpieron el tratamiento debido a EA graves, ninguno de los eventos se consideró relacionado con el fármaco de estudio. Se reportaron muertes relacionadas con EA en 2 (1%) de los pacientes (1 con insuficiencia cardíaca y 1 con insuficiencia renal aguda) del grupo con la intervención, y en 3 (3%) de los pacientes (1 con insuficiencia respiratoria, 1 con paro circulatorio y 1 con paro cardíaco) del control. La insuficiencia renal aguda fue considerada por el investigador como un evento relacionado con el fármaco del estudio.

**Tabla 3. Ghofrani, 2013 (CHEST-1) – Resultados de seguridad**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía - **Intervención:** riociguat - **Comparación:** placebo

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (n (%))			Certeza
	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)	Diferencia (IC95%)*	
Empeoramiento clínico				
Todos los eventos	4 (2)	5 (6)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada



Hospitalización por HP	0	1 (1)	1% (-1,3% a 5,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Disminución de la distancia en 6-MWD debido a HP	1 (1)	2 (2)	1% (-2,2% a 6,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Empeoramiento persistente de clase funcional OMS por HP	0	1 (1)	1% (-1,3% a 5,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Muerte	2 (1)	3 (3)	2% (-1,5% a 8,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos				
Cualquier EA	159 (92)	76 (86)	6% (-1,6% a 15,3%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Cefalea	43 (25%)	12 (14%)	11% (-0,5% a 20,0%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Mareo	39 (23%)	11 (12%)	11% (-0,9% a 19,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dispepsia	31 (18%)	7 (8%)	10% (-0,9% a 17,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Edema periférico	27 (16%)	18 (20%)	4% (-5,4% a 14,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Nasofaringitis	26 (15%)	8 (9%)	6% (-3,1% a 13,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Nauseas	19 (11%)	7 (8%)	3% (-5,5% a 9,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Vómitos	17 (10%)	3 (3%)	7% (0,0% a 12,8%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Diarrea	17 (10%)	4 (5%)	5% (-2,6% a 11,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Hipotensión	16 (9%)	3 (3%)	6% (-0,9% a 11,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Infección respiratoria alta	10 (6%)	4 (5%)	1% (-6,2% a 6,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	8 (5%)	2 (2%)	3% (-2,1% a 7,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Disnea	8 (5%)	12 (14%)	9% (1,8% a 18,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada





Tos	9 (5%)	16 (18%)	13% (5,1% a 22,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Constipación	10 (6%)	1 (1%)	5% (-0,6% a 9,7%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dolor torácico	7 (4%)	4 (5%)	1% (-4,0% a 8,0%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Aumento nivel creatinina sérica	3 (2%)	5 (6%)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Insomnio	4 (2%)	6 (7%)	5% (-0,0% a 12,4%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Sincope	4 (2%)	3 (3%)	1% (-2,9% a 7,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dolor en las extremidades	3 (2%)	5 (6%)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
<b>Abreviaturas:</b> IC95%, Intervalo de confianza del 95%; EA, eventos adversos *Valores calculados por mediante MedCalc (9) <b>Explicaciones:</b> a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso)				

### Seguimiento a largo plazo (10)

Se reportaron EA de grado 3 o superior en 150 (97%) en el grupo riociguat vs. 78 (95%) en el grupo placebo del CHEST-1 (diferencia= 2%; IC95%: -3,0% a 2,7%). Se informaron EA graves en 63 (41%) pacientes con riociguat vs. 37 (45%) con placebo (diferencia= 4%; IC95%: -9,0% a 17,1%). La interrupción debido a la presencia de EA graves fue de 3 (2%) pacientes en el grupo de riociguat y 4 (5%) previo grupo con placebo (diferencia= 3%; IC95%: -1,7% a 10,2%).

**Tabla 5. Simonneau, 2015 (CHEST-2) - Resultados de seguridad**

**Paciente o población:** Pacientes de 18 a 80 años con HP tromboembólica crónica o HP persistente/recurrente después de la AESP fueron incluidos en el estudio CHEST-1 - **Intervención:** riociguat - **Comparación:** placebo

Desenlace Nº de participantes = 386 (1 estudio) Seguimiento: 10 años	Efectos absolutos anticipados (n(%))			Certeza
	Riociguat (n=155)	Placebo (n=82)	Diferencia*(IC95%)	
Cualquier EA grado ≥3	150 (97%)	78 (95%)	2% (-3,0% a 2,7%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Nasofaringitis	37 (24%)	18 (22%)	2% (-9,8% a 12,5%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Mareo	29(19%)	16(20%)	1% (-9,0% a 12,3%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Edema periférico	24 (15%)	19 (23%)	8% (-2,1% a 19,3%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja



Diarrea	21 (14%)	12 (15%)	1% (-7,8% a 11,4%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Tos	20 (13%)	12 (15%)	2% (-6,7% a 12,3%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Disnea	18(12%)	9 (11%)	9% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Infección del tracto respiratorio superior	18(12%)	8 (10%)	2% (-7,4% a 9,7%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
EA relacionados con medicamentos	70(45%)	39 (48%)	3% (-10,1% a 16,1%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Interrupción debido a EA	3(2%)	5 (6%)	4% (-0,1% a 11,5%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
EA graves	63(41%)	37(45%)	4% (-9,0% a 17,1%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Interrupción debido a EA graves	3 (2%)	4 (5%)	3% (-1,7% a 10,2%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Síncope	10 (6%)	7 (9%)	3% (-3,7% a 11,6%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja
Hipotensión	9 (6%)	6 (7%)	1% (-5,2% a 9,1%)	⊕⊕○○ <sup>ab</sup> Baja

**Abreviaturas:** IC95%, Intervalo de confianza del 95%; EA, eventos adversos

\*Valores calculados por mediante la calculadora MedCalc (9)

**Explicaciones:** a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso); b. Riesgo de sesgo D2

## 6. COBERTURA INTERNACIONAL

Riociguat (ADEMPAS®) se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) con los números de registro 44227, 44228, 44229 y 44231. Los nombres de los medicamentos y sus correspondientes formas farmacéuticas son: Adempas 1,0 MG (riociguat 1 mg comprimido), Adempas 1,5 MG (riociguat 1,5 mg comprimido), Adempas 2,0 MG (riociguat 2,0 mg comprimido) y Adempas 2,5 MG (riociguat 2,5 mg comprimido).

El laboratorio responsable de su comercialización en Uruguay es Bayer, siendo su venta bajo receta profesional. Por información brindada por el MSP, riociguat cuenta con registro para el tratamiento de la "Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), y de ciertos tipos de Hipertensión arterial pulmonar (HAP)". Riociguat no se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para esta indicación.

## 7. EVALUACIONES ECONÓMICAS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES

Se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas (que se presenta en detalle en el informe adjunto IREE 2024-026) cuyo objetivo fue evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO. Brevemente, se realizó una búsqueda de estudios económicos publicados, y se evaluó la calidad y transferibilidad de la evidencia a partir de la adaptación de herramientas específicas validadas. Asimismo, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas realizadas por Agencias de ETS de referencia internacional y las políticas de cobertura sobre la intervención.

### 7.1 Evidencia económica internacional

Se seleccionó un estudio de análisis de impacto presupuestario, donde se modelaron poblaciones con HP no operables o HPTEC persistente o recurrente (11).

La intervención fue riociguat más terapia estándar para la HP o riociguat como monoterapia en la HPTEC, y el control consistió en terapia estándar o ausencia de control para la HP o la HPTEC, respectivamente. El desenlace de interés fue el cambio incremental en el presupuesto, calculándose el impacto presupuestario como un aumento del gasto anual para tratar con riociguat a los pacientes con HP o HPTEC, en términos de costo/paciente/mes (PMPM) y por año (PMPA), el gasto anual total y el costo por clase terapéutica desde la perspectiva de un plan de salud estadounidense con y sin cobertura de Medicare, durante un periodo de un año.

Los costos de este análisis conciernen a los fármacos, su administración, su seguimiento y se expresaron en dólares estadounidenses (USD) correspondientes a 2013. Los costos a futuro no fueron descontados. Además, fue realizado un análisis de sensibilidad univariado para medir la robustez del modelo.

La inclusión de riociguat al formulario terapéutico para tratar pacientes con HP y HPTEC, aumentó el gasto anual total estimado de USD 328.807 a USD 600.654 y de USD 329.382 a USD 601.800, en un plan con y sin Medicare, respectivamente. El impacto del costo de añadir riociguat para el plan de salud fue de USD 0,02 PMPM y USD 0,27 PMPA, reflejando un aumento del 82,7% en el gasto farmacéutico durante el primer año para estos pacientes.

El estudio presenta ciertas limitaciones: 1) se enfocó en pacientes adultos con HAP y HPTEC, pudiendo los resultados no ser aplicables a otros grupos etarios; 2) el impacto presupuestario pudo variar según el número de pacientes tratados, aunque es poco probable debido a la baja prevalencia de estas enfermedades; 3) una parte significativa del

gasto adicional provino del uso de riociguat en pacientes con HPTEC sin tratamientos previos disponibles; 4) el modelo asumió que todos los pacientes estaban completamente adheridos y que no había complicaciones o costos adicionales, no reflejando siempre la práctica clínica real; 5) no se incluyeron los costos indirectos y sociales asociados con los pacientes; 6) el análisis no evaluó la seguridad ni la eficacia de los tratamientos, limitando así la comprensión completa de su valor.

## 7.2 Informes económicos de agencias de referencia

El Ministerio de Salud de Chile en 2017 recomendó el uso de riociguat como un medicamento que no presenta mayores obstáculos en su aplicación, en base al número de pacientes previstos y la vía de administración del medicamento. No obstante, consideraron necesario tener en cuenta la disparidad en la oferta de horas de especialidad, imagenología y la necesidad de un seguimiento riguroso a los pacientes para valorar el avance de la enfermedad y las terapias relacionadas (12). El informe de síntesis de evidencia realizado evaluó el uso de riociguat para el tratamiento de pacientes adultos con HPTEC persistente o recurrente postcirugía o con HPTEC inoperable y para el tratamiento de adultos con HP para mejorar la capacidad de ejercicio, la clase funcional de la OMS y enlentecer el deterioro clínico.

Se calculó un costo estimado por paciente, tomando como referencia la posología recomendada por EMA, y un precio promedio de venta al año 2017 de 31.154 pesos chilenos (CLP) por comprimido de 2,5 mg. Además, se asumió que el paciente permanecería todo el año en tratamiento, lo que generaría un costo anual por paciente de CLP 34.113.630 (USD 52.490). Adicionalmente, se realizó un análisis de impacto presupuestario, tomando como base que la prevalencia de personas que necesitarían riociguat (1,4 / 1.000.000 tanto para el tratamiento de la HPTEC no operable o de la HPTEC residual postcirugía), y su incidencia (0,4 / 1.000.000 de habitantes). Para llevar a cabo la proyección a 5 años, se tomó en cuenta un incremento poblacional del 1.06% (datos del censo de 2017), y un crecimiento anual del 3% en los precios (número que coincide con el objetivo de inflación establecido por el Banco Central de Chile). Esto generó una proyección presupuestaria de CLP 554 millones para el año 1, CLP 647 millones para el año 2, CLP 736 millones para el año 3, CLP 820 millones para el año 4 y CLP 901 millones para el año 5. Incluso siendo una patología poco prevalente, los costos encontrados implicaron un importante impacto presupuestal.

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina en 2016, a partir de un informe de respuesta rápida estimó el costo mensual de tratamiento con riociguat de HP y HPTEC en ARS 138.354,86 (USD 9.162,57). La conclusión fue que el alto impacto de sus costos podría limitar la disponibilidad del tratamiento (13).

## 7.3 Cobertura internacional

En **Argentina**, bajo normativa de ANMAT (julio de 2019) se recomienda la cobertura de riociguat para el tratamiento de pacientes adultos con HP, clase funcional OMS grado II – III y para pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) Secundaria a Enfermedad Tromboembólica Crónica, con contraindicación debidamente justificada para la endarterectomía pulmonar o con HP persistente o recurrente luego de la endarterectomía pulmonar, clase funcional OMS II a III (14); (15); (16).

En **Alemania**, el Comité Mixto Federal (G-BA) en octubre de 2014, recomienda la cobertura del uso de riociguat para el tratamiento de la HPTEC y HP en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III. En la HPTEC, está indicado en pacientes con enfermedad inoperable o con HPTEC persistente o recurrente postcirugía. En cuanto a la HP, puede emplearse en monoterapia o en combinación con ERA (17). El 21 de diciembre de 2023, el G-BA también recomendó el uso de riociguat en combinación con ERA en pacientes pediátricos menores de 18 años, con peso corporal igual o superior a 50 kg y clase funcional OMS II a III (18).

En **España**, el Ministerio de Sanidad en diciembre de 2019, recomienda la cobertura del riociguat para uso hospitalario como medicamento huérfano (no especifica indicación (19).

En **Francia**, el Comité de Transparencia de la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el 28 de febrero de 2024 emitió un informe de evaluación de tecnologías sanitarias recomendando favorablemente el reembolso de riociguat (Adempas® 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg) para el tratamiento en niños y adolescentes con HP (6 años a 17 años), con un peso corporal mayor o igual a 50kg y con clase funcional OMS II a III, en combinación con ERA (20).

En **Canadá**, el CDA-AMC *Canadian Drug Expert Review Committee* en diciembre de 2015 recomendó la inclusión del riociguat en la lista de medicamentos para el tratamiento del HP como monoterapia o en combinación con ARE en pacientes adultos de 18 años o mayores con HP de clase funcional OMS II o III. La recomendación se aplica si: el paciente debe tener un control inadecuado con una terapia de 1ª línea para HP, el medicamento debe ser prescrito por un profesional con experiencia en diagnóstico y tratamiento de HP, y el costo de riociguat no debe exceder el del tratamiento de 2ª línea más económico para HP (21).

**Brasil** realizó una recomendación desfavorable a la inclusión de riociguat para el tratamiento de la HPTEC inoperable o persistente/recurrente postcirugía y en pacientes adultos con HP que no alcanzaran una respuesta satisfactoria con el tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE5i) y un antagonista de los receptores de endotelina (ERA), como alternativa al tratamiento combinado triple con selexipag, PDE5i y ERA. (22); (23); (24).

En **Australia** la compañía farmacéutica optó por retirar la presentación de riociguat previo a ser evaluado (25).

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de riociguat proviene del estudio clínico pivotal CHEST-1 y su correspondiente seguimiento a largo plazo (CHEST-2).

A las 16 semanas, la mejora en la prueba de marcha de 6 minutos con riociguat comparado con placebo, fue clínicamente relevante y estadísticamente significativa en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, no elegibles para cirugía o que tenían hipertensión pulmonar persistente o recurrente postcirugía.

El análisis de subgrupos mostró que la magnitud del efecto de riociguat fue mayor en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable y que inicialmente se encontraban en la clase funcional de la OMS III. No obstante, se debe considerar que el estudio no fue diseñado para mostrar diferencias estadísticamente significativas en subgrupos.

Riociguat también se asoció con mejoras en la resistencia vascular pulmonar, el nivel de NTproBNP y la clase funcional de la OMS. De igual modo, el tratamiento con riociguat mostró una mejora significativa en algunas variables hemodinámicas. Se constató una disminución estadísticamente significativa de la PPM y un aumento del GC en comparación con el placebo. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias entre riociguat y el placebo, en el tiempo hasta empeoramiento clínico ni en la disnea.

En la evaluación de la calidad de vida, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, a favor del riociguat, en el cambio en la puntuación del EQ-5D, pero no en el cambio en la puntuación del cuestionario LPH.

Por otro lado, en los pacientes tratados con riociguat se reportaron algunos eventos adversos considerados importantes debido su potencial gravedad, como la insuficiencia renal aguda, la hipotensión, el síncope y la presencia de hemoptisis.

Al año de seguimiento comparado con el inicio, riociguat mostró ser beneficioso sobre la eficacia (aunque con un nivel de certeza de evidencia más incierto). La mejora en la puntuación del cuestionario EQ-5D observada a las 16 semanas en los pacientes que recibieron riociguat, se mantuvo al año de seguimiento. Los pacientes que recibieron placebo hasta la semana 16, luego del pasaje a riociguat también mostraron una mejora en la puntuación del cuestionario EQ-5D a largo plazo. El perfil de seguridad de riociguat al año de seguimiento fue similar al constatado a corto plazo (16 semanas).

No obstante, la etiqueta abierta del estudio de seguimiento, la ausencia de un grupo de control, más la retirada de pacientes y los diferentes períodos de tiempo de los tratamientos, el uso de tratamientos concomitantes para la hipertensión pulmonar no permite concluir sobre los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo.



En relación con el perfil económico, únicamente fue posible recopilar información correspondiente a un estudio de impacto presupuestario realizado en 2014 en EE. UU. La incorporación de riociguat para el tratamiento de pacientes con HAP y HPTEC, reflejó un costo de tratamiento elevado, aunque debido a la baja prevalencia de estas enfermedades el impacto global en el presupuesto de un plan de salud podría ser moderado, según los autores. Este análisis presentó varias limitaciones, principalmente relacionadas a las suposiciones de adherencia completa al tratamiento y la falta de evaluación en lo que refiere a seguridad y eficacia.

Evaluaciones económicas realizadas por el Ministerio de salud de Chile en 2017 y el IECS en Argentina en 2016 estimaron un costo elevado con riociguat, limitando la disponibilidad del tratamiento.

Argentina, Alemania, España, Francia y Canadá contemplan la cobertura de riociguat para el tratamiento de HPTEC, detallando en cada caso las condiciones de la indicación.

## Referencias

1. European Society of Cardiology. Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
2. A Arroyo L, Banchieri V, Carrocio MN y otros. Estimación de prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) en población con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asistida en Hospital Pasteur en el período de octubre 2015 hasta abril 2017 [en línea]. Monografía de Pre-Grado. Montevideo: Udelar. FM, 2017. 24 p.).
3. Carlos Andrés Quezada Loaiza, María Teresa Velázquez Martín, Carmen Jiménez López-Guarch, María José Ruiz Cano, Paula Navas Tejedor et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. Revista Española de Cardiología, Vol. 70. Núm. 11. Páginas 915-923 (noviembre 2017).
4. European Medicines Agency. Adempas-riociguat <https://www.ema.europa.eu>
5. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017.
6. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
7. Cochrane Iberoamérica. Redacción de los resultados con la terminología de GRADE. [Online].
8. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. The New England Journal of Medicine. 2013 julio.
9. Stephen C Mathai, Milo A Puhon, Diana Lam, Robert A Wise. The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):428–433.
10. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H, Grimminger F, Hoeper M, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). European Respiratory Journal. 2015, mayo.
11. Burudpakdee C, Shah A, Joish VN, Divers C, Yaldo A. Budgetary impact of adding riociguat to a US health plan for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am Health Drug Benefits. [Online]; 2014;7(9):479–87



12. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. [Online].; 2018)
13. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria- IECS. Riociguat en el tratamiento de hipertensión pulmonar. [Online].; 2016.)
14. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Hipertensión Pulmonar, ANEXO I EX-2019-57517190-APN-GGE#SSS. [Online].; 2019.
15. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Hipertensión Pulmonar- Protocolo de recupero - Fundamentos terapeuticos- Anexo II – EX -2019-57517190-APN-GGE#SSS. [Online].; 2019.
16. Ministerio de Salud- Superintendencia de Servicios de Salud. Protocolo de Recupero: Hipertensión Arterial Pulmonar. [Online].; 2019.
17. Federal Joint Committee (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzen (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. [Online].; 2014.
18. Federal Joint Committee (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Riociguat. [Online].; 2023.
19. Ministerio de sanidad- Gobierno de España. Prestación Farmacéutica Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. [Online].; 2022.
20. Haute Autorité de Santé - HAS. riociguat (ADEMPAS 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg). [Online].; 2024.
21. CADTH canadian drug expert review committee. Riociguat (Adempas — Bayer HealthCare Inc.). [Online].; 2015.
22. Gobierno Federal de Brasil- Imprensa Nacional. Diário Oficial da União-Seção 1. [Online].; 2022.
23. (CONITEC. Relatório de Recomendação- Riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. [Online].; 2022.
24. (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Ata da 128ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos. [Online].; 2024.
25. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). RIOCIQUAT. [Online].; 2024.



# **Riociguat en hipertensión pulmonar**

**Informe Rápido de Síntesis de Evidencia**

**IR 2024-023**

## RESUMEN

### Introducción

La hipertensión pulmonar se define como una presión media en la arteria pulmonar mayor a 20 mmHg en reposo, que puede ser producida por diferentes patologías, definiendo cinco grupos clínicos de hipertensión pulmonar: 1) primaria; 2) secundaria a cardiopatía izquierda; 3) asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia; 4) asociada a obstrucciones arteriales pulmonares; 5) mecanismo desconocido o multifactorial. Se estima que la prevalencia mundial de la hipertensión pulmonar fue de alrededor del 1% en 2022; en Uruguay, para el año 2017, la prevalencia fue de 19,7% en > 40 años en pacientes con EPOC.

### Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible acerca de riociguat en adultos o niños con hipertensión pulmonar de grupo 4 inoperables o con hipertensión pulmonar persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar en comparación con placebo.

### Metodología

Se realizó la búsqueda sistemática según el procedimiento PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Epistemonikos y Cochrane, la misma apuntó a ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas, sin restricción de años. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento PR0202.1 de análisis crítico. La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó con AMSTAR 2, el riesgo de sesgo con RoB 2, la certeza de los *outcomes* con GRADE, y la tabla SoF con GRADEpro. Dado que la metodología sistemática reveló una escasez de evidencia sobre el tema, se procedió a ampliar la búsqueda orientada a guías de práctica clínica, realizando una búsqueda no sistemática. Se analizó mediante la herramienta AGREE 2 la calidad de la guía.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se obtuvieron 129 resultados, de los cuales luego de la eliminación de duplicados y la lectura de título y resumen y de texto completo, se seleccionaron 2 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían a 1 ECAs Ghofrani, 2013 (estudio CHEST-1) y una extensión abierta a largo plazo de este, Simonneau, 2015 (CHEST-2). Esta decisión fue evaluada en conjunto con el Consejo Técnico.

Los análisis críticos de los estudios con RoB 2 identificaron riesgo de sesgo bajo.

Finalmente, de la búsqueda no sistemática se extrajo una guía de recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

### Evidencia actual



En función a la búsqueda realizada, 2 estudios cumplieron con las características de la pregunta PICO. Se analizaron los resultados en tablas comparativas de efecto para su revisión por parte del equipo de Consejo Técnico de AETSU.



## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar (HP) se define como una presión media en arteria pulmonar (PAPm) mayor a 20 mmHg en reposo (1). Esto puede deberse a distintos mecanismos fisiopatológicos, por aumento del flujo pulmonar y de la resistencia vascular o una combinación de ambos. Múltiples patologías son capaces de producir HP. De acuerdo con la clasificación clínica, existen cinco grupos diferentes de HP (1):

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar
- Grupo 2: hipertensión secundaria a cardiopatía izquierda
- Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia
- Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
- Grupo 5: hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar en cuatro clases: (1).

- CF I: pacientes con HP, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope;
- CF II: pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF III: pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF IV: pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Según datos epidemiológicos se estima que la HP tiene una prevalencia de alrededor del 1% de la población mundial (1). En Uruguay en 2017, la prevalencia de la HP en pacientes con EPOC fue de 19,7% en mayores de 40 años (2). La HAP se caracteriza por aumento de resistencias vasculares pulmonares, disfunción progresiva del ventrículo derecho y muerte. No obstante, los avances terapéuticos, continúa asociándose a una alta morbimortalidad (3).

El tratamiento de la HP consiste en medidas generales (actividad física, rehabilitación, oxigenoterapia, diuréticos, fármacos cardiovasculares, anticoagulación, vacunación) y medidas específicas (fármacos antagonistas duales de los receptores de endotelina, análogos de la prostaciclina, estimulador de la guanilato ciclasa soluble). Así mismo,

algunos pacientes del grupo 4 pueden demandar tratamiento quirúrgico (endarterectomía) (1).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Riociguat actúa estimulando la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC), la cual se encuentra en el sistema cardiopulmonar, y el receptor del óxido nítrico (NO). Este fármaco restaura la vía NO-sGC-cGMP mediante un doble mecanismo de acción: sensibiliza la sGC al NO endógeno estabilizando la unión del NO-sGC; y estimula directamente la sGC independientemente del NO. De esta forma restaura la vía NO-sGC-cGMP, llevando a que la generación de cGMP sea mayor. Al aumentar el cGMP, riociguat inhibe la vasoconstricción y la inflamación, previniendo la trombosis.

La forma farmacéutica son comprimidos recubiertos que contienen: 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg de riociguat. La dosis inicial recomendada es 1 mg tres veces al día durante dos semanas. En los pacientes adultos, la dosis se debe aumentar 0,5 mg tres veces al día cada dos semanas llegando un máximo de 2,5 mg 3 veces al día, si la presión arterial sistólica es mayor o igual a 95 mm Hg y el paciente no presenta signos o síntomas de hipotensión.

La dosis diaria máxima total es 7,5 mg (2,5 mg 3 veces al día) para los adultos y los pacientes pediátricos que pesen al menos 50 kg (4).

### 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible acerca de riociguat en adultos o niños con hipertensión pulmonar de grupo 4 inoperables o con HP persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar en comparación con placebo.

La pregunta guía de la búsqueda se presenta a continuación:

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Adultos o niños con hipertensión pulmonar de grupo 4 inoperables o con HP persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar	Riociguat	Placebo	Eficacia: mortalidad, hospitalizaciones por HP, tiempo hasta el deterioro clínico, BNP/Nt pro-BNP, TM6M, clase funcional, parámetros hemodinámicos (por cateterismo o ecocardiograma).
			Seguridad: eventos adversos.
			Calidad de vida

**Abreviaturas:** TM6M, test de marcha de 6 minutos.

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda sistemática según el procedimiento PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Epistemonikos y Cochrane, la misma apuntó a ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas, sin restricción de años.

La búsqueda fue efectuada por dos analistas en el mes de noviembre de 2024.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos para la PICO original se presentan en la [Tabla 2](#).

Se utilizó la herramienta Excel para la eliminación de duplicados, así como para la inclusión y exclusión de referencias mediante el análisis primario de título y resumen, y el análisis secundario mediante la lectura de texto completo. Se analizó el riesgo de sesgo de los ECAs con la herramienta Risk-of-Bias 2 (RoB 2) (5), mientras que, el metaanálisis se analizó con la herramienta *Assesing the methodological Quality of Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) (6).

Adicionalmente, se aplicó la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (7) la cual representa el nivel de certeza de la evidencia. Se clasifica en 4 niveles:

1. **Alta certeza:** Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
2. **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
3. **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
4. **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Se realizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (8).



**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda ( <i>query</i> )   Filtros	Resultados
PubMed	"Riociguat" and "pulmonary hypertension"   MA, RS y ECAs	51
PubMed	Chronic thromboembolic pulmonary hypertension AND riociguat AND (children OR infants)   MA, RS y ECAs	5
PubMed	Riociguat and pulmonary hypertension   MA, RS y ECAs y niños (nacimiento a 18 años)	3
Epistemonikos	(title:(Riociguat) OR abstract:(Riociguat)) AND (title:(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) OR abstract:(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension))   RS	24
Epistemonikos	(title:(Riociguat) OR abstract:(Riociguat)) AND (title:(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) OR abstract:(Chronic thromboembolic pulmonary hypertension))   ECAs	44
Epistemonikos	(title:((title:(Riociguat) OR abstract:(Riociguat)) AND (title:(Pulmonary hypertension) OR abstract:(Pulmonary hypertension)) AND (title:(Young) OR abstract:(Young)))) OR abstract:((title:(Riociguat) OR abstract:(Riociguat)) AND (title:(Pulmonary hypertension) OR abstract:(Pulmonary hypertension)) AND (title:(Young) OR abstract:(Young))))	2

**Abreviaturas:** ECAs, ensayos clínicos aleatorizados; MA, metaanálisis; RS, revisiones sistemáticas.

\*En Epistemonikos también se realizó una búsqueda incluyendo el término "Child" pero dio 0 resultados.

Dado que las búsquedas sistemáticas revelaron una escasez de evidencia sobre el tema, se procedió a ampliar la búsqueda orientada a guías de práctica clínica (GPC) que evaluaran el uso de riociguat en la hipertensión pulmonar de grupo 4 inoperables o con HP persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar, con el objetivo de utilizarlas tanto como evidencia como para identificar nuevas fuentes, para determinar la eficacia y la seguridad de esta tecnología sanitaria.

La calidad de las guías se evaluó con la herramienta AGREE 2 (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) (9).

## 5. RESULTADOS

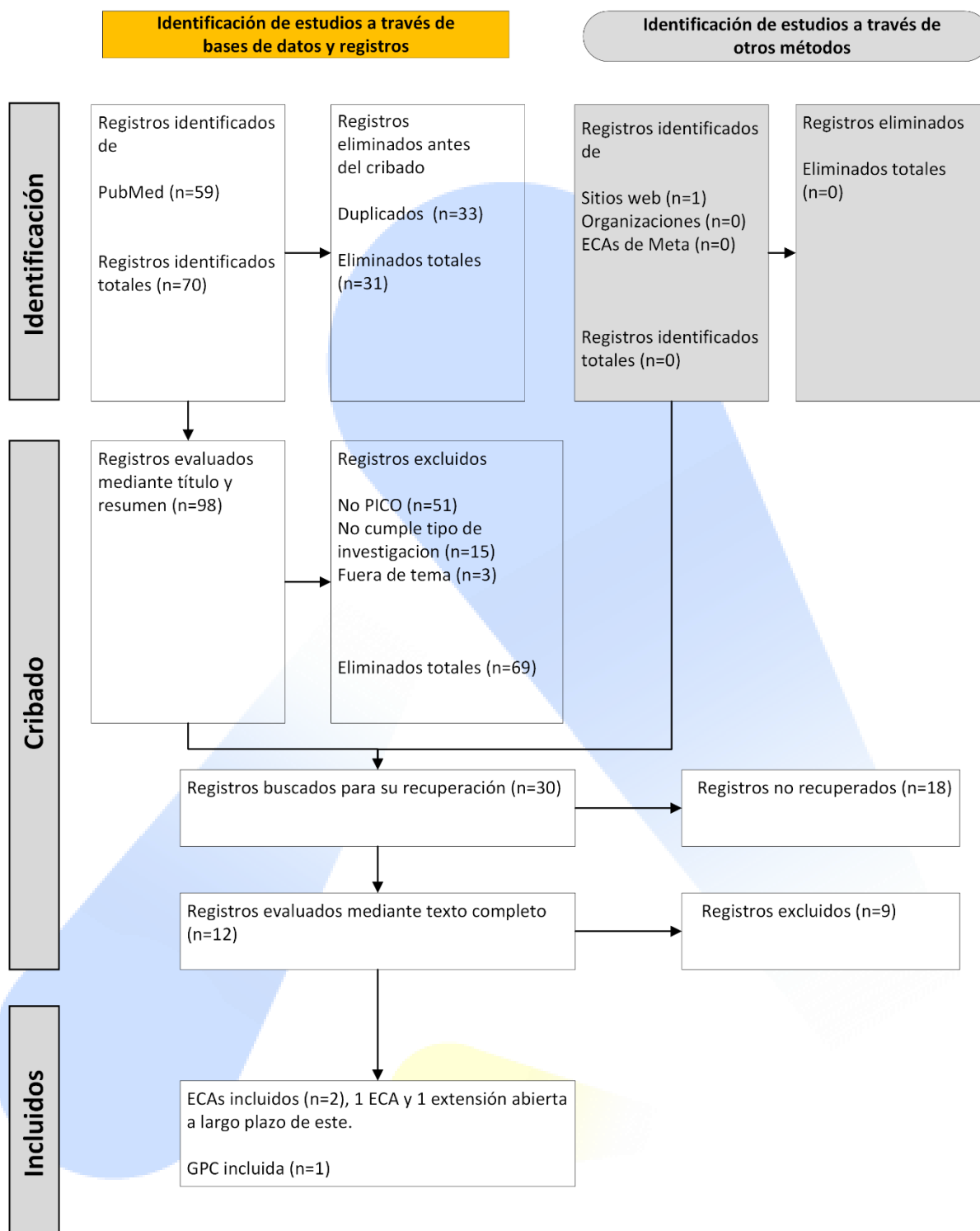
A partir de la búsqueda de ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas se obtuvieron 129 resultados. De éstos, 31 resultados fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 98 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen, excluyéndose 87 estudios. Los 11 estudios seleccionados fueron evaluados a partir de la lectura de texto completo. Finalmente se incluyó 1 ECA Ghofrani, 2013 (estudio CHEST-1) (10) y una extensión abierta a largo plazo de este (Simonneau, 2015 [CHEST-2] (11)). Esta decisión fue evaluada en conjunto con el Consejo Técnico.

Tras haber realizado una búsqueda no sistemática debido a la escasa cantidad de evidencia que se ajuste a la PICO, se halló la Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar (1) que fue desarrollada por el Grupo de Trabajo de Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS).

En esta sección se presenta la información extraída de cada fuente.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

Se realizaron los análisis críticos de los *outcomes* de los estudios incluidos utilizando la herramienta RoB 2. En la [Tabla 3](#) de esta sección se presentan los resultados. En la [Tabla 4](#) y [Tabla 5](#) de esta sección se presentan los resultados de los estudios incluidos.






**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

**Tabla 3.** Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

Estudio	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Ghofrani, 2013 (CHEST 1) (10)	6-MWD	+	+	+	+	+	+
	RVP	+	+	+	+	+	+
	NT-proBNP	+	+	+	+	+	+
	Clase funcional	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario EQ-5D	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario LPH	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+
	Parámetros hemodinámicos	+	+	+	+	+	+
	Puntuación de disnea de Borg	+	+	+	+	+	+
Simonneau, 2015 (CHEST 2) (11)	6-MWD	+	+	+	+	+	+
	NT-proBNP	+	+	+	+	+	+
	Puntuación de disnea de Borg	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario EQ-5D	+	+	+	+	+	+
	Cuestionario LPH	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	+	+	+	+	+

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado; 6-MWD, *6-minute walking distance* (prueba de caminata de 6 minutos); RVP, resistencia vascular pulmonar; LPH, *living with pulmonary hypertension*; Cuestionario EQ-5D, *EuroQol-5d*.

 Bajo riesgo de sesgo; 
  Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; 
  Alto riesgo de sesgo

A continuación, en la [Tabla 4](#), [5](#), [6](#) y [7](#) se presentan los resultados de los 2 estudios incluidos.

**Tabla 4. Ghofrani, 2013 (CHEST-1) – Resultados de eficacia**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía

**Intervención:** riociguat

**Comparación:** placebo

Desenlace (cambio desde la línea de base a la semana 16)	Efectos absolutos anticipados (DE)			Certeza
	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)	LSM (IC95%)	
<b>6 -MWD (m)</b>	39 ± 79	-6 ± 84	<b>46</b> (25 a 67)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>RVP (dyn·sec·cm<sup>-5</sup>)</b>	-226 ± 248	23 ± 274	<b>-246</b> (-303 a -190)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>NT-proBNP (pg/ml)</b>	1508 ± 2338	76 ± 1447	<b>-444</b> (-843 a -45)	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> Moderada
<b>Clase funcional WHO</b>	57 pacientes (33%) pasaron a una clase inferior, 107 (62%) en la misma clase, 9 (5%) a clase superior	13 pacientes (15%) pasaron a una clase inferior, 68 (78%) en la misma clase, 6 (7%) a clase superior	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Score de disnea Borg</b>	-0.8 ± 2	0.2 ± 2.4	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>EQ-5D score</b>	0.06 ± 0.28	-0.08 ± 0.34	<b>0.13</b> (0.06 a 0.21)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>LPH score</b>	-7 ± 19	-2 ± 19	<b>-6</b> (-10 a -1)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>PAP (mmHg)</b>	-4 ± 7	0.8 ± 7.3	<b>-5</b> (-7 a -3)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>PAM (mmHg)</b>	-9 ± 12	-0.3 ± 11.8	<b>-9</b> (-12 a -6)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>PAD (mmHg)</b>	-1 ± 5	-0.6 ± 5.2	<b>-0.6</b> (-1.7 a 0.6)	⊕⊕⊕⊕ <sup>a</sup> Moderada
<b>Gasto cardíaco (L/min)</b>	0.8 ± 1.1	-0.03 ± 1.07	<b>0.9</b> (0.6 a 1.1)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>PCWP (mmHg)</b>	0.6 ± 3.7	0.2 ± 4.3	<b>0.6</b> (-0.4 a 1.5)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Saturación de oxígeno arterial (%)</b>	-2 ± 4	-3 ± 8	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Frecuencia cardíaca (lpm)</b>	1±12	2 ± 12	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	-3± 15	-5 ± 12	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

**Abreviaturas:** 6-MWD, 6-minute walking distance IC95%, Intervalo de confianza del 95%; LSM, diferencia de media de mínimos cuadrados; RVP, resistencia vascular pulmonar; PAM, presión arterial media; PAP, presión arterial pulmonar; PCWP, presión de enclavamiento capilar pulmonar; PAD, presión auricular derecha; PaO<sub>2</sub>, presión arterial de oxígeno; DE, desviación estándar.

**Explicaciones:** a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso)

A la hora de evaluar la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE, no se pudieron evaluar los dominios de sesgo de publicación ni inconsistencia debido a que los resultados provienen únicamente de un estudio. Para los *outcomes* saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y PaO<sub>2</sub>, tampoco se pudo evaluar el dominio imprecisión debido a que no se tiene el resultado puntual de comparación entre los grupos.

**Tabla 5. Ghofrani, 2013 (CHEST-1) – Resultados de seguridad**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía  
**Intervención:** riociguat  
**Comparación:** placebo

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (n(%))			Certeza
	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)	Diferencia (IC 95%)*	
Empeoramiento clínico				
Todos los eventos	4 (2)	5 (6)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalización por HP	0	1 (1)	1% (-1,3% a 5,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Disminución de la distancia en 6-MWD debido a HP	1 (1)	2 (2)	1% (-2,2% a 6,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Empeoramiento persistente de la clase funcional de la OMS debido a HP	0	1 (1)	1% (-1.3% a 5.9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Muerte	2 (1)	3 (3)	2% (-1,5% a 8,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos				
Cualquier EA	159 (92)	76 (86)	6% (-1,6% a 15,3%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Cefalea	43 (25%)	12 (14%)	11% (-0,5% a 20,0%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Mareo	39 (23%)	11 (12%)	11% (-0,9% a 19,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dispepsia	31 (18%)	7 (8%)	10% (-0,9% a 17,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Edema periférico	27 (16%)	18 (20%)	4% (-5,4% a 14,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Nasofaringitis	26 (15%)	8 (9%)	6% (-3,1% a 13,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Nauseas	19 (11%)	7 (8%)	3% (-5,5% a 9,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada

**Tabla 5. Ghofrani, 2013 (CHEST-1) – Resultados de seguridad**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía

**Intervención:** riociguat

**Comparación:** placebo

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (n(%))			Certeza
	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)	Diferencia (IC 95%)*	
Vómitos	17 (10%)	3 (3%)	7% (0,0% a 12,8%)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Diarrea	17 (10%)	4 (5%)	5% (-2,6% a 11,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Hipotensión	16 (9%)	3 (3%)	6% (-0,9% a 11,9%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Infección respiratoria alta	10 (6%)	4 (5%)	1% (-6,2% a 6,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	8 (5%)	2 (2%)	3% (-2,1% a 7,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Disnea	8 (5%)	12 (14%)	9% (1,8% a 18,1%)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Tos	9 (5%)	16 (18%)	13% (5,1% a 22,6%)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Constipación	10 (6%)	1 (1%)	5% (-0,6% a 9,7%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dolor torácico	7 (4%)	4 (5%)	1% (-4,0% a 8,0%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Aumento nivel creatinina sérica	3 (2%)	5 (6%)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Insomnio	4 (2%)	6 (7%)	5% (-0,0% a 12,4%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Sincope	4 (2%)	3 (3%)	1% (-2,9% a 7,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Dolor en las extremidades	3 (2%)	5 (6%)	4% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada

**Abreviaturas:** IC95%, Intervalo de confianza del 95%; EA, eventos adversos

\*Valores calculados por mediante MedCalc (12)

**Explicaciones:** a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso)

A la hora de evaluar la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE, no se pudieron evaluar los dominios de sesgo de publicación ni inconsistencia debido a que los resultados provienen únicamente de un estudio.

**Tabla 6. Simonneau, 2015 (CHEST-2) (11)- Resultados de seguridad**

**Paciente o población:** Pacientes de 18 a 80 años con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica técnicamente inoperable o hipertensión pulmonar persistente/recurrente después de la AESP fueron incluidos en el estudio CHEST-1.

**Intervención:** riociguat

**Comparación:** placebo

Desenlace Nº de participantes = 386 (1 estudio) Seguimiento: 10 años	Efectos absolutos anticipados (n(%))			Certeza
	Riociguat (n=155)	Placebo (n=82)	Diferencia* (IC 95%)	
Cualquier EA grado ≥3	150 (97%)	78 (95%)	2% (-3,0% a 2,7%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Nasofaringitis	37 (24%)	18 (22%)	2% (-9,8% a 12,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Mareo	29(19%)	16(20%)	1% (-9,0% a 12,3%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Edema periférico	24 (15%)	19 (23%)	8% (-2,1% a 19,3%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Diarrea	21 (14%)	12 (15%)	1% (-7,8% a 11,4%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Tos	20 (13%)	12 (15%)	2% (-6,7% a 12,3%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Disnea	18(12%)	9 (11%)	9% (-0,7% a 11,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Infección del tracto respiratorio superior	18(12%)	8 (10%)	2% (-7,4% a 9,7%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
EA relacionados con medicamentos	70(45%)	39 (48%)	3% (-10,1% a 16,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Interrupción debido a EA	3(2%)	5 (6%)	4% (-0,1% a 11,5%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
EA graves	63(41%)	37(45%)	4% (-9,0% a 17,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Interrupción debido a EA graves	3 (2%)	4 (5%)	3% (-1,7% a 10,2%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Síncope	10 (6%)	7 (9%)	3% (-3,7% a 11,6%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Hipotensión	9 (6%)	6 (7%)	1% (-5,2% a 9,1%)	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada

**Abreviaturas:** IC95%, Intervalo de confianza del 95%; EA, eventos adversos

\*Valores calculados por mediante la calculadora MedCalc (12)

**Explicaciones:** a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso)



A la hora de evaluar la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE, no se pudieron evaluar los dominios de sesgo de publicación ni inconsistencia debido a que los resultados provienen únicamente de un estudio.

**Tabla 7. Simonneau, 2015 (CHEST-2) (11) – Resultados de eficacia**

**Paciente o población:** Hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica, persistente o recurrente luego endarterectomía

**Intervención:** riociguat

**Comparación:** placebo

Desenlace	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza
	Riociguat Tiempo de seguimiento: Media	Placebo Tiempo de seguimiento: Media	
<b>6 -MWD</b> (m)	<b>12 semanas:</b> 406 <b>1 año:</b> 411	<b>12 semanas:</b> 414 <b>1 año:</b> 405	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>NT-proBNP</b> (pg/mL)	<b>12 semanas:</b> -316 ± 2350 <b>1 año:</b> -375 ± 1182	<b>12 semanas:</b> -508±1137 <b>1 año:</b> -505±1591	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Score de disnea</b> <b>Borg</b>	<b>12 semanas:</b> -1.00 ± 2.36 <b>1 año:</b> -0.80 ± 2.41	<b>12 semanas:</b> -0.70 ± 1.93 <b>1 año:</b> -0.57 ± 1.98	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>EQ-5D score</b>	<b>12 semanas:</b> 0.13 ± 0.24 <b>1 año:</b> 0.12 ± 0.29	<b>12 semanas:</b> 0.07 ± 0.23 <b>1 año:</b> 0.01 ± 0.30	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>LPH score</b>	<b>12 semanas:</b> -13.2±16.7	<b>12 semanas:</b> -10.8±18.9 (67)	⊕⊕⊕⊕ Alta

**Abreviaturas:** IC95%, Intervalo de confianza del 95%; LSM, diferencia de media de mínimos cuadrados; RVP, resistencia vascular pulmonar; 6-MWD, 6-minute walking distance;

A la hora de evaluar la certeza de la evidencia utilizando la metodología GRADE, no se pudieron evaluar los dominios de sesgo de publicación ni inconsistencia debido a que los resultados provienen únicamente de un estudio. Tampoco se pudo evaluar el dominio imprecisión debido a que no se tiene el resultado puntual de comparación entre los grupos.

**Ghofrani, 2013 (CHEST -1) (10)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, que evaluó riociguat vs. placebo para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica inoperable, persistente o recurrente después de una endarterectomía pulmonar. La aleatorización fue 2:1, incluyendo 173 participantes en el grupo intervención y 88 participantes en el grupo control. El tiempo de intervención fue de 16 semanas, período en el cual se perdió el seguimiento de 18 participantes por los siguientes motivos: eventos adversos, fallecimiento, no adherencia al tratamiento, falta de eficacia, violación del protocolo y retiro del consentimiento.

El *outcome* primario de este estudio fue el cambio desde el inicio hasta el final de la semana 16 en la prueba de caminata de 6 minutos (6-MWD, *6-minute walking distance*). Los *outcomes* secundarios incluyeron cambios desde el inicio en la resistencia vascular pulmonar, el nivel de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, tiempo hasta el empeoramiento clínico, puntuación de disnea de Borg, así como variables de calidad de vida (cuestionario EQ-5D y LPH) y seguridad. Los resultados se presentan en la [Tabla 4](#).

El riesgo de sesgo evaluado por dos revisores de forma independiente utilizando la herramienta RoB 2, se consideró de bajo riesgo para todos los *outcomes* ([Tabla 3](#)). El nivel de certeza de la evidencia evaluado por GRADE fue de alta a moderada según cada resultado, debido a que en algunos casos los intervalos de confianza fueron amplios.

**Simonneau, 2015 (CHEST-2) (11)**

Extensión abierta a largo plazo de un solo grupo del ensayo clínico Ghofrani, 2013 (CHEST-1) (10). Se invitó a participar del estudio a participantes que completaron CHEST-1 (pacientes con hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica inoperable, persistente o recurrente después de una endarterectomía pulmonar) y no hayan tenido eventos adversos graves relacionados con la intervención recibida. El objetivo fue evaluar seguridad y tolerabilidad del tratamiento con riociguat a largo plazo.

La primera fase de este estudio duró 8 semanas, fue doble ciego y consistió en un ajuste de dosis: quienes recibían anteriormente placebo, fueron ajustados, de forma individual, hasta un máximo de 2,5 mg de riociguat tres veces al día (en base a la presión arterial sistólica [PAS] y síntomas de hipotensión); quienes recibían anteriormente riociguat, continuaron con la dosis que estaban recibiendo junto a una titulación simulada.

Luego, en la fase de estudio abierto, se ajustaron las dosis de riociguat (hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día) según la necesidad individual y considerando la PAS, efectos secundarios y progresión de la HPTEC.

237 pacientes del CHEST-1 ingresaron al estudio. La duración media del tratamiento fue de 83 semanas (mediana de 75 semanas) y la exposición acumulada al tratamiento fue de 378 pacientes-año.

El *outcome* principal fue la seguridad y tolerabilidad de riociguat. También presenta resultados que incluyeron la distancia recorrida caminando durante 6 minutos, niveles de NT-proBNP, tiempo hasta el empeoramiento clínico, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud, la calidad de vida (cuestionarios EQ-5D y LPH) y el score de disnea de Borg. Los resultados se presentan en la [Tabla 6 y Tabla 7](#).

El riesgo de sesgo evaluado por dos revisores de forma independiente utilizando la herramienta RoB 2, se consideró de bajo riesgo para todos los *outcomes* ([Tabla 3](#)). El nivel de certeza de la evidencia evaluado por GRADE fue de alta a moderada según cada resultado, debido a que en algunos casos los intervalos de confianza fueron amplios.

#### **Guía ESC, 2022 (1)**

Guía realizada por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS) cuyo objetivo es presentar evidencia relevante sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión pulmonar para una mejor selección de estrategias terapéuticas para los pacientes.

Se menciona que, para los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), es decir, grupo 4, inoperables o con HP persistente/recurrente tras la endarterectomía pulmonar (EAP), se recomienda el tratamiento farmacológico con riociguat.

Dicha recomendación se basó en el estudio CHEST-1 (10), de donde esta guía considera que, tras 16 semanas de tratamiento, riociguat, en comparación con placebo, mejoró la 6-MWD y redujo la resistencia vascular pulmonar en un 31%.

De esta forma, la guía considera el tratamiento con riociguat en pacientes con HPTEC inoperable o pacientes con HP persistente/recurrente tras la EAP como una recomendación de clase I (evidencia y/o acuerdo general de que determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo; se recomienda/está indicado) con un nivel de evidencia B (datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado).

## 6. EVIDENCIA ACTUAL

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 129 resultados. De estos, se seleccionaron 2 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían con 1 ECA y 1 extensión abierta a largo plazo de este.

Los estudios Ghofrani, 2013 (10) y Simonneau, 2015 (11) reportaron un nivel de certeza moderado a alto para los *outcomes*.

## 7. REFERENCIAS

1. European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS). Guía ESC 2022 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Sociedad Española de Cardiología. [Online].; 2022.. Disponible en: [https://secardiologia.es/images/2023/Gu%C3%ADas/HT\\_pulmonar.pdf](https://secardiologia.es/images/2023/Gu%C3%ADas/HT_pulmonar.pdf).
2. Arroyo L, Banchieri V, Carrocio MN, Castro JP, Teleres M. Arroyo L, Banchieri V, Carrocio MN y otros. Estimación de prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) en población con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asistida en Hospital Pasteur en el período de octubre 2015 hasta abril 2017. [Online].; [en línea]. Monografía de Pre Grado. Montevideo: Udelar. FM, 2017. 24 p..
3. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, López-Guarch CJ, Ruiz Cano MJ, Navas Tejedor P, et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. Revista Española de Cardiología. 2017. 70:11; p915-923.
4. European Medicines Agency, (EMA). Adempas-riocigua. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adempas>.
5. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. [Online]; 2017. Disponible en: [doi: 10.1136/bmj](https://doi.org/10.1136/bmj).
7. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.. Disponible en: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
8. GRADEpro Guideline Development Tool [Software].. [Online]; 2024. Disponible en: <https://gradepro.org/>.
9. AGREE Research Trust. Instrumento AGREE II: Instrumento para evaluar la calidad de las guías de práctica clínica. [Online].; 2013.. Disponible en: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Spanish.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf).

10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. The New England Journal of Medicine. 2013 julio. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
11. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H, Grimminger F, Hoeper M, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). European Respiratory Journal. 2015, mayo. doi: 10.1183/09031936.00087114.
12. MedCalc Software Ltd. Comparison of proportions calculator. [https://www.medcalc.org/calc/comparison\\_of\\_proportions.php](https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php) (Version 23.0.9). [Online] Acceso 04 de diciembre de 2024.



# **Riociguat en hipertensión pulmonar**

**Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas**

**IREE 2024-026**

## RESUMEN

### Introducción

La hipertensión pulmonar se define como una presión media en la arteria pulmonar mayor a 20 mmHg en reposo, que puede ser producida por diferentes patologías, definiendo cinco grupos clínicos de hipertensión pulmonar: 1) primaria; 2) secundaria a cardiopatía izquierda; 3) asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia; 4) asociada a obstrucciones arteriales pulmonares; 5) mecanismo desconocido o multifactorial. Se estima que la prevalencia mundial de la hipertensión pulmonar fue de alrededor del 1% en 2022; en Uruguay, para el año 2017, la prevalencia fue de 19,7% en > 40 años en pacientes con EPOC.

### Objetivo

Buscar estudios de evaluaciones económicas acerca del uso de riociguat en adultos o niños con hipertensión pulmonar de grupo 4 inoperables o con hipertensión pulmonar persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar en comparación con placebo y sintetizar de manera sistemática los hallazgos para su valoración. Revisar la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Uruguay, en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

### Metodología

Se realizó una búsqueda según el procedimiento PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos: PubMed, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*, *National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia.

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se encontraron 29 resultados. De estos, se seleccionó 1 estudio por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, el cual corresponde a un análisis de impacto presupuestario. El mismo señaló que incorporar riociguat para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se traduce en un aumento del 82,7% en el gasto farmacéutico durante el primer año.

En relación con las agencias de referencia, en Chile un informe de 2017 evaluó el riociguat para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión arterial pulmonar, destacando su eficacia clínica y proyectando un impacto presupuestario a 5 años. En 2016, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina también analizó el riociguat, señalando posibles limitaciones en su acceso.



Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Argentina, Alemania y España presentaron información a favor relacionada con riociguat en esta indicación, detallando en cada caso las condiciones de acceso. Sin embargo, Brasil decidió no incluir y Australia optó por retirar dicha presentación del sistema de salud. Por último, tanto para Canadá como para Francia, se encontró información de cobertura relacionada al riociguat, pero en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

### **Conclusiones**

En términos generales, la evidencia relevada sobre el uso de riociguat en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no avala a la misma como una intervención costo efectiva: la información recopilada correspondió a un estudio de impacto presupuestario y a dos informes de agencias de referencia de Chile y Argentina. Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Argentina, Alemania y España presentan información a favor relacionada con riociguat para el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Sin embargo, estos datos deben ser tomados con cautela, ya que, al tratarse de referencias económicas de otros sistemas de salud, con diferente población, situación socioeconómica, organización de la atención, margen de utilidad, umbral de disposición a pagar, fuentes de costos y efectividad, deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay.

## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar (HP) se define como una presión media en arteria pulmonar (PAPm) mayor a 20 mmHg en reposo. Esto puede deberse a distintos mecanismos fisiopatológicos, por aumento del flujo pulmonar y de la resistencia vascular o una combinación de ambos. Múltiples patologías son capaces de producir HP. De acuerdo con la clasificación clínica, existen cinco grupos diferentes de HP (1):

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar
- Grupo 2: hipertensión secundaria a cardiopatía izquierda
- Grupo 3: hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxia
- Grupo 4: hipertensión pulmonar asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
- Grupo 5: hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar en cuatro clases:

- CF I: pacientes con HP, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope;
- CF II: pacientes con HP que produce una ligera limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF III: pacientes con HP que produce una marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo. La menor actividad física ordinaria causa disnea o fatiga excesivas, dolor torácico o presíncope;
- CF IV: pacientes con HP e incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de IC derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Según datos epidemiológicos se estima que la HP tiene una prevalencia de alrededor del 1% de la población mundial. En Uruguay en 2017, la prevalencia de la HP en pacientes con EPOC fue de 19,7% en mayores de 40 años. La HAP se caracteriza por aumento de resistencias vasculares pulmonares, disfunción progresiva del ventrículo derecho y muerte. No obstante, los avances terapéuticos, continúa asociándose a una alta morbimortalidad.

El tratamiento de la HP consiste en medidas generales (actividad física, rehabilitación, oxigenoterapia, diuréticos, fármacos cardiovasculares, anticoagulación, vacunación) y medidas específicas (fármacos antagonistas duales de los receptores de endotelina, análogos de la prostaciclina, estimulador de la guanilato ciclasa soluble). Así mismo, algunos pacientes del grupo 4 pueden demandar tratamiento quirúrgico (endarterectomía).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

Riociguat actúa estimulando la enzima guanilato ciclasa soluble (sGC), la cual se encuentra en el sistema cardiopulmonar, y el receptor del óxido nítrico (NO). Este fármaco restaura la vía NO-sGC-cGMP mediante un doble mecanismo de acción: sensibiliza la sGC al NO endógeno estabilizando la unión del NO-sGC; y estimula directamente la sGC independientemente del NO. De esta forma restaura la vía NO-sGC-cGMP, llevando a que la generación de cGMP sea mayor. Al aumentar el cGMP, riociguat inhibe la vasoconstricción y la inflamación, previniendo la trombosis.

La forma farmacéutica son comprimidos recubiertos que contienen: 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg o 2,5 mg de riociguat. La dosis inicial recomendada es 1 mg tres veces al día durante dos semanas. En los pacientes adultos, la dosis se debe aumentar 0,5 mg tres veces al día cada dos semanas llegando un máximo de 2,5 mg 3 veces al día, si la presión arterial sistólica es mayor o igual a 95 mm Hg y el paciente no presenta signos o síntomas de hipotensión.

La dosis diaria máxima total es 7,5 mg (2,5 mg 3 veces al día) para los adultos y los pacientes pediátricos que pesen al menos 50 kg (1).

### 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible de evaluaciones económicas (EE) acerca del uso de riociguat en hipertensión pulmonar (HP) en comparación con placebo. La pregunta guía de la búsqueda se plantea en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Adultos o niños con HP de grupo 4 inoperables o con HP persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar	Riociguat	Placebo	Costos, AVAC, RCEI, AIP

**Abreviaturas:** AIP, análisis de impacto estario; AVAC, años de vida ajustados por calidad; HP, Hipertensión pulmonar; RCEI, razón costo efectividad incremental.

### 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el procedimiento PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, International Network of Agencies for Health Technology Assessment database (INAHTA), National Institute for Health Research (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry). La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de noviembre de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0204.2 de análisis crítico en los estudios que se clasificaran como evaluaciones económicas completas (análisis costo efectividad/utilidad)

#### Estimación de la calidad de la evidencia:

Como resultado del listado de calidad metodológica de Drummond (2), se realizó una puntuación ponderada de la calidad de los estudios, asignándoles una valoración en los siguientes niveles:

- 0% a 49%: Calidad baja
- 50% a 69%: Calidad media
- 70% a 89%: Calidad alta
- 90% a 100%: Calidad muy alta

En el caso de que un estudio sea clasificado de calidad baja el mismo será excluido del análisis.

#### Estimación de transferibilidad de la evidencia:

Se utilizó la herramienta desarrollada por Antoñanzas (3) la cual se adaptó al contexto uruguayo: la misma consiste en un índice en dos fases para medir el grado de

transferibilidad de los resultados de los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias. En la primera fase, se consideran factores objetivos (críticos y no críticos) para obtener un índice de transferibilidad objetivo (IT1), el cual puede ser útil para conocer la validez interna de los estudios. En la segunda fase, mediante un índice de carácter más específico, denominado índice de transferibilidad subjetivo (IT2) que también incluye factores críticos y no críticos, se evaluó la presencia en esos estudios de parámetros y características que les permitan ser aplicados a un contexto concreto (sistema de salud uruguayo) diferente del considerado en el estudio original. Ambos índices se combinaron para obtener un índice de transferibilidad general. Las ponderaciones de transferibilidad global asignan valores en porcentaje:

- 0% a 49%: Transferibilidad baja
- 50% a 69%: Transferibilidad media
- 70% a 89%: Transferibilidad alta
- 90% a 100%: Transferibilidad muy alta

En el caso de no cumplir con algún factor crítico (objetivo o subjetivo) el estudio es catalogado como no transferible.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed	<i>(pulmonary hypertension OR Hypertension, Pulmonary) AND Riociguat AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics OR Economics OR Budget impact)</i>	13
INAHTA	<i>(pulmonary hypertension OR Hypertension, Pulmonary) AND Riociguat</i>	12
CRD	<i>(pulmonary hypertension OR Hypertension, Pulmonary) AND Riociguat</i>	3
CEA Registry	<i>(pulmonary hypertension OR Hypertension, Pulmonary) AND Riociguat</i>	1
Total		29

**Abreviaturas:** CEA Registry, Cost-Effectiveness Analysis Registry; CRD, Centre for Reviews and Dissemination; INAHTA, International Network of Agencies for Health Technology Assessment database.

De manera complementaria se buscaron resultados de EE particulares provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia a nivel mundial, como: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS), Comissão



Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) de Alemania, y Pharmaceutical Benefits Scheme de Australia (PBS).

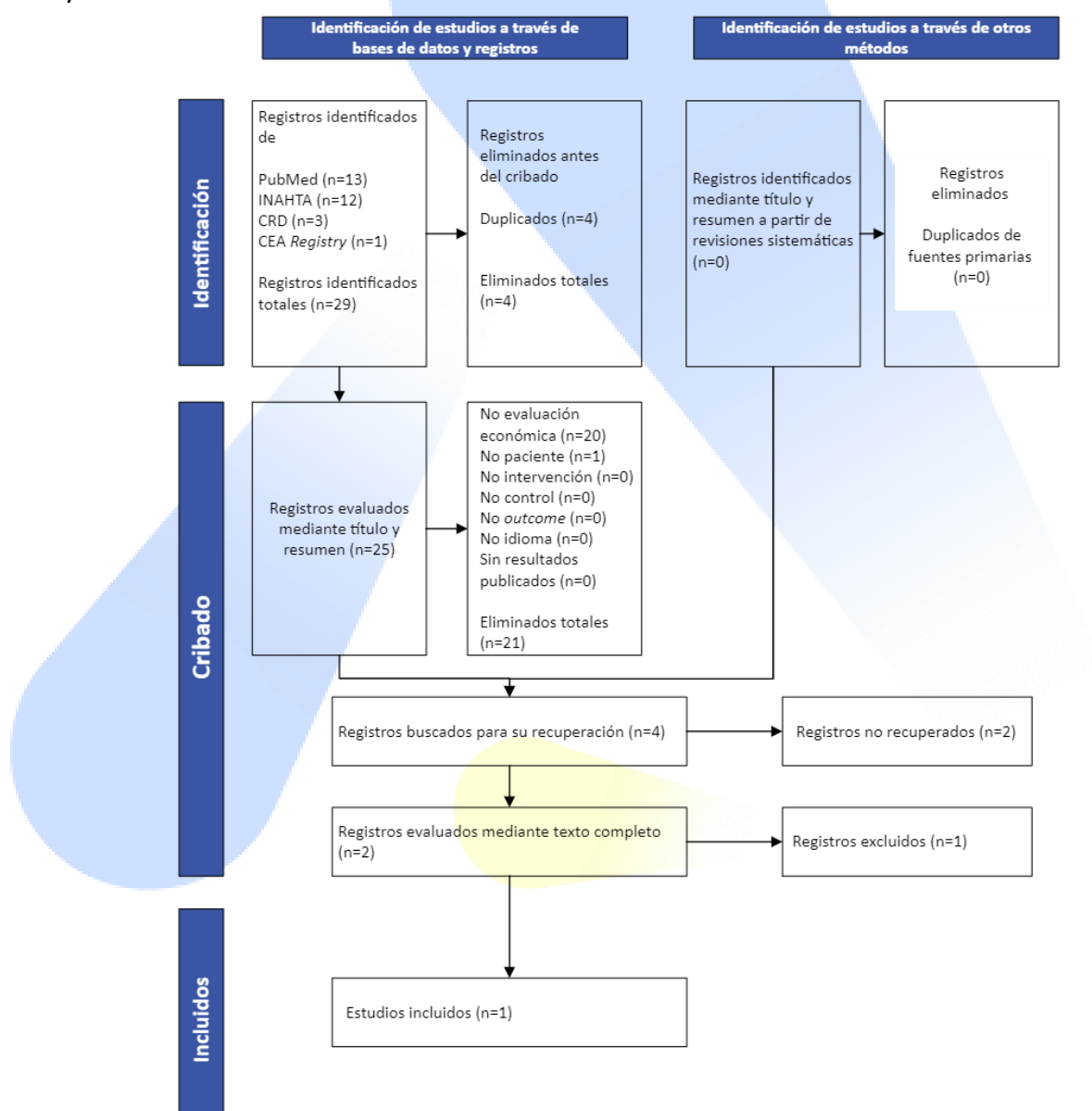
Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo. Para la evaluación de políticas de cobertura en sistemas de salud se consultó en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y Fondo Nacional de Recursos (FNR) para Uruguay. En Latinoamérica, se consultó sitios de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). Con respecto a agencias del resto del mundo, en Alemania, se consultó en el Comité Conjunto Federal; en Australia, el Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS); en Canadá, Canada's Drug Agency (CDA-AMC); en Estados Unidos, Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); en Francia, la Haute Autorité de Santé (HAS); y en Reino Unido, National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS

A partir de la búsqueda de evaluaciones económicas se obtuvieron 29 resultados. De estos, 4 fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 25 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. Fue incluido un único estudio, el cual correspondía a un análisis de impacto presupuestario.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas. En la [Tabla 3 y 4](#) de esta sección se presentan los resultados y características de los estudios incluidos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas.

### 5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia

A continuación, se muestra la información resumida contenida en los trabajos seleccionados considerando los ítems de evaluación de herramienta de calidad de Drummond.

**Tabla 3.** Resumen de características de los estudios incluidos.

	Burudpakdee, 2014 EE. UU. (4)
Tipo de estudio	AIP
Participantes	HAP no operables o HPTEC persistente o recurrente
Intervención	HAP: riociguat añadido a terapia estándar HPTEC: riociguat
Control	HAP: Terapia estándar HPTEC: sin control
Outcome	Cambio incremental en el presupuesto
Perspectiva	Plan de Salud estadounidense
Horizonte temporal	1 año
Análisis de sensibilidad	ASU

**Abreviaturas:** AIP, análisis de impacto presupuestario, ASU, análisis de sensibilidad univariado; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HPTEC, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; HP, hipertensión pulmonar; RCEI, razón costo efectividad incremental.

**Tabla 4.** Resultados de costos y efectos.

	Burudpakdee, 2014 EE.UU. (4)	
	Plan no relacionado con Medicare	Plan de Medicare
Moneda, año de costo	USD, 2013	
Costos PMPM*	0,02	0,02
Costos PMPA*	0,27	0,27
Gasto anual total*	271.847	272.418

**Abreviaturas:** EE. UU., Estados Unidos; PMPA, por miembro por año; PMPM, por miembro por mes; USD, dólar estadounidense.

\*cambio incremental en el presupuesto.



### 5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia resultados de calidad metodológica y transferibilidad

A continuación, se brinda un detalle narrativo adicional a los resultados de la información contenidos en la sección previa. Además, se presenta la estimación de la calidad y de transferibilidad de la evidencia.

#### **Burudpakdee, 2014 (4)**

Este estudio tuvo como objetivo realizar un análisis de impacto presupuestario (AIP), a través de la realización de un modelo interactivo para evaluar las repercusiones presupuestarias expresadas en costo por miembro por mes (PMPM) y por miembro por año (PMPA), pro el hecho de proporcionar cobertura de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), desde la perspectiva de un plan de salud estadounidense con y sin cobertura de Medicare, durante un periodo de un año.

El impacto presupuestario se calculó como un aumento del gasto anual para tratar con riociguat a los pacientes con HAP o HPTEC, en términos de costos PMPM y PMPA, el gasto anual total y el costo por clase terapéutica. Los costos por PMPA se calcularon dividiendo el gasto total por el total de vidas cubiertas en el plan, y los costos PMPM se calcularon dividiendo a su vez el costo por PMPA por 12.

Los costos de este análisis correspondieron a los fármacos, su administración y su seguimiento y se expresaron en dólares estadounidenses (USD) de 2013. No se descontaron los costos a futuros. Además, fue realizado un análisis de sensibilidad univariado para medir la robustez del modelo.

Con la adición de riociguat al formulario, tanto en pacientes con HAP y HPTEC en un plan de Medicare como en aquellos que no lo estaban, el gasto anual total estimado aumentó de USD 328.807 a USD 600.654, y de USD 329.382 a USD 601.800, respectivamente. Por tanto, el impacto del costo para el plan de salud de añadir riociguat fue de USD 0,02 PMPM y USD 0,27 PMPA, en ambos casos. Esto se traduce en un aumento del 82,7% en el gasto farmacéutico durante el primer año para estos pacientes.

Los autores asumieron limitaciones en los resultados del análisis. Se enfocaron en pacientes adultos con HAP y HPTEC, lo que pudo no ser aplicable a otros grupos de edad. Además, el impacto presupuestario pudo variar según el número de pacientes tratados, aunque esto fue poco probable debido a la baja prevalencia de estas enfermedades. Una parte significativa del gasto adicional provino del uso de riociguat en pacientes con HPTEC, donde no había tratamientos previos. El modelo asumió que todos los pacientes estaban completamente adheridos y que no había complicaciones o costos adicionales, lo cual no reflejó necesariamente la práctica clínica real. Tampoco se incluyeron los costos asociados con los pacientes, ya que se asumió que todos habían cumplido con su

deducible. Finalmente, el análisis no evaluó la seguridad ni la eficacia de los tratamientos, lo que limitaría la comprensión completa de su valor.

## 5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA

**Chile:** En 2017 el Ministerio de Salud de Chile realizó un informe de síntesis de evidencia en el que evaluó a riociguat para el tratamiento de adultos con HPTEC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico o de HPTEC inoperable y para el tratamiento de adultos con HAP para mejorar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y retrasar el deterioro clínico.

Fue calculado un costo estimado por paciente, en el que se tomó como referencia la posología recomendada por EMA, y un precio promedio de venta al año 2017 de 31.154 pesos chilenos (CLP) por comprimido de 2,5 mg, además, los autores asumieron que el paciente permanece todo el año en tratamiento, lo que genera un costo anual por paciente de CLP 34.113.630 (USD 52.490).

De forma complementaria, se realizó un impacto presupuestario, tomando como base que la prevalencia de personas que necesitaría de riociguat para la HPTEC no operable o con HPTEC residual post operación es de 1,4 por 1.000.000 y su incidencia de 0,4 casos por 1.000.000 de habitantes dentro de la población de pacientes que empezarían cada año a usar riociguat.

Para llevar a cabo la proyección a 5 años, los autores tomaron en cuenta un incremento poblacional del 1.06%, conforme a los datos del censo del 2017, y un crecimiento anual del 3% en los precios, número que coincide con el objetivo de inflación establecido por el Banco Central de Chile. Esto generó una proyección presupuestaria, de CLP 554 millones para el año 1, CLP 647 millones para el año 2, CLP 736 millones para el año 3, CLP 820 millones para el año 4 y CLP 901 millones para el año 5.

Finalmente, los autores categorizaron a riociguat como una recomendación media. Se indicó como un medicamento que no presenta mayores obstáculos en su aplicación, teniendo en cuenta el número de pacientes previstos y la vía de administración del medicamento. No obstante, consideraron necesario tener en cuenta la disparidad en la oferta de horas de especialidad, imagenología y la exigencia de un seguimiento riguroso a los pacientes para valorar el avance de la enfermedad y las terapias relacionadas (5).

**IECS (Argentina):** En 2016 fue realizado un informe de respuesta rápida en el que se evaluó riociguat en el tratamiento de HAP y HPTEC. Fue estimado el costo mensual de tratamiento el cual correspondía a ARS 138.354,86 (USD 9.162,57). Finalmente, se concluyó que su alto costo podría limitar la disponibilidad del tratamiento (6).

### 5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

**Argentina:** el 2 de julio de 2019 el Poder Ejecutivo Nacional de Argentina, emitió un informe en el que se describe el protocolo de recupero para el reintegro de prestaciones. Una de las drogas detalladas es el riociguat, autorizado tanto para el tratamiento de pacientes adultos con HAP, con clase funcional grado II – III de la OMS, como para pacientes con Hipertensión Pulmonar (HP) Secundaria a Enfermedad Tromboembólica Crónica, con contraindicación debidamente justificada para la endarterectomía pulmonar o con HP persistente o recurrente luego de la endarterectomía pulmonar, con clase funcional II a III de la OMS (7,8,9).

**Brasil:** El 14 de diciembre de 2018 se emite un documento realizado por el Comité de Medicamentos de la CONITEC, en el que se decide no incorporar el riociguat al Sistema Único de Salud (SUS) brasileiro, para el tratamiento de la HPTEC inoperable o persistente/recurrente luego del tratamiento quirúrgico. A su vez, la CONITEC revisó esta indicación tanto en marzo de 2020 como en marzo de 2022, y sostuvo en ambas ocasiones su decisión de no incorporar dicho fármaco al SUS brasileiro (10,11).

Además, finalmente, el 10 de abril de 2024 se emite un acta a partir de la reunión ordinaria realizada por el Comité de Medicamentos de la CONITEC, en la que se resuelve, por falta de evidencia, la no inclusión del riociguat para el tratamiento de pacientes adultos con HAP que no alcanzaran una respuesta satisfactoria con la terapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE5i) y un antagonista de los receptores de endotelina (ERA), como alternativa al tratamiento combinado triple con selexipag, PDE5i y ERA (12).

**Alemania:** En la sesión del 16 de octubre de 2014, el Comité Mixto Federal (G-BA) aprobó el uso de riociguat (Adempas®) para el tratamiento de la HPTEC y HAP en pacientes adultos con clase funcional II a III de la OMS, con el objetivo de mejorar el rendimiento físico. Para la HPTEC, está indicado en pacientes con enfermedad inoperable o con HPTEC persistente o recurrente tras tratamiento quirúrgico. En cuanto a la HAP, puede emplearse en monoterapia o en combinación con ERA (13).

En la sesión del 21 de diciembre de 2023, el G-BA también recomendó el uso de riociguat en pacientes pediátricos menores de 18 años, con peso corporal  $\geq 50$  kg y clase funcional II a III de la OMS, en combinación con ERA (14).

**Australia:** En octubre de 2024, la compañía farmacéutica retiró la presentación del riociguat como tratamiento para la HAP o HPTEC previo a la reunión del Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, donde iba a ser evaluado (15).

**Canadá:** No se encontró información sobre la cobertura de riociguat en HPTEC. Sin embargo, en diciembre de 2015, el CDA-AMC Canadian Drug Expert Review Committee realizó una recomendación de no inclusión del riociguat en la lista de medicamentos

para el tratamiento del HAP como monoterapia o en combinación con ARE en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con HP de clase funcional II o III.

La recomendación se aplica si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condiciones: el paciente debe tener un control inadecuado con una terapia de 1ª línea para HAP y el medicamento debe ser prescrito por un profesional con experiencia en diagnóstico y tratamiento de HAP. Además, el costo de riociguat para el plan de medicamentos no debe exceder el del tratamiento de 2ª línea más económico para HAP (16).

**Francia:** el Comité de Transparencia de la HAS emitió, el 28 de febrero de 2024, un informe sobre evaluación de tecnologías sanitarias en el que se declaró a favor del reembolso del riociguat (Adempas® 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg) para el tratamiento, únicamente, de la HAP en niños y adolescentes desde los 6 años hasta menos de los 18, y con un peso corporal mayor o igual a 50kg con clase funcional de la OMS II a III en combinación con ERA (17). No se encontró información relevante en relación al riociguat en el tratamiento específico de la HPTEC.

**España:** en el informe publicado por el Ministerio de Sanidad español en diciembre de 2019, se detalla la prestación farmacéutica del Sistema nacional de salud español. En el mismo, se incluye al riociguat para uso hospitalario como medicamento huérfano, aunque no se especifica su indicación (18).

No se encontraron otras políticas de cobertura en los sitios citados en la metodología que incluyan riociguat para el tratamiento de la población estudiada.

## 6. CONCLUSIONES

No se encontraron evaluaciones económicas completas que posicionen al uso de riociguat en el tratamiento de pacientes con HPTEC para estimar su costo efectividad. Únicamente fue recopilada información correspondiente a informes de impacto presupuestario: el estudio Burudpakdee 2014 realizado en EE. UU., indicó un aumento del gasto farmacéutico anual por afiliado de 82,7% tras la incorporación de riociguat en pacientes con HAP y HPTEC. Este aumento reflejó un costo de tratamiento elevado, aunque los autores indicaron que el impacto global en el presupuesto de un plan de salud podría ser moderado debido a la baja prevalencia de estas enfermedades. Sin embargo, este análisis presentó varias limitaciones, principalmente relacionadas a las suposiciones de adherencia completa al tratamiento y falta de evaluación en lo que concierne a seguridad y eficacia.

Con respecto a evaluaciones realizadas en países de la región, Chile estimó en el año 2017 un costo anual por paciente para el tratamiento con riociguat de CLP 34.113.630 (USD 52.490), además de un impacto presupuestario proyectado a 5 años con un incremento progresivo en los costos anuales, desde CLP 554 millones en el primer año hasta CLP 901 millones en el quinto año, lo que refleja una presión creciente sobre el presupuesto de salud, especialmente si se considera el crecimiento poblacional y el incremento en los precios. Además, el informe mencionó que riociguat no presenta mayores obstáculos en su aplicación, pero advierte sobre la disparidad en el acceso a especialidades médicas y el seguimiento riguroso necesario para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo. Por otra parte, el IECS de Argentina en 2016 estimó el costo mensual de tratamiento con riociguat en ARS 138.354,86 (USD 9.162,57), lo que también muestra un costo elevado, limitando la disponibilidad del tratamiento.

Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Argentina, Alemania y España presentan información a favor relacionada con riociguat para el tratamiento de HPTEC, detallando en cada caso las condiciones de la indicación. Sin embargo, Brasil decidió no incluir y Australia optó por retirar dicha presentación del sistema de salud. Por último, tanto para Canadá como para Francia, se encontró información de cobertura relacionada al riociguat, pero en el tratamiento de la HAP en general.

Por lo que, estas evaluaciones plantean que la incorporación de riociguat como tratamiento para la HP puede ser financieramente inaccesible para los sistemas de salud; si bien el tratamiento es efectivo en términos clínicos, su alto costo, combinado con la necesidad de un seguimiento continuo y especializado, plantea cierta dificultad económica para su adopción generalizada. Al tratarse de estudios con diferentes poblaciones, situación socioeconómica, organización del sistema de salud, margen de utilidad, umbral de disposición a pagar, fuentes de costos y efectividad, deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud uruguayo.

## 7. REFERENCIAS

1. European Medicines Agency, (EMA). Adempas-riocigua. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adempas>.
2. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. [Online].; 1996.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351717/pdf/bmj00553-0039.pdf>.
3. Fernando Antoñanzas, Carmelo Juárez, Florencia Hutter, Reyes Lorente, Mariola Pinillos, Roberto Rodríguez. La transferibilidad de los resultados de la evaluación económica de tecnologías sanitarias. [Online].; 2007.. Disponible en: <https://archivo.alde.es/encuentros.alde.es/anteriores/xeea/trabajos/a/pdf/089.pdf>.
4. Burudpakdee C, Shah A, Joish VN, Divers C, Yaldo A. Budgetary impact of adding riociguat to a US health plan for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am Health Drug Benefits. [Online]; 2014;7(9):479–87. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4296284/>.
5. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE. [Online].; 2018.. Disponible en: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022050/hipertension\\_arterial\\_pulmonar.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022050/hipertension_arterial_pulmonar.pdf).
6. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria- IECS. Riociguat en el tratamiento de hipertensión pulmonar. [Online].; 2016.. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981695/iecs-irr-475-aa1.pdf>.
7. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Hipertensión Pulmonar, ANEXO I EX-2019-57517190-APN-GGE#SSS. [Online].; 2019.. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo\\_1\\_0.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_1_0.pdf).
8. República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional. Hipertensión Pulmonar- PROTOCOLO DE RECUPERO - FUNDAMENTOS TERAPEUTICOS- ANEXO II – EX -2019-57517190-APN-GGE#SSS. [Online].; 2019.. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo\\_2\\_1.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_2_1.pdf).
9. Ministerio de Salud- Superintendencia de Servicios de Salud. Protocolo de Recupero: Hipertensión Arterial Pulmonar. [Online].; 2019.. Disponible en:



<https://www.argentina.gob.ar/noticias/protocolo-de-recupero-hipertension-arterial-pulmonar>.

10. Gobierno Federal de Brasil- Imprensa Nacional. Diário Oficial da União-Seção 1. [Online].; 2022.. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220314\\_portaria\\_24.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220314_portaria_24.pdf).
11. CONITEC. Relatório de Recomendação- Riociguat para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. [Online].; 2022.. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314\\_relatorio\\_708\\_riociguat\\_hptec\\_inoperavel\\_persistente\\_recorrente.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguat_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf).
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Ata da 128ª Reunião Ordinária da Conitec - Comitê de Medicamentos. [Online].; 2024.. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao\\_conitec/2024/Atada128OrdinariaComitedeMedicamentos.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2024/Atada128OrdinariaComitedeMedicamentos.pdf/view).
13. Federal Joint Committee (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat. [Online].; 2014.. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16\\_AM-RL-XII\\_Riociguat\\_2014-05-01-D-103\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf).
14. Federal Joint Committee (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a (SGB V) Riociguat. [Online].; 2023.. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6345/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Riociguat\\_D-943\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6345/2023-12-21_AM-RL-XII_Riociguat_D-943_EN.pdf).
15. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). RIOCIQUAT. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/920.html>.
16. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE. RIOCIQUAT (Adempas — Bayer HealthCare Inc.). [Online].; 2015.. Disponible en: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438\\_complete\\_Adempas-Dec-21-15\\_e.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438_complete_Adempas-Dec-21-15_e.pdf).
17. Haute Autorité de Santé - HAS. riociguat (ADEMPAS 0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg and 2.5 mg). [Online].; 2024.. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/adempas\\_28022024\\_summary\\_ct20568.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/adempas_28022024_summary_ct20568.pdf).



18. MINISTERIO DE SANIDAD- Gobierno de España. Prestación Farmacéutica Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. [Online].; 2022.. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020\\_21/Informe\\_PrestacionFarmaceutica\\_2020-21.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/Informe_PrestacionFarmaceutica_2020-21.pdf).

