



## **INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE**

**Condición de Salud:** Hipertensión Arterial Pulmonar

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Macitentán y Riociguat

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Hipertensión Arterial Pulmonar. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN .....	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	10
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	11
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	12
Macitentan.....	12
Riociguat .....	12
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	13
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	14
10.a Eficacia de los tratamientos .....	14
Mácitentan – Grupo 1 .....	14
Riociguat – Grupo 1.....	18
Riociguat – Grupo 4.....	22
10.b Seguridad de los tratamientos .....	25
Macitentan.....	25
Riociguat .....	26
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	27
Resultados y descripción de la evidencia encontrada .....	27
Acuerdos de riesgo compartido .....	30
Costo por paciente .....	31
Impacto presupuestario .....	31
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	32
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	34
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	36
15. CONCLUSIÓN .....	37
16. REFERENCIAS.....	38

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

### 1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

## **2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN**

- Macitentan y Riociguat

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

- Hipertensión Arterial Pulmonar

## **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Macitentan como monoterapia o en combinación en su indicación para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Riociguat para el tratamiento de adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) persistente/recurrente (Grupo 4 de la OMS) después del tratamiento quirúrgico o de HPTEC inoperable y para el tratamiento de adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para mejorar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional de la OMS y retrasar el deterioro clínico.

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia, pero con un alto impacto debido a su curso grave y potencialmente letal. Esta condición de salud implica una sustantiva pérdida de capacidad física y sobrecarga del ventrículo derecho, resultando en falla cardíaca y mortalidad temprana. Desde el punto de vista hemodinámico, la HAP se define como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar  $\geq 25$  mmHg, (PAPm  $\geq 25$  mmHg) con presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg.

La Organización Mundial de la Salud la ha clasificado en 5 grupos en base a criterios fisiopatológicos, hemodinámicos y estrategias de manejo. El grupo 1 es aquel en que la hipertensión pulmonar se caracteriza por hipertensión precapilar y resistencia vascular pulmonar y no se explica por enfermedades cardíacas, pulmonares o enfermedad tromboembólica. Por su parte, el grupo 4 denominado hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad producida por el remodelado obstructivo de la arteria pulmonar como consecuencia de tromboembolia en grandes vasos.

En el caso de HAP grupo 1, se indica que las estimaciones más bajas de prevalencia son 15 por millón de adultos, mientras que las tasas de incidencias más bajas son de 2,4 casos por millón de adultos al año. Por otro lado, se estima para HAP grupo 4 una prevalencia de 3,2 por millón y una incidencia de 0,9 por millón de personas.

Este informe evalúa el uso de macitentan y riociguat para el tratamiento de pacientes adultos con HAP (Grupo 1 y 4).

Esta condición de salud cuenta con cobertura para los medicamentos iloprost inhalatorio, ambrisentan y bosentan en el contexto de Ley N° 20.850 (Ley Ricarte Soto) para pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo I.

### **Eficacia de los tratamientos**

#### **Macitentan – HAP Grupo 1**

No se identificó evidencia directa que evaluara el efecto de macitentan en comparación con el mejor tratamiento disponible (bosentan) en personas con hipertensión arterial pulmonar grupo 1, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos.

De acuerdo a esta evidencia, el uso de macitentan podría ser menos efectivo que bosentan en reducir la mortalidad, en reducir el empeoramiento clínico, en mejorar el test de caminata en 6

minutos y podría asociarse a menos efectos adversos severos que bosentán, pero la certeza de la evidencia es baja.

### **Riociguat – HAP Grupo 1**

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de riociguat en comparación con el mejor tratamiento disponible (bosentán) en personas con hipertensión arterial pulmonar grupo 1, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos.

De acuerdo a esta evidencia, no está claro si existen diferencias en mortalidad, en empeoramiento clínico, en el test de caminata en 6 minutos y en la mejoría en capacidad funcional entre riociguat y antagonistas de endotelina, porque la certeza de la evidencia es muy baja. Además, riociguat podría tener menos efectos adversos severos que los antagonistas de endotelina, pero la certeza de la evidencia es baja.

### **Riociguat – HAP Grupo 4**

Se identificó un ensayo clínico que comparaba riociguat con placebo en personas con hipertensión arterial pulmonar grupo 4.

De acuerdo a esta evidencia, riociguat aumenta levemente el número de metros en test de marcha de 6 minutos y probablemente mejora la funcionalidad, esto con una calidad de evidencia alta y moderada, respectivamente.

### **Análisis Económico**

Se encontraron 5 estudios que evaluaron la costo-efectividad del tratamiento con riociguat para pacientes con HAP grupo 4. Los resultados entre estos estudios son heterogéneos y destacan la alta incertidumbre de sus conclusiones debido a que la evidencia sobre los desenlaces proviene de comparaciones indirectas.

En cuanto a las agencias internacionales, se encuentra que Australia y Gales recomiendan riociguat para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar crónica tromboembólica crónica o persistente (HAP grupo 4).

El cálculo del impacto presupuestario de este tratamiento estima una población que recibiría tratamiento con riociguata para HAP grupo 4 de 27 pacientes, con un costo de \$MM 554 el primer año de implementación de esta intervención sanitaria.

**Implementación y efectos en las redes asistenciales**

Existe una recomendación media para la implementación de riociguat en pacientes con HAP Grupo 4. Esto porque constituye un medicamento sin mayores dificultades en su implementación considerando número de paciente proyectado y vía de administración del medicamento. Sin embargo, se debe considerar la brecha en la oferta de horas de especialidad, imagenología y la necesidad de un seguimiento exhaustivo a los pacientes para la evaluación de progresión de enfermedad y terapias asociadas.

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1)	Macitentan	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en pacientes con HAP Grupo 1, en comparación con terapia ya cubierta.
Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1)	Riociguat	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia en pacientes con HAP Grupo 1
Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 4)	Riociguat	Favorable	No se excluye	

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia, pero con un alto impacto debido a su curso grave y potencialmente letal. Esta condición de salud implica una sustantiva pérdida de capacidad física y sobrecarga del ventrículo derecho, resultando en falla cardíaca y mortalidad temprana. Desde el punto de vista hemodinámico, la HAP se define como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar  $\geq 25$  mmHg, (PAPm  $\geq 25$  mmHg) con presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg (1).

Esta condición puede producirse por múltiples razones, siendo las más frecuentes las enfermedades pulmonares o cardíacas, y otras enfermedades sistémicas. La Organización Mundial de la Salud la ha clasificado en 5 grupos en base a criterios fisiopatológicos, hemodinámicos y estrategias de manejo. El grupo 1 es aquel en que la hipertensión pulmonar se caracteriza por hipertensión precapilar y resistencia vascular pulmonar y no se explica por enfermedades cardíacas, pulmonares o enfermedad tromboembólica. Por su parte, el grupo 4 denominado hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad producida por el remodelado obstructivo de la arteria pulmonar como consecuencia de tromboembolia en grandes vasos (2,3).

En el caso de HAP grupo 1, se indica que las estimaciones más bajas de prevalencia son 15 por millón de adultos, mientras que las tasas de incidencias más bajas son de 2,4 casos por millón de adultos al año (3). En general, se indica que HAP afecta principalmente a mujeres (relación 8:1 con hombres) y se manifiesta comúnmente en la cuarta década de vida (4). Sin embargo, en el caso de HAP Grupo 1 el predominio de mujeres varía entre diversos registros y se atenúa en pacientes de mayor edad. Por otro lado, se estima para HAP grupo 4 una prevalencia de 3,2 por millón y una incidencia de 0,9 por millón de personas (3,5). Para los pacientes del grupo 4, el diagnóstico se produce en promedio a los 63 años y la incidencia es similar en hombres y mujeres (3).

La HAP es una condición poco reconocida, y de diagnóstico que suele ser tardío, siendo los síntomas más comunes: disnea, dolor torácico, fatiga y síncope (1,6,7). Al respecto, se estima que el promedio de supervivencia de pacientes con HAP es de 2,8 años (4). Aunque en los últimos años, con el desarrollo de terapias específicas estas cifras han mejorado HAP sigue siendo considerada una enfermedad con alta letalidad (8).

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El diagnóstico de HAP es un diagnóstico de descarte, para lo cual se sugiere un estudio inicial complementado con una amplia batería de exámenes de laboratorio e imágenes (4).

El diagnóstico definitivo de la HAP se realiza mediante el examen de cateterismo cardiaco, que es la mejor práctica (gold standard) para su diagnóstico (9).

### **Subgrupos:**

#### **Grupo 1.** Hipertensión Arterial Pulmonar:

- Idiopática
- Hereditaria
- Inducida por drogas y toxinas
- Asociada
- Enfermedades vasculares del colágeno
- Enfermedades cardiacas congénitas
- Hipertensión portal
- Infección por VIH
- Esquistosomiasis
- Anemia hemofílica crónica
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

**Grupo 2.** Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardiaca izquierda.

**Grupo 3.** Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.

**Grupo 4.** Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica.

**Grupo 5.** Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### **Terapia Farmacológica**

Después de ser realizado el diagnóstico de HAP, el paciente recibe un tratamiento dependiendo de su capacidad funcional, etiología y estratificación del riesgo. De esta forma, los pacientes reciben diversos medicamentos de acuerdo criterios establecidos. Entre los medicamentos se puede citar a Ambrisentan, Bosentan e Iloprost, los cuales se encuentran actualmente cubiertos por Ley 20.850 para Grupo 1 de HAP (10).

### **Tratamiento no farmacológico**

Tienen como objetivo, de manera coadyuvante, beneficiar la calidad de vida y sobrevida de pacientes. Entre las medidas que se recomienda se encuentran: rehabilitación, terapia anticoagulante, terapia diurética, oxigenoterapia y apoyo psicológico, entre otras (10).

### **Cirugía**

En caso de que los pacientes resulten refractarios a terapias farmacológicas o en ciertos subgrupos de pacientes Hipertensión Arterial Pulmonar, se plantea como alternativa terapéutica el trasplante de pulmón, trasplante de pulmón/corazón y la tromboendarterectomía pulmonar<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> En el grupo 4 de HAP, la endarterectomía arterial pulmonar es el tratamiento de elección(3).

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Macitentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina que se administra por vía oral. Riociguat es un estimulador de la guanilato-ciclasa soluble (GCs), un enzima presente en el sistema cardiopulmonar y el receptor del óxido nítrico (NO).

### Macitentan

#### Registro e Indicación

Macitentan cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

#### Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-21715/15	OPSUMIT COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg	2015-03-02	LABORATORIO BIOTOSCANA FARMA S.p.A.

#### Laboratorio

Opsumit® (Biotoscana).

#### Posología

Macitentan se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. (European Medicines Agency).

### Riociguat

#### Registro e Indicación

Riociguat cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

#### Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-20657/13	ADEMPAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,0 mg	2013-12-13	BAYER S.A
F-20658/13	ADEMPAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg	2013-12-13	BAYER S.A

#### Laboratorio

Adempas® (Bayer).

#### Posología

Titulación: La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar tres veces al día, cada 6 - 8 horas aproximadamente. La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es  $\geq 95$  mm Hg y el paciente no muestra

signos o síntomas de hipotensión. Mantenimiento: Se debe mantener la dosis individual establecida, a menos que se produzcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria máxima total es 7,5 mg, es decir 2,5 mg tres veces al día. (European Medicines Agency).

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### **10.a Eficacia de los tratamientos**

En esta etapa se evaluó la eficacia de macitentan para pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 1, riociguat para pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 1 y riociguat para pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 4.

#### **Macitentan – Grupo 1**

##### **Pregunta**

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 ¿Se debe usar macitentan en comparación al mejor tratamiento disponible?

##### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Hipertensión arterial pulmonar grupo 1.

**Intervención:** Macitentan.

**Comparación:** Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, bosentan o ambrisentan).

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, test de marcha 6 minutos, resistencia vascular pulmonar, mejoramiento en clase funcional OMS, empeoramiento clínico.

##### **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando la intervención de interés, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos que aborden la comparación pertinente a este informe (ambrisentan o bosentan).

Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional, por lo tanto, se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red, para responder la pregunta (11).

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 6 revisiones sistemáticas (11–16), sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes. Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizó la única revisión que utilizó la técnica de metaanálisis en red y a su vez evaluó la comparación de interés (11) (otras revisiones utilizando esta técnica (12,13) analizaron diferencias entre clases de fármacos, no entre fármacos de una misma clase)<sup>2</sup>.</p>
--	--

<sup>2</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b6eff4a7db23a6916e1708a>

<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando bosentán, sitaxsentan, macitentán, ambrisentán y placebo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar sintomática, tanto idiopática como asociada a otras enfermedades, que incluyeran a pacientes con capacidad funcional 2 a 4. Dentro de los 10 ensayos que componen la red de evidencia, solo uno evaluó Macitentán, el ensayo SERAPHIN (17).</p> <p>Este ensayo incluyó a 250 participantes mayores de 12 años con hipertensión arterial idiopática o hereditaria, o hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, shunts congénitos entre circulación pulmonar y sistémica reparados, VIH o exposición crónica a toxinas o drogas, y que tuvieran hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo de corazón derecho. Además, que pudieran recorrer una distancia de 50 metros en el test de caminata en 6 minutos, y que tuvieran capacidad funcional II a IV según la clasificación de la OMS (una adaptación de la clasificación de la NYHA). Se permitió el tratamiento con otros fármacos, como inhibidores de fosfodiesterasa 5, prostanoides orales o inhalados, antagonistas de canales de calcio o l-arginine, siempre y cuando estuviesen recibiendo una dosis estable en los últimos 3 meses. Los pacientes recibiendo prostanoides endovenosos o subcutáneos fueron excluidos.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Este ensayo (17) aleatorizó en 3 ramas: macitentán 3 mg por vía oral, una vez al día; macitentán 10 mg por vía oral, una vez al día; placebo una vez al día.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>El desenlace primario en el ensayo SERAPHIN (17) fue un compuesto de empeoramiento de la hipertensión arterial pulmonar, inicio de tratamiento con prostanoides subcutáneos o endovenosos, trasplante pulmonar o septotomía auricular o muerte por cualquier causa.</p> <p>Tanto este ensayo, como los otros incluidos en la red, midieron múltiples desenlaces, sin embargo, aquellos que la revisión presenta de manera agregada (metaanálisis) son los siguientes: mortalidad, caminata en 6 minutos, empeoramiento clínico, discontinuación del tratamiento, efectos adversos severos.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>El ensayo SERAPHIN (17) fue financiado por Actelion Pharmaceuticals. La revisión sistemática de Duo-Ji a et al (11) no recibió financiamiento de la industria, ni se declaró ningún financiamiento que pudiese ser percibido como un conflicto de intereses con el tema de la revisión.</p>

## Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de macitentan en comparación al mejor tratamiento disponible en personas con hipertensión arterial pulmonar del grupo 1.

Macitentan para hipertensión arterial pulmonar				
Pacientes	Hipertensión arterial pulmonar grupo 1			
Intervención	Macitentan			
Comparación	Mejor tratamiento estándar (por ej. bosentan)			
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Mortalidad</b> Seguimiento entre 6 y 47 semanas	-- 10 ensayos incluidos en una revisión sistemática (11)	Macitentan versus bosentan OR 2,96 (IC 0,55 a 34,87)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Macitentan podría ser menos efectivo que bosentan en reducir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Empeoramiento clínico</b> Seguimiento entre 6 y 47 semanas	-- 10 ensayos incluidos en una revisión sistemática (11)	Macitentan versus bosentan OR 1,1 (0,13 a 26,0)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Macitentan podría ser menos efectivo que bosentan en reducir el empeoramiento clínico, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Test de marcha 6 minutos</b> Seguimiento entre 6 y 47 semanas	-- 10 ensayos incluidos en una revisión sistemática (11)	Macitentan versus bosentan DM -7,2 (IC -29 a 15,0)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Macitentan podría ser menos efectivo que bosentan en mejorar el test de caminata en 6 minutos, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Mejoría en capacidad funcional (OMS)</b>	--	No reportado por la revisión sistemática	--	--
<b>Efectos adversos severos</b> Seguimiento entre 6 y 47 semanas	-- 10 ensayos incluidos en una revisión sistemática (11)	Macitentan versus bosentan OR 1,49 (IC 0,49 a 9,71)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Macitentan macitentan y , pero la certeza de la evidencia es baja.
OR: Odds ratio DM: Diferencia de medias IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group  * Principalmente elevación de pruebas hepáticas.  <sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). <sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es ancho e incluye la posibilidad de estimadores que llevarían a decisiones diferentes en ambos extremos.				

## Consideraciones adicionales

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1, que tienen capacidad funcional comprometida.

Es importante destacar que la información presentada proviene de comparaciones indirectas (combinación mediante la técnica de metaanálisis en red, de ensayos en la población de interés evaluando macitentan contra otro comparador diferente a bosentan, ensayos evaluando bosentan contra otro comparador diferente a macitentan y ensayos evaluando otros antagonistas de endotelina contra placebo), por lo que la estimación del efecto proviene de ensayos con criterios de inclusión, esquemas terapéuticos y tiempos de seguimiento más heterogéneos que cuando la evidencia proviene de comparaciones directas (ensayos comparando ambas intervenciones en la población de interés).

Se seleccionó bosentan como control para el presente informe, ya que se trata de la intervención más extensamente estudiada, y clínicamente más utilizada dentro de los tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (bosentan y ambrisentan). Ambrisentan también forma parte de la red de ensayos utilizados por la revisión sistemática seleccionada, y las diferencias entre macitentan y ambrisentan fue de una magnitud y certeza similares, por lo que la elección de otro comparador no llevaría a decisiones diferentes.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por este. No se incluyó la información sobre resistencia vascular pulmonar por no encontrarse reportada en la revisión sistemática utilizada (11), pero también por ser considerado de menor importancia para la toma de decisiones que los desenlaces incluidos en la tabla.

Existe concordancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y aquellos reportados por los autores de la revisión sistemática analizada.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las de la única revisión sistemática que entrega información sobre la eficacia comparativa entre antagonistas de endotelina en hipertensión arterial pulmonar (11) (las otras revisiones que realizan comparaciones múltiples (12,13) analizan el efecto entre las diferentes clases de fármacos, no entre fármacos de una misma clase), en cuanto a que macitentan podría ser una alternativa inferior a bosentan. El resto de los análisis llevados a cabo por esta revisión, como el ranking de intervenciones, también refuerzan esta conclusión, y ponen a bosentan o ambrisentan por encima de macitentan.

## **Riociguat – Grupo 1**

### **Pregunta**

En pacientes hipertensión arterial pulmonar grupo 1 ¿Se debe usar riociguat en comparación al mejor tratamiento disponible?

### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Hipertensión arterial pulmonar grupo 1.

**Intervención:** Riociguat.

**Comparación:** Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, bosentán o ambrisentán).

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, test de marcha 6 minutos, mejoramiento en clase funcional OMS.

### **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificaron múltiples revisiones sistemáticas evaluando la intervención de interés, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos que aborden la comparación pertinente a este informe.

Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional, por lo tanto se llevó a cabo una estimación del efecto mediante evidencia indirecta, a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (12).

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 6 revisiones sistemáticas (12,15,18–21), sin embargo ninguna de ellas identificó ensayos relevantes a la pregunta de interés. En la búsqueda adicional tampoco se identificaron ensayos relevantes.</p> <p>Se recurrió a comparaciones indirectas, para lo cual se analizaron las revisiones que utilizaron la técnica de metaanálisis en red (12,18), seleccionando la primera, por constituir una revisión con menor riesgo de sesgo y mayor claridad en el reporte de los resultados<sup>3</sup>.</p>
<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p>La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando fármacos aprobados por la FDA (bosentán, ambrisentán, macitentán, sildenafil, tadalafil, teprostín, iloprost, epoprostenol, riociguat y selexipag) en adultos con hipertensión arterial pulmonar grupo 1.</p> <p>Dentro de los 31 ensayos que componen la red de evidencia, solo dos evaluaron riociguat, el ensayo PATENT-1 (22) y el ensayo PATENT PLUS (23).</p>

<sup>3</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión:

<http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b7451b97db23a379d926dd8>

	<p><b>PATENT-1</b> (22)</p> <p>Este ensayo incluyó a 443 adultos con hipertensión arterial pulmonar sintomática (idiopática, familiar, asociada a enfermedades del tejido conectivo, enfermedad cardíaca congénita, hipertensión portal asociada al daño hepático crónico o uso de anorexígenos o anfetaminas) que tuvieran una resistencia vascular pulmonar mayor a 300 <math>\text{din}\cdot\text{seg}/\text{cm}^{-5}</math>, una presión media de arteria pulmonar de al menos 25 mm Hg y un test de caminata en 6 minutos de 150 a 450 metros.</p> <p><b>PATENT PLUS</b> (23)</p> <p>Este ensayo incluyó a 18 pacientes que se encontraban ya tratados con sildenafil en dosis estable por más de 90 días, y que cumplieran con los siguientes criterios: resistencia vascular pulmonar mayor a 300 <math>\text{din}\cdot\text{seg}/\text{cm}^{-5}</math>, presión media de arteria pulmonar de al menos 25 mm de Hg, test de caminata en 6 minutos mayor a 150 metros, presión arterial sistólica <math>\geq 95</math> mm de Hg y frecuencia cardíaca <math>\leq 105</math> por minuto a las dos horas de tomar sildenafil.</p>
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<p><b>PATENT 1</b> (22)</p> <p>Este ensayo aleatorizó en 3 ramas: riociguat oral en dosis ajustada individualmente hasta llegar a un máximo de 2,5 mg tres veces al día; riociguat oral en dosis ajustada individualmente hasta llegar a un máximo de 1,5 mg tres veces al día; placebo.</p> <p><b>PATENT PLUS</b> (23)</p> <p>Este ensayo aleatorizó en 2 ramas: riociguat 1 a 2,5 mg tres veces al día, administrado de manera simultánea con el sildenafil (20 mg tres veces al día); placebo.</p>
Qué tipo de desenlaces se midieron	<p>El desenlace primario en el ensayo PATENT 1 (22) fue el cambio de la distancia recorrida en el test de caminata en 6 minutos a las 12 semanas, y en el ensayo PATENT PLUS (23) fue el máximo cambio en la presión sistólica en decúbito a las 4 horas.</p> <p>Tanto estos ensayos, como los otros incluidos en la red, midieron múltiples desenlaces, sin embargo, aquellos que la revisión presenta de manera agregada (metaanálisis) son los siguientes:</p> <p>Hospitalización relacionada a hipertensión arterial pulmonar, mortalidad, mejoría en la capacidad funcional, test de caminata en 6 minutos, discontinuación por eventos adversos y empeoramiento clínico (compuesto por muerte, hospitalización relacionada con hipertensión arterial pulmonar, trasplante pulmonar, septostomía auricular, inicio de terapia de rescate y deterioro de la capacidad funcional o empeoramiento en el test de caminata en 6 minutos).</p>
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	<p>Los ensayos PATENT 1 (22) y PATENT PLUS (23) fueron financiados por Bayer HealthCare.</p> <p>La revisión sistemática de Jain et al (12) no recibió financiamiento de la industria, ni se declaró ningún financiamiento que pudiese ser percibido como un conflicto de intereses con el tema de la revisión.</p>

## Resumen de resultados

Tabla 4. Resumen de evidencia del efecto de riociguat en comparación a mejor tratamiento disponible en personas con hipertensión arterial pulmonar grupo 1.

<b>Riociguat para hipertensión arterial pulmonar</b>				
<b>Pacientes</b>	Hipertensión arterial pulmonar grupo 1			
<b>Intervención</b>	Riociguat			
<b>Comparación</b>	Mejor tratamiento disponible (por ejemplo, antagonistas de endotelina como bosentán o ambrisentán)			
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto*	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Mortalidad</b> 12 a 20 semanas	-- 31 ensayos incluidos en una revisión sistemática (12)	Riociguat versus antagonistas de endotelina RR 0,52 (IC 0,10 a 2,75)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	No está claro si existen diferencias en mortalidad entre riociguat y antagonistas de endotelina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Empeoramiento clínico</b> 12 a 20 semanas	-- 31 ensayos incluidos en una revisión sistemática (12)	Riociguat versus antagonistas de endotelina RR 2,85 (IC 0,66 a 12,31).	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	No está claro si existen diferencias en empeoramiento clínico entre riociguat y antagonistas de endotelina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Test de caminata en 6 minutos</b> 12 a 20 semanas	-- 31 ensayos incluidos en una revisión sistemática (12)	Riociguat versus antagonistas de endotelina DM -8,91 (IC -38,07 a 20,26)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	No está claro si existen diferencias en el test de caminata en 6 minutos entre riociguat y antagonistas de endotelina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Mejoría en capacidad funcional</b> 12 a 20 semanas	-- 31 ensayos incluidos en una revisión sistemática (12)	Riociguat versus antagonistas de endotelina RR 1,1 (IC 0,56 a 2,17)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	No está claro si existen diferencias en la mejoría en capacidad funcional entre riociguat y antagonistas de endotelina porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<b>Efectos adversos severos**</b> 12 a 20 semanas	-- 31 ensayos incluidos en una revisión sistemática (12)	Riociguat versus antagonistas de endotelina RR 0,47 (0,16 a 1,41)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Riociguat podría tener menos efectos adversos severos que los antagonistas de endotelina, pero la certeza de la evidencia es baja.

RR: Riesgo relativo  
DM: Diferencia de medias  
IC: Intervalo de confianza del 95%.  
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group  
\* Valores de RR menores a 1 favorecen a riociguat, excepto para mejoría de capacidad funcional. Valores de DM negativos favorecen a antagonistas de endotelina.

\*\* En relación a riociguat fueron principalmente síncope, elevación de pruebas hepáticas, insuficiencia renal, taquicardia supraventricular, hipotensión y edema generalizado.

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas).

<sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy ancho e incluye la posibilidad de estimadores que llevarían a decisiones totalmente diferentes en ambos extremos. En el caso de los efectos adversos solo se disminuyó en un nivel.

## Consideraciones adicionales

### ▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1, que tienen capacidad funcional comprometida.

Es importante destacar que la información presentada proviene de comparaciones indirectas (combinación mediante la técnica de metaanálisis en red, de ensayos en la población de interés evaluando riociguat contra otro comparador diferente a bosentán o ambrisentán, ensayos evaluando bosentán o ambrisentán contra otro comparador diferente a riociguat y ensayos evaluando otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar contra placebo), por lo que la estimación del efecto proviene de ensayos con criterios de inclusión, esquemas terapéuticos y tiempos de seguimiento más heterogéneos que cuando la evidencia proviene de comparaciones directas (ensayos comparando ambas intervenciones en la población de interés). La mayor cantidad de evidencia sobre antagonistas del receptor de endotelina proviene de ensayos evaluando bosentán y ambrisentán, por lo que se debe extrapolar con cautela a otros fármacos de esta clase.

Se seleccionó a los antagonistas del receptor de endotelina como control para el presente informe, ya que se trata de la intervención más extensamente estudiada, y están dentro de los tratamientos cubiertos por la Ley 20.850 (bosentán y ambrisentán).

### ▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por este. No se incluyó la información sobre resistencia vascular pulmonar por no encontrarse reportada en la revisión sistemática utilizada (12), pero también por ser considerado de menor importancia para la toma de decisiones que los desenlaces incluidos en la tabla.

Existe concordancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y aquellos reportados por los autores de la revisión sistemática analizada.

### ▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe son concordantes con las de la revisión sistemática analizada (12), en cuanto a que la evidencia sobre riociguat es aún muy limitada para determinar si esta terapia podría ser o no superior a otras alternativas. Es interesante señalar que en ranking de intervenciones que lleva a cabo esta revisión, riociguat es la opción con mayor probabilidad estadística de constituir la alternativa terapéutica preferida.

## **Riociguat – Grupo 4**

### **Pregunta**

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar grupo 4 ¿Se debe usar riociguat en comparación con placebo?

### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Hipertensión arterial pulmonar grupo 4.

**Intervención:** Riociguat.

**Comparación:** Placebo.

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, test de marcha 6 minutos, mejoramiento en clase funcional OMS.

### **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificó una revisión sistemática de la colaboración Cochrane que analizó Riociguat versus placebo que consideró pacientes del grupo 4 de Hipertensión Arterial Pulmonar, reportando los resultados de un ensayo clínico randomizado (CHEST 1).

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Revisión sistemática Cochrane (24) que considera ensayo randomizado CHEST 1
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	<b>Criterios de inclusión</b> <b>CHEST-1</b> Este ensayo incluyó a 261 adultos con hipertensión arterial pulmonar con hipertensión arterial tromboembólica crónica operable, persistente o recurrente.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<b>CHEST- 1</b> Intervención Riociguat 1 mg tres veces al día Control Placebo
Qué tipo de desenlaces se midieron	El desenlace primario en el ensayo CHEST 1 fue el cambio de la distancia recorrida en el test de caminata en 6 minutos. Como desenlaces secundarios se encuentra resistencia vascular pulmonar, clase funcional OMS, empeoramiento clínico calidad de vida y eventos adversos.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	En revisión sistemática se declara que no existió financiamiento externo para su realización(21). Por su parte, el ensayo clínico considerado fue financiado por Bayer.

**Resumen de resultados**

Tabla 6. Resumen de evidencia del efecto de riociguat en comparación a placebo en personas con hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica grupo 4.

<b>Riociguat para hipertensión arterial pulmonar grupo 4</b>				
<b>Pacientes</b>	Hipertensión arterial pulmonar grupo 4			
<b>Intervención</b>	Riociguat			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto*	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Test de caminata en 6 minutos</b> 0 a 16 semanas	-- 1 ensayo incluido en una revisión sistemática (21)	El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos es de 45 metros más en el grupo con intervención que en el grupo con placebo (24 metros más a 66 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Riociguat aumenta levemente el número de metros en test de marcha de 6 minutos en pacientes del Grupo 4
<b>Mejoría en capacidad funcional OMS</b> 0 a 16 semanas	-- 1 ensayo incluido en una revisión sistemática (21)	Riociguat versus placebo OR 2,80 (1,43 a 5,46)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Riociguat probablemente mejora la funcionalidad medida con la escala de la OMS.
<b>Mortalidad</b> 0 a 16 semanas	-- 1 ensayo incluido en una revisión sistemática (21)	Riociguat versus placebo OR 0,30 (0,05 a 1,96)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia al compararse con placebo respecto de la mortalidad
<b>Efectos adversos severos</b>	-- 1 ensayo incluido en una revisión sistemática (21)	Riociguat versus placebo OR 1,29 (0,65 a 2,56)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Riociguat probablemente no posee diferencias en efectos adversos respecto a placebo
RR: Riesgo relativo DM: Diferencia de medias IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group				
<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta (proveniente de comparaciones indirectas). <sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en por imprecisión en desenlace.				

Fuente: Adaptado desde Wardle et al. 2016 (21).

### **Consideraciones adicionales**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**  
Los resultados de este resumen se aplican a pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 4.
- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**  
Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área y reportados en revisiones sistemáticas encontradas.
- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**  
Las conclusiones de este informe son concordantes con las de la revisión sistemática analizada (21).

**10.b Seguridad de los tratamientos****Macitentan****Tabla 7. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA**

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción cutánea)*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos***

\* Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

El ISP notifica 2 reacciones adversas a macitentan entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales ninguna es calificada como seria. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

**Riociguat****Tabla 8. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en la EMA**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros de laboratorio respectivos)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolor gastrointestinal y abdominal Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico		

\* Se notificó hemorragia pulmonar mortal en estudios de extensión a largo plazo no controlados

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

El ISP notifica 2 reacciones adversas a riociguat entre enero de 2016 y junio de 2017, de las cuales una es calificada como seria. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente riociguat para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HAP Grupo 4).

En el caso de macitentan y riociguat para la hipertensión arterial grupo 1 no se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, ya que no demostró eficacia en desenlaces seleccionados, en comparación a las alternativas de tratamiento.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Se encontraron 5 estudios de costo-efectividad de riociguat en comparación con diversos medicamentos para pacientes con HAP grupo 4. Estos estudios fueron desarrollados en Rusia, Canadá, España, Estados Unidos y Turquía, y se encuentran en su mayoría insertos en informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

Los resultados de estudios considerados son heterogéneos y en general señalan como una debilidad de sus conclusiones la alta incertidumbre que existe en cuanto a los desenlaces de tecnologías evaluadas debido a que son obtenidos con métodos indirectos.

Los resultados de la literatura encontrada para riociguat en pacientes con HAP grupo 4 son presentadas en la Tabla 9.

**Tabla 9. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas**

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
<b>RIOCIGUAT GRUPO 4</b>											
Avxenteva et al, 2014 (25)	Rusia, rublos	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual/recurrente o inoperable	Tratamiento estándar (bosentan + sildenafil) versus riociguat	Sistema de Salud	No reportado	Costo incremental entre riociguat y tratamiento estándar de 1 año de tratamiento por pacientes de 60.046	Riociguat domina en términos de costo efectividad al tratamiento o estándar	Análisis de sensibilidad confirma robustez de resultados.	No reportado		Riociguat tendría mayores outcomes en cuanto a eficacia y un menor costo.
CADTH - 2015 (26)	Canadá, Dólares canadienses, 2013	HTA Tromboembólica Pulmonar Inoperable (Grupo 4) o persistente después de cirugía > 18 años – Clase funcional II y III OMS	Placebo y Bosentan (marca y genérico) versus riociguat	Pagador público	Vida del paciente	No reportado	350.519 por QALY (riociguat versus placebo); bosentan genérico domina en términos de costo efectividad a riociguat	Existe una alta incertidumbre asociada a que los desenlaces son obtenidos de fuentes indirectas.	No reportado	50.000 QALY	Al compararse con placebo, riociguat no sería costo efectivo. Mientras que Bosentan genérico domina en términos de costo efectividad a Riociguat.
Hospital Reina Sofia, 2015 (27)	España, Euros, 2015	Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1) e Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica (Grupo 4)	Bosentan, Ambrisentan y Macitentan	Sistema de Salud	2 años	Costo de iniciación, titulación y mantención	No reportado por ser costo minimización		Sin financiamiento o privado.		En términos de costos, Riociguat es la alternativa de mayor costo.
Kadambi, 2014 (28)	Estados Unidos, dólares	Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica	Bosentan	Pagador	Vida del paciente			Análisis de sensibilidad muestra que los principales			Riociguat domina a Bosentan desde el año 2, es más efectivo y menos costoso

								conductores son el costo relativo de fármacos, efecto de tratamiento en clase funcional y tasas de discontinuación de tratamiento			
Erdal, 2015 (29)	Turquía, dólares, 2014	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual/recurrente o inoperable	Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Iloprost	Pagador público	Vida del paciente			El modelo es sensible solo a los cambios en la edad de inicio de la enfermedad, pero no afectando los resultados finales.		3-veces PIB per capita – 32,346 USD	Riociguat resulta costo efectivo para tratar hipertensión pulmonar crónica tromboembólica en comparación con bosentan, ambrisentan, sildenafil y placebo con un ICER bajo el umbral de 3 PIB per cápita para Turquía. Además, Riociguat domina a iloprost con menores costos y una mayor efectividad.

### Recomendaciones de otras agencias

En Australia, el PBAC recomienda dar cobertura a riociguat bajo arreglos especiales (Programa de Drogas Altamente Especializadas) para el tratamiento de pacientes con inoperable hipertensión arterial pulmonar crónica tromboembólica o persistente luego de endarterectomía.

En Gales, se encuentra recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable; persistente o recurrente después cirugía para mejorar la capacidad de ejercicio, también en el marco de esquemas de acceso de pacientes.

No se encuentra evidencia que Riociguat se encuentre incorporado en la cobertura pública de Brasil y Uruguay. En el caso de Colombia, no se encuentra explícitamente reembolsado por la cobertura pública. Sin embargo, de acuerdo a información proporcionada por laboratorio Riociguat si contaría con reembolso por parte del Fondo Financiero del Sistema de Salud (Adres).

### Acuerdos de riesgo compartido

Se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido en Escocia e Italia para riociguat. En Escocia se encuentra disponible en el Esquema de Acceso a Pacientes, específicamente de un esquema destinado a medicamentos para el periodo de fin de la vida o condiciones muy raras<sup>4</sup>. Por su parte, en Italia Riociguat se encuentra dentro del Programa de Gestión de Entrada de Medicamentos (Management Entry Agreement) desde agosto de 2011. Este programa tiene como fin asegurar el acceso al mercado de medicamentos nuevos y tiene como fin primordial posibilitar la evaluación de outcomes clínicos en la práctica real (30).

### Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de adjudicación de compras públicas en 2017 para riociguat (adempas<sup>®</sup>) comprimido de 2,5 mg.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD, usando el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar). Para riociguat se utilizó el promedio de Argentina, Brasil y Colombia.

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

**Tabla 10. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.**

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Riociguat Comprimido 2,5 mg	\$23.690	\$31.195	\$21.812	\$21.812

No se considera IVA ni comisión de CENABAST.

<sup>4</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1001\\_14\\_riociguat\\_Adempas](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas)

### **Costo por paciente**

Se considera la posología recomendada por EMA (La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar tres veces al día, cada 6 – 8 horas aproximadamente. La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es  $\geq 95$  mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$31.154 (IVA incluido) por comprimido de 2,5 mg. Se asume que el paciente representativo (moda) está durante todo el año en tratamiento. De esta forma, el costo anual es de \$34.113.630 por paciente.

### **Impacto presupuestario**

La prevalencia de personas que necesitaría de riociguat para hipertensión pulmonar crónica tromboembólica no operable o con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual post operación es de 1,4 por 1.000.000<sup>5</sup> de personas de acuerdo a estudio en Estados Unidos que a su vez usa registros de España para llegar a este resultado (5). Por otro lado, en base a el mismo estudio, se estima una incidencia de 0,4 casos por 1.000.000<sup>6</sup> de hbtes de pacientes que empezarían cada año a usar riociguat. Estas cifras se aplican a población adulta en Chile, con lo cual, en el primer año, 19 paciente requeriría riociguat.

El precio de riociguat se obtuvo de la oferta recibida desde laboratorio, dicho precio es de \$21.812 por comprimido.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

**Tabla 11. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.**

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado <sup>1</sup>
Riociguat	Comprimido 1, 1,5, 2, y 2,5 mg.	\$21.813

<sup>1</sup>No incluye IVA y Comisión CENABAST

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

**Tabla 12. Proyección presupuestaria**

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Riociguat	\$554	\$647	\$736	\$820	\$901

Millones de pesos chilenos

<sup>5</sup> Para llegar a esta cifra se parte de una prevalencia de 3,2 por 1.000.000 de personas de HAP grupo 4, de los cuales 36,4% son inoperables. Por su parte, 12,5% de los operados presenta enfermedad residual post cirugía (5).

<sup>6</sup> Se parte de una incidencia de 0,9 por 1.000.000 de personas y se aplican los mismos porcentajes que para el cálculo de prevalencia.

## 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo IV

**Garantía:** Riociguat.

**Población Potencial Objetivo:** 30 pacientes.

**Especialidades requeridas:** Broncopulmonar, cardiología.

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermería, kinesiología, químico farmacéutico.

**Exámenes Asociados:** Ecografía Doppler, Dímero D, TAC, pruebas de coagulación.

### Red de atención Potencial:

Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden, considerando la red para el Problema de Salud Hipertensión Pulmonar Grupo 1 en Ley 20.850, la cual se expresa de la siguiente manera:

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento
ANTOFAGASTA	Hospital Leonardo Guzmán
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren
VIÑA DE MAR QUILLOTA	Hospital Gustavo Fricke
METROPOLITANO NORTE	Hospital Roberto del Río
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Félix Bulnes
METROPOLITANO ORIENTE	Instituto nacional Del Tórax
METROPOLITANO SUR	Hospital Exequiel González C
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital San Borja A
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Sótero del río
OHIGGINS	Hospital .Rancagua
MAULE	Hospital Talca
MAULE	Hospital Linares
ÑUBLE	Hospital Herminda martin
CONCEPCION	Hospital Guillermo Grant Benavente
TALCAHUANO	Hospital las Higueras
ARAUCANIA SUR	Hospital de Temuco
VALDIVIA	Hospital de Valdivia
OSORNO	Hospital de Osorno
AYSÉN	Hospital de Coyhaique
MAGALLANES	Hospital Lautaro Navarro

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Hospital Clínico UC
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Lilas
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Hospital Clínico Univ. Chile
SEREMI RM	Hospital de Melipilla
FFAA	Hospital Dipreca
FFAA	Hospital Militar
FFAA	Hospital Almirante Neff

**Brechas:**

- Oferta de especialidad broncopulmonar y cardiología.
- Oferta de imagenología compleja para evaluación y diagnóstico.

**CONCLUSIÓN:**

**Recomendación media.** Medicamento sin mayores dificultades en su implementación considerando número de paciente proyectado y vía de administración del medicamento. Sin embargo, se debe considerar la brecha en la oferta de horas de especialidad, imagenología y la necesidad de un seguimiento exhausto a los pacientes para la evaluación de progresión de enfermedad y terapias asociadas.

### 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

#### Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de macitentan uno de ellos contó con el financiamiento de Actelion Pharmaceuticals. En el caso de riociguat los ensayos clínicos PATENT 1, PATENT Plus y CHEST-1 fueron financiados por laboratorio Bayer.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas, no se encuentra evidencia de financiamiento por parte del laboratorio productor de riociguat.

#### Repercusiones sociales

Dado que los pacientes con HAP tratados con el medicamento evaluado podrían tener beneficios en el número de metros recorridos en test de marcha de 6 minutos mejorando su funcionalidad y reduciendo el número de pacientes con empeoramiento clínico. Esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. Si bien la presencia de la enfermedad en niños y adolescentes es menor, los beneficios citados podrían facilitar su continuidad en el sistema escolar. En la edad adulta, por otro lado, podría permitir la inserción en el mercado laboral y una mayor empleabilidad. Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

#### Repercusiones Jurídicas

##### Macitentan

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para macitentan.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	No se evalúan todos los criterios del artículo 12, pues el tratamiento no da cuenta de evidencia favorable en el primer análisis secuencial.

Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	No se recibieron ofertas.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	No alcanzó esta etapa del análisis secuencial.

**Riociguat**

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para riociguat.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

#### **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## 15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación **se considera favorable**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

## 16. REFERENCIAS

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. Journal of the American College of Cardiology*; 2013;62(25 Supplement):D42–50.
2. Hambly N, Alawfi F, Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *Can Med Assoc J*. 2016 Aug;188(11):804–12.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Española Cardiol. Ediciones Doyma, SL*; 2016;69(2):177e1–177e62.
4. Zagolin M, Llancaqueo M. Hipertensión Pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Rev Médica Clínica Las Condes. Elsevier*; 2015;26(3):344–56.
5. Burudpakdee C, Shah A, Joish VN, Divers CH, 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 Heal drug benefits. Engage Healthcare Communications, LLC*; 2014;7(9):479.
6. Gibbs JSR, Higenbottam TW, Black C, Corris PA, Haworth SG, McNeil K. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86(Suppl 1):11–13.
7. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart [Internet]*. 2001 Sep [cited 2017 Jul 27];86 Suppl 1:11–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473937>
8. Zagolín Blancaire M. Sobrevida en hipertensión pulmonar. *Rev Med Chil. Sociedad Médica de Santiago*; 2016;144(7):827–8.
9. MINSAL. Protocolo 2016 Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1 para el otorgamiento de prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20850. 2016.
10. MINSAL. Orientaciones para el manejo clínico de la Hipertensión Arterial Pulmonar [Internet]. 2016. Available from: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>
11. Duo-Ji M-M, Long Z-W. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol. Elsevier*; 2017;234:90–8.
12. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest. Elsevier*; 2017;151(1):90–105.
13. Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Jun;50:1–10.
14. Hong IS, Coe H V, Catanzaro LM. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; 2014;48(4):538–47.
15. Zheng Y-G, Ma H, Hu E-C, Liu G, Chen G, Xiong C-M. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther*.

- Elsevier; 2014;29(2):241–9.
16. Kuntz M, Leiva-Juarez MM, Luthra S. Systematic review of randomized controlled trials of Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Lung*. Springer; 2016;194(5):723–32.
  17. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(9):809–18.
  18. Lin H, Wang M, Yu Y, Qin Z, Zhong X, Ma J, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Jun;50:1–10.
  19. Zhang J, Zhang X. Efficacy of Riociguat on pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2018.
  20. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2018 Jul;
  21. Wardle AJ, Seager MJ, Wardle R, Tulloh RM, Gibbs JSR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug;(8):CD011205.
  22. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. Mass Medical Soc; 2013;369(4):330–40.
  23. Galiè N, Müller K, Scalise A-V, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. Eur Respiratory Soc; 2015;45(5):1314–22.
  24. Wardle AJ, Tulloh RMR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. status date New, Publ. Wiley Online Library; 2016;(7).
  25. Avxent'eva M V, Cherniavskii AM, Piadushkina EA. Economic Evaluation of Riociguat in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Kardiologija*. 2014;55(3):33–40.
  26. CADTH. Riociguat - Pharmacoeconomic Review Report. 2015.
  27. CFT - Hospital Reina Sofia. RIOCIGUAT en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión arterial pulmonar. 2015.
  28. Kadambi A, Chapman R, Quon P, Brand S, Sikirica M, Joish VN. Cost-effectiveness of riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the United States. In: A56 PULMONARY EMBOLISM: ACUTE AND CHRONIC. *Am Thoracic Soc*; 2014. p. A1872–A1872.
  29. Erdal E, Ozdemir O, Yildizeli B, Kaymaz C, Okumus G, Mogulkoc N, et al. Cost-Effectiveness Of Riociguat For Treatment Of Patients With Inoperable Or Post-Operative Recurrent/Persistent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Cteph) In Turkey. *Value Heal*. Elsevier; 2015;18(3):A141.
  30. Prada M, Mantovani N, Sansone C, Bertozzi C. Managed entry agreements for orphan drugs in Italy active on April 2006. 2016.