

Dossiê Conitec

Dossiê de Pedido de Incorporação de Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)

Demandante: Bayer S.A.

Abril de 2026

Sumário:

1.	<i>Apresentação.....</i>	3
2.	<i>Descrição da tecnologia</i>	3
3.	<i>Conflito de interesses</i>	8
4.	<i>Resumo executivo</i>	9
5.	<i>Introdução.....</i>	12
6.	<i>Apresentação da proposta</i>	19
7.	<i>Evidências clínicas.....</i>	21
8.	<i>Evidências Econômicas.....</i>	43
9.	<i>Recomendações de agências internacionais de ATS.....</i>	77
10.	<i>Implementação e viabilidade.....</i>	78
11.	<i>Curva de aprendizado.....</i>	79
12.	<i>Aceitabilidade</i>	80
13.	<i>Considerações finais.....</i>	81

1. Apresentação

1.1. Descrição do Documento

Este documento foi elaborado para subsidiar o processo de avaliação da incorporação do riociguate para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC), demandado pela empresa Bayer do Brasil, para incorporação no Sistema Único de Saúde.

1.2. Objetivo

O objetivo do presente relatório foi avaliar as evidências científicas, de custo-efetividade e impacto orçamentário do uso do riociguate em comparação com as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde e teve suas avaliações econômicas estruturadas com base na Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica e de Impacto Orçamentário. (1)

2. Descrição da tecnologia

- **Tipo:** Medicamento
- **Tecnologia:** Riociguate
- **Nome comercial:** Adempas®
- **Apresentação:** riociguate é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 0,5mg, 1mg, 1,5mg, 2,0mg e 2,5mg de riociguate em embalagem com 42 comprimidos.
- **Detentor do registro:** Bayer S.A.
- **Fabricante:** Bayer Pharma AG (Leverkusen, Alemanha)
- **Indicação aprovada na Anvisa:**
Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS): Adempas® (riociguate) é indicado para tratamento de pacientes adultos com:
 - HPTEC inoperável,

- HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS). Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da OMS II - III.

Hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da OMS): Adempas® (riociguate) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com HAP para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica. A eficácia foi demonstrada em pacientes em monoterapia com riociguate ou em combinação com antagonistas de receptor da endotelina ou prostanoides. Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes com classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II – III e etiologias de HAP idiopática ou hereditária ou HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

- **Indicação proposta:** Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS): Adempas® (riociguate) é indicado para tratamento de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.
- **População elegível:** Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de HPTEC, submetidos à avaliação formal de operabilidade por equipe especializada (centros de referência), classificados como inoperáveis ou com doença persistente ou recorrente após tromboendarterectomia pulmonar, com classe funcional II ou III segundo a Organização Mundial da Saúde, e considerados elegíveis para tratamento farmacológico no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
- **Contraindicações:** Adempas® é contraindicado durante a gravidez. A coadministração de Adempas® com os seguintes medicamentos é contraindicada: nitratos ou doadores de óxido nítrico (como amil nitrito) em qualquer forma, inibidores de PDE-5 (como a sildenafil, tadalafila, vardenafila) e outros estimulantes de guanilato ciclase solúvel. Adempas® é contraindicado em pacientes com hipertensão pulmonar associada com pneumonias intersticiais idiopáticas (HP-PII).
- Sangramento do trato respiratório: Em pacientes com hipertensão pulmonar existe um aumento da probabilidade de sangramento do trato respiratório, particularmente entre pacientes recebendo terapia de anticoagulação. O risco de

sangramento grave e fatal do trato respiratório pode ser ainda maior sob tratamento com Adempas® (riociguate), especialmente na presença de fatores de risco, como episódios recentes de hemoptise grave incluindo aquelas tratadas por embolização arterial brônquica. O médico deve avaliar regularmente o risco-benefício em cada paciente individualmente.

- Ação vasodilatadora: Adempas® (riociguate) tem propriedades vasodilatadoras o que pode resultar em queda da pressão arterial. Antes de prescrever Adempas® (riociguate), os médicos devem considerar cuidadosamente se pacientes com certas condições subjacentes poderiam ser adversamente afetados por esses efeitos vasodilatadores (por exemplo, pacientes em terapia anti-hipertensiva ou com hipotensão em repouso, hipovolemia, obstrução grave do fluxo de saída do ventrículo esquerdo ou disfunção autonômica). Adempas® (riociguate) não deve ser iniciado em pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 95 mmHg. Pacientes com mais de 65 anos apresentam risco aumentado de hipotensão. Portanto, deve-se ter cuidado ao titular Adempas® (riociguate) nesses pacientes.

- Uso concomitante com outros produtos medicinais: O uso concomitante de riociguate com potentes inibidores de múltiplas vias do CYP e da P-gp/BCRP como antimicóticos azólicos (por exemplo, cetoconazol, itraconazol) ou inibidores de protease do HIV (por exemplo, ritonavir) resulta em um aumento pronunciado à exposição de riociguate.

- Populações de pacientes não estudadas: Adempas® (riociguate) não foi estudado nas seguintes populações de pacientes e, portanto, seu uso não é recomendado em:

- pacientes com pressão arterial sistólica < 95 mm Hg no início do tratamento;
- pacientes com disfunção hepática grave (Child Pugh C);
- pacientes com depuração de creatinina < 15 mL/min ou em diálise.

- Pacientes pediátricos: A segurança e eficácia de Adempas® (riociguate) não foram avaliadas em pacientes abaixo de 18 anos. Não há dados disponíveis. Portanto, não é recomendado o uso de Adempas® (riociguate) em pacientes pediátricos.

- **Riscos associados:**

- Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de riociguat em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Portanto, Adempas® (riociguat) é contraindicado durante a gravidez.

- Lactação

Não estão disponíveis dados sobre o uso de riociguat em lactantes. Dados em animais indicam que riociguat é excretado no leite. Adempas® (riociguat) não deve ser usado durante a amamentação, devido ao potencial de reações adversas graves ao lactente. Deve-se decidir se a amamentação deve ser interrompida ou se o tratamento deve ser descontinuado/suspenso, levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

- Fertilidade: Não foram conduzidos estudos específicos com riociguat em humanos para avaliar os efeitos na fertilidade. Não foram observados efeitos em estudo conduzido em ratos machos e fêmeas. Mulheres em idade fértil devem utilizar efetivo método contraceptivo durante o tratamento com Adempas® (riociguat).

- Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas: Tem sido relatada tontura e pode afetar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Pacientes devem estar cientes de como eles reagem ao Adempas® (riociguat), antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

- Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, principalmente no início do tratamento.

- Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

- **Eventos adversos:** As reações adversas observadas com Adempas® (riociguat) estão apresentadas na tabela abaixo.

Classificação de Sistema Corpóreo (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações		Gastroenterites	
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático		Anemia (incluindo respectivos parâmetros laboratoriais)	
Distúrbios do sistema	Tontura		

nervoso	Cefaléia		
Distúrbios cardíacos		Palpitações	
Distúrbios vasculares		Hipotensão	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Hemoptises Epistaxe Congestão nasal	Hemorragia pulmonar
Distúrbios gastrintestinais	Dispepsia Diarreia Náusea Vômito	Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico Disfagia Dores abdominais e gastrointestinais Constipação Distensão abdominal	
Condições e distúrbios gerais no local da administração	Edema periférico		

- **Tecnologias similares:** não existem outras tecnologias similares ao riociguatate aprovadas no Brasil, sendo esse o único medicamento da classe de inibidores solúveis da guanilato ciclase aprovado no Brasil para tratamento da Hipertensão Pulmonar.
- **Preço proposto para incorporação**

A proponente apresenta a tecnologia ao preço alvo de R\$ 137,52 por comprimido (caixa R\$ 5.775,84).

3. Conflito de interesses

Os autores e os revisores deste documento são funcionários da Bayer e/ou receberam honorários da empresa para a elaboração deste documento.

Autores

Ana Paula Beck da Silva Etges – PEV Consultoria em Saúde

Carisi Anne Polanczyk - PEV Consultoria em Saúde

Fernanda Donner - PEV Consultoria em Saúde

Revisores

Rodolfo Mattar - Bayer

Gabriela Roncato - Bayer

Pedro Nogueira - Bayer

Glauco Britto – Bayer

4. Resumo executivo

O presente pedido de incorporação de riociguat (Adempas®) fundamenta-se em suportar a necessidade médica não atendida no tratamento medicamentoso da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC), condição clínica rara que enfrenta uma lacuna terapêutica dada a inexistência de terapia farmacológica específica disponível no SUS. Uma vez que não existem outros fármacos aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o riociguat consolida-se como o único tratamento medicamentoso atualmente disponível no Brasil. Esta fundamentação técnica incorpora as evidências de novos estudos e subanálises dos ensaios clínicos randomizados, além do uso de dados de vida real de registros clínicos nacionais para subsidiar os dados de entrada após anos de uso da medicação nos cenários internacional e nacional.

Tecnologia: Riociguat (Adempas®)

Indicação: Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) não operáveis e/ou pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de angioplastia pulmonar por balão (BPA).

Caracterização da tecnologia: Riociguat é um medicamento indicado para o tratamento da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica (HPTEC, Grupo 4) para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente/recorrente após tratamento cirúrgico. Riociguat pertence a uma nova classe de terapias modificadoras da doença – seu novo mecanismo de ação otimiza a via de sinalização NO-GCs-GMPc (óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel – monofosfato cíclico de guanosina) melhorando, assim, a função do ventrículo direito. Riociguat está disponível em comprimidos, para ser tomado três vezes ao dia; a cada 6 a 8 horas, com ou sem alimentos. Os comprimidos estão disponíveis nas concentrações de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ou 2,5 mg. A dose inicial recomendada é de 1,0 mg, três vezes ao dia, por 2 semanas. A dose deve ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo 2,5 mg, três vezes ao dia (a dose máxima diária é de 7,5 mg), de acordo com a medida da pressão arterial e com a sintomatologia de hipotensão.

Pergunta da revisão de eficácia: O riociguate é seguro e eficaz no manejo de pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS?

Busca e análise de evidências: A estratégia de busca seguiu os padrões da revisão descrita no Relatório de Recomendação nº 708 da Conitec (2022), utilizando como bases de dados: MEDLINE, LILACS, COCHRANE e EMBASE, entre os meses de outubro e novembro de 2025. Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos (≥ 18 anos) com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol, estudos clínicos de fase III e IV, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais com $n > 20$ (incluindo registros nacionais e estudos de vida real), adicionado do limite de tempo a partir de 2020 (limite de data da revisão anterior disponível no Relatório de Recomendação da Conitec nº 708, 2022). Revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos também foram utilizadas. Foram excluídos documentos do tipo editoriais, revisões narrativas, relatos e séries de casos e estudos in vivo (animais) ou in vitro. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão adotada foi por meio de consenso. Foram extraídos os resultados de desfechos de eficácia e segurança, sendo eles: mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6M); mudança na resistência vascular pulmonar; mudança no NT-proBNP; mudança na classe funcional da OMS ou NYHA; mudança no escore de dispneia Borg; mudança em qualidade de vida; mudança no escore LPH; e prognóstico / mortalidade; e incidência de eventos adversos graves e não graves, incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram identificadas 329 referências iniciais e identificadas 10 novas publicações a partir de 2020 para atualização da revisão anterior, sendo 05 ensaios clínicos ou análises derivadas dos ensaios clínicos e 05 estudos observacionais. Os estudos incluídos nesta atualização da revisão sistemática demonstram que o tratamento farmacológico com riociguate, isoladamente ou combinado à BPA, está associado a melhorias em parâmetros hemodinâmicos, particularmente redução da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pressão média da artéria pulmonar (PAPm), bem como aumento do índice cardíaco, tanto em ensaios

clínicos randomizados quanto em estudos observacionais. Paralelamente, foi observada melhora da capacidade funcional, evidenciada por aumento da DTC6M e melhora da classe funcional da OMS, além de reduções em biomarcadores de sobrecarga cardíaca, como BNP ou NT-proBNP. Nos estudos com delineamento randomizado, esses efeitos foram mais pronunciados nos grupos submetidos à BPA em comparação ao tratamento farmacológico isolado, enquanto o riociguate demonstrou benefício adicional no cenário pós-BPA. Os dados observacionais e de registros internacionais reforçam esses achados em prática clínica real, incluindo sinais de melhora prognóstica e sobrevida em análises ajustadas.

Recomendação: Os estudos relataram melhoras em desfechos funcionais e hemodinâmicos após o início do riociguate, indicando perfil de segurança aceitável na prática clínica. Entretanto, esses achados derivam predominantemente de comparações pré-pós ou de análises não randomizadas, com uso concomitante de outras intervenções, o que limita a atribuição causal direta ao medicamento. Os dados de mundo real e de vigilância pós-comercialização indicam que o perfil de segurança do riociguate é consistente com o previamente descrito em ensaios clínicos, sem identificação de novos sinais relevantes de segurança.

Custo-efetividade: Considerando todos os pacientes elegíveis, distribuídos proporcionalmente entre aqueles tratados apenas farmacologicamente e aqueles com doença residual pós-BPA, o tratamento com riociguate resultou em 2 QALY adicionais e 3,31 AVG em comparação com a terapia de suporte, a um custo incremental de R\$ 1.017.197 em 30 anos, resultando em RCEI de R\$ 216.632/QALY e R\$147.848/AVG. Considerando apenas os pacientes farmacológicos, a RCEI foi de R\$ 196.225/QALY e R\$ 133.255/AVG, enquanto para pacientes pós BPA foi de R\$ 300.630/QALY e R\$ 210.950/AVG. Na análise de sensibilidade, a RCEI média (percentil 2,5; percentil 97,5) por QALY foi de R\$ 772.796 (-R\$ 473.997; R\$ 3.156.212) e por AVG foi de R\$ 291.738 (-R\$ 461.709; R\$ 1.249.074). Em ambos os desfechos, o riociguate apresenta aumento de custos com aumento de efetividade na maioria das simulações (92,7% para QALY e 90,6% para AVG). Adicionalmente, 15,3% e 26,0% das simulações se encontram abaixo do limiar de custo-efetividade, além de 2,6% com riociguate dominante em ambos os desfechos. Os resultados apresentados sugerem que o riociguate se apresenta como

uma tecnologia com benefício incremental substancial, com QALY incremental de 2,26 e AVG incremental de 3,31 no caso base e, por ser uma tecnologia de uso contínuo ao longo da vida, o benefício de aumento na sobrevida se reflete também em um aumento do custo cumulativo.

Impacto orçamentário: Após análise de sensibilidade em função do preço do Riociguate variando entre R\$ 110 e R\$ 150, as estimativas do impacto orçamentário ao final dos primeiros cinco anos, ficam entre: 165 milhões e 232 milhões para os 412 pacientes em uso apenas da terapia farmacológica; e 47 e 66 milhões para os 118 pacientes que foram submetidos a BPA previamente, de modo que a amplitude da estimativa de impacto orçamentário total fica entre 213 e 299 milhões para o intervalo de variações de preço considerado. Essas estimativas equivalem a um investimento incremental de R\$ 1,6 e R\$ 2,25, respectivamente, ao longo de cinco anos por indivíduo brasileiro exclusivamente usuário do SUS e R\$ 2.001 e R\$ 2,808 por paciente vivo diagnosticado com embolia pulmonar.

5. Introdução

A hipertensão pulmonar (HP) é definida hemodinamicamente por uma elevação da pressão arterial pulmonar média (mPAP) acima de 20 mmHg, usualmente medida por cateterismo cardíaco direito. A classificação clínica da HP é dividida em cinco grupos, de acordo com a etiologia e características fisiopatológicas, sendo a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) o grupo 4, associada à obstrução crônica das artérias pulmonares por tromboembolismo organizado. (2-4) Dados de registro indicam prevalência de HPTEC de 26 a 38 casos por milhão de adultos, o que define a condição como rara (68). A definição hemodinâmica atual de HPTEC, de acordo com as Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento da Hipertensão Pulmonar de 2022, publicadas por Sociedades Europeias (*European Cardiology Society – ECS – e European Respiratory Society – ERS*) é caracterizada pelos seguintes fatores: (5,6, 68)

- mPAP > 20 mmHg,
- resistência vascular pulmonar (PVR) > 2 unidades de Wood,
- pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) ≤ 15 mmHg,

- evidência de obstrução crônica das artérias pulmonares por trombos organizados, confirmada por imagem após pelo menos três meses de anticoagulação eficaz.

O diagnóstico definitivo de HPTEC requer a combinação de achados clínicos, hemodinâmicos e de imagem, sendo fundamental a realização de cateterismo cardíaco direito e métodos de imagem vascular pulmonar, como cintilografia de ventilação/perfusão e angiotomografia pulmonar. (5-6) Os principais sintomas da HPTEC incluem dispneia progressiva aos esforços, fadiga, intolerância ao exercício, dor torácica, síncope e, em estágios avançados, sinais de insuficiência cardíaca direita, como edema periférico e turgência jugular. A elevação da carga imposta ao ventrículo direito leva a progressiva insuficiência ventricular direita, principal responsável pelos sintomas e pela mortalidade associada à doença. (7) Todos esses sintomas impõem limitações diversas na vida dos pacientes, tanto com relação à capacidade funcional quanto a restrições sociais e profissionais, o que reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes e também familiares em diversos aspectos. Sem tratamento adequado, o desfecho invariavelmente será a progressão da insuficiência cardíaca até limitação total e óbito prematuro.

A linha de cuidado da HPTEC no Sistema Único de Saúde (SUS) é estabelecida pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para Hipertensão Pulmonar. (8) Conforme as orientações definidas, a confirmação do diagnóstico de HPTEC ocorre por meio do cateterismo cardíaco direito. Com relação ao tratamento, preconiza-se uma abordagem multimodal e individualizada, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente. As estratégias de manejo da HPTEC disponíveis no SUS estão listadas a seguir: (8-10)

Anticoagulação oral: Todos os pacientes com HPTEC devem receber anticoagulação de forma contínua a partir da suspeita diagnóstica, geralmente com antagonistas da vitamina K ou anticoagulantes orais diretos (DOACs), para prevenir novos eventos tromboembólicos. Essa é uma medida universal e amplamente disponível no SUS.(8)

Tromboendarterectomia pulmonar (TEAP): É considerado o padrão-ouro e o tratamento de escolha para pacientes com doença proximal e anatomia operável (9). O procedimento tem alta complexidade e está disponível em alguns centros de referência no Brasil, sob o código no sistema de informações hospitalares (SIH) 0412050153, sendo fundamental a avaliação multidisciplinar para seleção dos candidatos adequados. A TEAP proporciona melhora significativa dos sintomas, da hemodinâmica e da sobrevida, sendo a única terapia disponível no SUS, atualmente, com possibilidade de cura da HPTEC. No entanto, vale ressaltar que, apesar de estar disponível no SUS, ela não está incluída no PCDT de hipertensão pulmonar. Apesar de ser um tratamento com maior impacto sobre o curso da doença, em torno de 25% dos pacientes persistem com algum grau de hipertensão residual. (8)

Angioplastia pulmonar com balão (BPA): Indicada para pacientes inoperáveis ou com doença distal, a BPA é uma técnica endovascular disponível em poucos centros de referência no Brasil, com acesso restrito devido à necessidade de equipe especializada e infraestrutura adequada. Em decorrência do acesso limitado à BPA, o PCDT de Hipertensão Pulmonar não incluiu esse procedimento na linha de cuidado da HPTEC, mesmo após a recente atualização, ocorrida em 2023. É esperado que com o avanço no treinamento e estrutura dos centros no Brasil, esse procedimento se torne mais disponível. Entretanto, da mesma forma que acontece com TEAP, um subgrupo de pacientes persiste com hipertensão pulmonar ou evolui na doença. (10)

Pacientes considerados inoperáveis ou que apresentam hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após endarterectomia pulmonar tornam-se candidatos à terapia farmacológica, desde que apresentem classe funcional II ou III, estejam em uso de anticoagulação adequada e sejam acompanhados em serviço especializado no manejo da doença. A terapia farmacológica indicada a nível global é o estimulador da guanilato ciclase solúvel, riociguato. Este medicamento foi citado diversas vezes para inclusão no PCDT de HP, conforme quadro de contribuições recebidas via consulta pública constante no documento do PCDT, e as sugestões não foram acatadas exatamente com a justificativa de o mesmo não estar incorporado no SUS.

Medidas de suporte: Incluem uso de diuréticos para controle de congestão, oxigenoterapia em casos de hipoxemia e reabilitação física supervisionada, todas disponíveis no SUS.

Terapia farmacológica específica: Além da terapia com anticoagulantes recomendados em todos os pacientes com HPTEC, poucos fármacos têm indicação nesse cenário. Para pacientes inoperáveis ou com hipertensão pulmonar residual após TEAP, o estimulador da guanilato ciclase solúvel riociguat é o único medicamento com indicação para HPTEC aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (11) e recomendado em diretrizes internacionais (forte indicação: classe I e nível de evidência B) (68), porém ainda não incorporado no SUS, mas disponibilizado por alguns Estados, como Minas Gerais e Goiás, devido ao vazio assistencial para esta condição ainda visto no Brasil. (12)

Parecer nº 25/SES/SUBASS-CFT/2025 sobre o riociguat em Minas Gerais (12):

Em Minas Gerais, a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG) abriu consulta pública para discutir o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para HPTEC, que menciona o riociguat como parte das opções terapêuticas.

A consulta pública da SES-MG para o protocolo de HPTEC indica que o estado reconhece a doença e está estruturando diretrizes para atendimento e terapia. Isso sugere que o riociguat pode vir a estar formalmente incluído no protocolo estadual, porém ainda não há ampla evidência de que esteja universalmente disponível para todos pacientes com indicação.

O parecer orienta a inclusão futura em protocolo estadual, mediante estruturação de centros de referência e análise contínua de custo-benefício.

Estima-se que 78% dos pacientes com HPTEC podem ser submetidos a tratamento mecânico, sendo 60% cirúrgicos (TEAP) e 18% submetidos à angioplastia pulmonar (BPA); já os 22% restantes são inoperáveis, tendo a terapia farmacológica como primeira e única linha de tratamento. (13) Entre os pacientes submetidos à cirurgia e à BPA, estima-se que 28% (14) e 35% (15), respectivamente, permanecem com doença residual e requerem terapia farmacológica. A **Figura 1** descreve as possíveis trajetórias clínicas da doença.

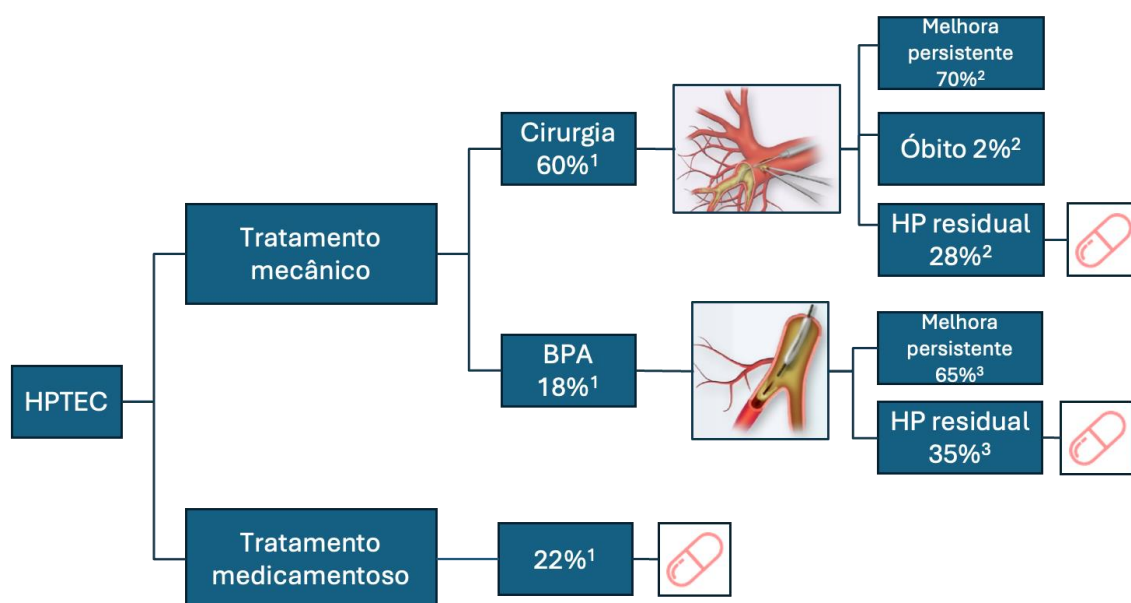


Figura 1 – Estratégias terapêuticas e estimativa de população alvo

Considerando as estimativas de parcela da população candidata a cada estratégia terapêutica, é compreensível que uma parcela fique restrita ao tratamento farmacológico, que especificamente para HPTEC é limitado ao riociguat. O riociguat é a única terapia farmacológica com indicação para HPTEC aprovada pela ANVISA desde 2016, contudo, o tratamento ainda não foi incorporado pela CONITEC, apesar de a população, a comunidade médica e científica e mesmo os Estados e secretarias de saúde defenderem e solicitarem a incorporação do medicamento por meio de manifestações durante a consulta pública do PCDT de HP, solicitação de incorporação feita pela ONG Febrararas, manifestações favoráveis durante as consultas públicas das outras duas solicitações de incorporação feitas pela Bayer e Estados como MG e GO reconhecerem a necessidade não atendida dos pacientes com HPTEC e construir protocolos estaduais. (12) Sua eficácia e segurança são comprovadas na literatura e o medicamento foi analisado e disponibilizado por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde ao redor do mundo, como NICE, PBAC e CADTH.

Desde 2014, com a publicação dos resultados do Ensaio Clínico Randomizado CHEST-1 (16), as evidências acerca da tecnologia têm crescido e se disseminado nas discussões sobre o tratamento da HPTEC. Este primeiro estudo evidenciou eficácia e segurança ao

demonstrar que o riociguate promoveu aumento significativo na distância do teste de caminhada em 6 minutos (TC6M), com diferença média de 46 metros em relação ao placebo após 16 semanas de acompanhamento, além de redução significativa da resistência vascular pulmonar (PVR) e melhora da classe funcional da OMS, NT-proBNP e outros desfechos clínicos relevantes, além de boa tolerabilidade.

Adicionalmente, o estudo de extensão, CHEST-2 (17), demonstrou manutenção dos benefícios clínicos e funcionais por pelo menos um ano, com melhora sustentada da TC6M e da classe funcional, sem surgimento de novos sinais de toxicidade. Meta-análises recentes também confirmam esses achados, mostrando que o riociguate melhora de forma consistente a capacidade funcional (aumento médio de 35-39 metros na TC6M), reduz a pressão média da artéria pulmonar (mPAP) em cerca de 5-9 mmHg, diminui a PVR em aproximadamente 220-246 dyn·s·cm⁻⁵ e aumenta o débito cardíaco (DC) em torno de 0,5 L/min. (18-19).

Além do riociguate, outros seis medicamentos foram estudados para avaliação de eficácia e segurança no tratamento da HPTEC com resultados negativos ou fracos para embasar aprovação regulatória a nível mundial. São eles: sildenafil, bosentana, ambrisentana e selexipage: resultados negativos ou interrupção precoce dos estudos por futilidade ou dificuldades de recrutamento; macitentan: somente estudo de fase 2 positivo, sem força para sustentar aprovação regulatória (incluindo FDA e EMA); e treprostinil subcutânea: estudo de fase 3 com pacientes graves e com terapia prévia positivo, porém aprovação regulatória somente na EMA - indicação IIbB. Após diversos anos de estudos e novas terapias, riociguate segue sendo a única terapia medicamentosa para tratamento da HPTEC aprovada a nível mundial, além de ter o maior nível de indicação - 1B. Também não identificamos estudos de novas terapias no horizonte tecnológico. (20-23)

Entendendo a eficácia da tecnologia e a existência de um grupo de pacientes com HP que pode se beneficiar da terapia farmacológica, desde 2017, quatro tentativas de incorporação do riociguate foram submetidas à CONITEC, com as populações-alvo e estimativas de impacto econômico descritas na **Figura 2**. Destaca-se também a participação, como demandante, de uma associação de paciente, FEBRARARAS, em 2022 em meio as submissões demandadas pela Bayer. Porém, o parecer da Comissão

foi negativo em todos os casos, com os principais posicionamentos elencados no **Quadro 1**.

1.

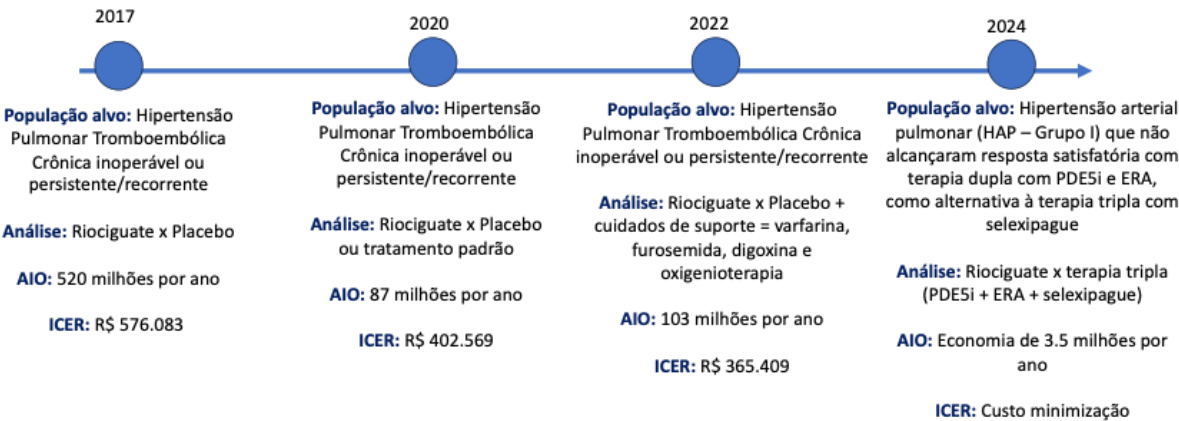


Figura 2 – Linha do tempo de submissões para incorporação do riociguate à CONITEC

Quadro 1 – Principais críticas apontadas pelos pareceristas em cada submissão

Ano	Principais apontamentos dos pareceristas
2017	A análise possui limitações quanto à estimativa da população alvo elegível, à previsão de custos com monitoramento e reações adversas no impacto orçamentário. Uso apenas de dados de desfechos do CHEST e a não incorporação de dados de vida real. Incertezas na relação de teste de caminhada de 6 minutos e parâmetros de qualidade de vida e desfecho.
2020	O impacto orçamentário foi considerado subestimado, principalmente em relação ao número de casos de embolia pulmonar, estimativa inicial de 50 por 100 mil, revisada para 112 por 100 mil, gerando uma previsão orçamentária no valor de R\$ 889.546.200 em 5 anos. O modelo apresentado pelo parecerista externo apresentou uma RCEI maior: R\$ 816.089/QALY. Foi considerada inadequada a taxa de expectativa de não haver melhora clínica no grupo placebo, considerando que a literatura apresenta taxa de 15% de pacientes com melhora. As probabilidades de transição utilizadas foram consideradas equivocadas.

2022	O conjunto de evidências atualmente disponível e apresentado pelo demandante acerca da eficácia e da segurança do riociguate para HPTEC baseia-se no CHEST-1, que teve como controle o uso de placebo, e não o melhor cuidado, não sendo, portanto, um estudo de comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS. Os parâmetros de probabilidade de transição foram extraídos do CHEST, que comparou o riociguate com Placebo, diferente da estratégia do parecer emitido pela CONITEC, que está comparando melhores cuidados de suporte incluindo os medicamentos: varfarina, furosemida, digoxina e oxigenoterapia. Com relação aos desfechos analisados no estudo CHEST- 1, o riociguate de fato se mostrou mais eficaz do que o placebo, particularmente no teste de caminhada em 6m, qualidade de vida e mudança de classe funcional da OMS. Restou, entretanto, comprovar a eficácia do medicamento para desfechos considerados mais relevantes, como sobrevida, piora clínica e hospitalização, para os quais ainda existem muitas incertezas.
2024	Critica a ausência de clareza sobre as evidências de superioridade da terapia frente à combinação que considera o medicamento recentemente incorporado (selexipague). Critica o uso de desfechos secundários e não a mortalidade na análise. Nas avaliações econômicas, não foram considerados outros medicamentos de menor custo que compõem o PCDT para os pacientes-alvo.

6. Apresentação da proposta

Diante deste contexto, a atual submissão propõe a indicação do riociguate para **pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não operáveis e/ou pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de BPA.** Além de uma nova abordagem para delimitação da população-alvo, a presente proposição apresenta como diferencial metodológico evidências de novos estudos e subanálise dos ensaios clínicos randomizados, além do uso de dados de vida real de registros clínicos nacionais para subsidiar os dados de entrada após anos de uso da medicação nos cenários internacional e nacional.

Reitera-se que **não** foi considerada a população de pacientes com doença residual após tromboendarectomia, por estes não terem apresentado melhora na sobrevida no último estudo observacional publicado em 2025 que avaliou dados de 1.009 pacientes com HPTEC, sendo 604 submetidos à tromboendarectomia. (24)

Portanto, a Bayer considerou as críticas apontadas nos processos anteriores e buscou desenvolver uma nova proposta que aprofundasse a fundamentação científica, incorporasse novos dados e evidências, e esclarecesse as principais dúvidas levantadas pela Comissão.

Entre as atualizações de dados de entrada e abordagem consideradas na atual proposição, estão:

- a) Custos de indivíduos em uso, ou não, do riociguat, estimados por técnica de microcusteio, sendo medido o consumo de recursos do sistema de saúde de coortes reais brasileiras;
- b) Atualização dos dados de estado funcional de pacientes em uso ou não da tecnologia e subanálise dos estudos clínicos, especialmente evidência de melhora após angioplastia, naqueles pacientes com hipertensão residual a partir de novos estudos observacionais publicados. Registros contemporâneos de pacientes com HPTEC corroboram o benefício clínico não somente em classe funcional, mas redução de desfechos duros, como mortalidade em 1,6 a 3 anos de seguimento, incluindo coortes de pacientes atendidos em centros brasileiros. (24)
- c) Análises de custo-efetividade e do impacto orçamentário incorporando as novas evidências, detalhamento de custos e estimativas de subgrupos de pacientes para os quais é esperado um maior benefício.

7. Evidências clínicas

Descritivo da revisão sistemática anterior

A revisão sistemática de literatura sobre o uso de riociguat em pacientes com HPTEC, apresentada no último Dossiê apresentado à Conitec, em 2022, (25) teve como objetivo identificar as evidências relacionadas ao perfil de eficácia e segurança de riociguat para o tratamento de HPTEC inoperável ou persistente/recorrente como base clínica para submissão à Conitec. Foram incluídos estudos até outubro de 2020. O documento descreve os 16 artigos incluídos na revisão, sendo 5 com dados do ensaio clínico CHEST-1, 4 com dados de seguimento do CHEST-1, o ensaio clínico CHEST-2 e 7 estudos observacionais (16,17).

Metodologia da revisão sistemática atualizada

A revisão sistemática da literatura teve como objetivo identificar a eficácia e a segurança do uso de riociguat para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente. A revisão contempla a base clínica utilizada na proposta de incorporação submetida à CONITEC, com relatório de recomendação nº 708, publicado em 2022 (25), descrevendo a seguinte pergunta de pesquisa: ***O riociguat é seguro e eficaz no manejo de pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS?*** Os critérios PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho dos estudos]) estão descritos no **Quadro 2**.

Quadro 2. Critérios PICOS (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho] e "study design" [desenho dos estudos]).

População	Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.
Intervenção (tecnologia)	riociguat
Comparador	Placebo, Tratamento usual
Desfechos	Eficácia: • mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6M);

	• mudança na resistência vascular pulmonar • mudança no NT-proBNP; • mudança na classe funcional da OMS ou NYHA; • mudança no escore de dispneia Borg; • mudança em qualidade de vida; • mudança no escore LPH; • prognóstico / mortalidade Segurança: • incidência de eventos adversos graves e não graves, incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade
Desenhos de estudos	• estudos clínicos de fase III, • estudos de pós-comercialização • estudos observacionais • registros nacionais • estudos de vida real

Os critérios de elegibilidade foram: estudos que avaliaram pacientes adultos (≥ 18 anos) com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente, estudos nos idiomas português, inglês ou espanhol, estudos clínicos de fase III e IV, estudos de pós-comercialização e estudos observacionais com $n > 20$ (incluindo registros nacionais e estudos de vida real), adicionado do limite de tempo a partir de 2020 (limite de data da revisão anterior disponível no Relatório de Recomendação da Conitec nº 708, 2022). (25) Revisões sistemáticas da literatura com meta-análise de estudos comparativos também foram utilizadas.

Foram excluídos documentos do tipo editoriais, revisões narrativas, relatos e séries de casos e estudos *in vivo* (animais) ou *in vitro*. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, a decisão adotada foi por meio de consenso.

A estratégia de busca seguiu os padrões da revisão descrita no Relatório de Recomendação nº 708 da Conitec (2022) (25), utilizando como bases de dados: MEDLINE, LILACS, COCHRANE e EMBASE, entre os meses de outubro e novembro de 2025. Conforme descrito no Relatório de Recomendação nº 708, a CONITEC considerou adequados a pergunta PICO, estratégia de busca, critérios de elegibilidade, estudos incluídos e bases de dados consultadas durante a avaliação da revisão sistemática

previamente apresentada. Assim, a **Tabela 1** representa a atualização dessa busca anterior.

Tabela 1: Estratégias de busca estruturadas aplicadas em cada base de dados para atualização das evidências científicas desde 2020.

Base de dados	Estratégia de busca para atualização de evidências	Resultados
MEDLINE	Bloco 1 (população): #1: "Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolisms"[All Fields] OR "embolismpulmonary"[All Fields] OR "embolisms pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolisms"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolism pulmonary"[All Fields] OR "thromboembolisms pulmonary"[All Fields] OR "hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR "hypertension pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Hypertension"[All Fields] Bloco 2 (intervenção): #2: ("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "Adempas"[All Fields]) Combinação: #1 AND #2. Filtro: humanos; Ano: out de 2020 - out 2025	121
EMBASE	('riociguat'/exp OR 'riociguat') AND ('pulmonary hypertension' AND 'lung embolism') Filtro: ano: 2020 - 2025	143
COCHRANE	(riociguat OR bay 63 2521 OR Adempas) AND Hypertension, Pulmonary [MeSH] <i>explode all trees</i> OR Pulmonary Hypertension OR Pulmonary embolism [MeSH] <i>explode all trees</i> OR Pulmonary Embolism OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension Filtro: ano: 2020 - 2025	58
LILACS	"riociguat" OR "Adempas" Filtro: ano: 2020 - 2025	05

Resultados da revisão sistemática atualizada

Para a busca de atualização das referências, a partir de 2020, foram identificadas 327 referências nas bases de dados. Posteriormente à busca, duas referências foram identificadas e incluídas na revisão, totalizando 329 referências iniciais. Foram analisadas pelo título e resumo 290 referências após exclusão de duplicidade (**Figura 3**). Para análise na íntegra foram selecionados 22 artigos, sendo que 10 artigos foram excluídos por analisarem outros desfechos não definidos nessa revisão, ou por não serem pacientes com HPTEC (outro tipo de hipertensão pulmonar), ou pelo tipo de publicação (ex: resumos de congressos). Dois artigos observacionais foram excluídos na nova análise por já estarem incluídos na revisão anterior. Dessa forma, restaram 10 novas publicações a partir de 2020 para atualização desta revisão.

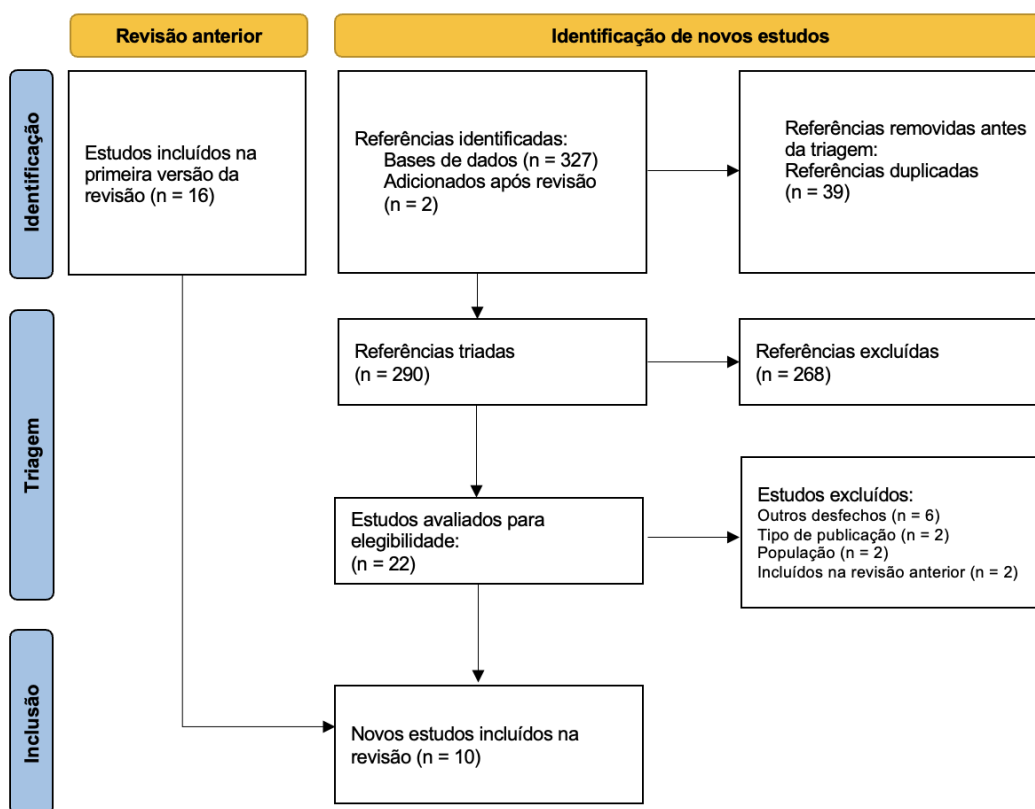


Figura 3. Fluxograma da triagem e seleção de artigos

A partir de 2020 foram identificados 05 ensaios clínicos ou análises derivadas dos ensaios clínicos e 05 estudos observacionais. O **Quadro 3** descreve os estudos

identificados na revisão sistemática até 2020 (detalhados no Relatório da CONITEC de 2022) e os estudos identificados na atualização das referências entre 2020-2025.

Quadro 3. Estudos com riociguate em HPTEC

Estudo, autor, ano	Delineamento	Intervenção / Controle	População	Principais resultados	Conclusão
CHEST-1: Ghofrani , 2013; (16) D'Armini et al., 2015; (26) Preston et al., 2015 (27); Kim et al., 2017 (18); Wang et al., 2016 (28)	ECR, fase III, multicêntrico, duplo- cego, randomizado, controlado por placebo e com duração de 16 semanas	riociguate vs placebo	n = 261, Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	TC6M na semana 16: riociguate: média + 39 m vs -6 m com placebo (Diferença: 46 m; IC 95%: 25 a 67; p <0,001)	Riociguate melhorou significativamente a capacidade de exercício em pacientes com HPTEC.
CHEST-2: Simonneau <i>et al.</i> , 2016 (29); Simonneau <i>et al.</i> , 2015; (17) Minai <i>et al.</i> , 2015 (30)	Estudo de extensão de longo prazo, multicêntrico e aberto controlado por placebo	riociguate vs placebo	n = 243, Pacientes que completaram o CHEST-1 sem EAs graves relacionados ao riociguate	Qualquer EA: 233 (98%); EA>15%: nasofaringite 67 (28%) e edema 55 (23%) . EAs relacionados ao tratamento: 114 (48%); EAs graves: 129 (54%) e Descontinuação por EAs: 14 (6%)	Riociguate pode ser usado em longo prazo em pacientes com HPTEC.
McLaughlin et al., 2017 (31)	Estudo de vigilância de longo prazo, fase 3b, aberto, não controlado e de braço único	riociguate (sem controle)	n = 243, Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após cirurgia	Qualquer EA: 273 (91%); EAs relacionados ao tratamento: 178 (59%); EAs graves: 89 (30%); EAs graves relacionados ao tratamento: 19 (6%). Descontinuação por EAs: 14 (5%)	Riociguate foi bem tolerado em pacientes com HPTEC virgens de tratamento e previamente tratados com terapias direcionadas à hipertensão pulmonar.
Yamamoto et al., 2017 (32)	Estudo observacional e prospectivo	riociguate (sem controle)	n = 23, Pacientes com HPTEC que receberam riociguate	PAPm, BNP e a classe funcional da OMS melhoraram significativamente em relação a linha de base	Riociguate para pacientes com HPTEC foi seguro e mostrou eficácia clínica.
Darocha et al., 2018 (33)	Estudo observacional e retrospectivo	Sildenafil x riociguate	n = 28, HPTEC inoperável ou persistente após endarterectomia pulmonar	Redução significativa da RVP em 25% e da PAPm em 15% (p <0,001 ambos); EAs mais comuns: hipotensão sintomática (25%), cefaleia (14%) e disfagia (14%);	Substituir sildenafil por riociguate em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente pode melhorar a hemodinâmica pulmonar desses pacientes.
EXPERT: Ghofrani et al.,	Estudo de registro internacional	riociguate (sem controle)	n = 956, Pacientes em tratamento com riociguate	Qualquer EA: 619 (65%); EAs graves: 369 (39%); Óbitos: 104 (11%)	Não foram identificados novos problemas de segurança.

2019; (34) Simonneau et al., 2020 (35)	multicêntrico e prospectivo				
Tanabe et al., 2020 (36)	Estudo de vigilância pós-comercialização, multicêntrico, prospectivo	riociguat (sem controle)	n = 1031, Pacientes com HPTEC que receberam riociguat	Pacientes com EAs – 201; Hipotensão - 61 (5,9%); Cefaleia - 31 (3,0%); Mudança da linha de base até a última observação – média (DP): 39,9 (88,1); p<0,001	Riociguat na prática clínica de pacientes japoneses com HPTEC demonstrou um perfil de segurança consistente com o de estudos clínicos.
Jansa et al., 2020 (37)	Estudo observacional e retrospectivo	riociguat (sem controle)	n = 38, Pacientes com HPTEC inoperáveis e com hipertensão pulmonar residual, que iniciaram o tratamento com riociguat	Qualquer EA: 24 (67%); EAs graves de hipotensão: 6 (17%); EAs graves de dispneia grave: 1 (3%); Piora clínica: 7 (19%)	Riociguat é um tratamento em longo prazo eficaz para os pacientes com HPTEC residual e inoperável.
Atualização da revisão 2020-2025					
Aoki, 2020 (38)	ECR prospectivo, randomizado e aberto, de centro único	BPA + riociguat vs BPA s/ riociguat	n = 21; Pacientes com HPTEC que apresentaram melhora hemodinâmica com PAPm < 30 mmHg após BPA sem o uso de vasodilatadores	Mudança de DC (6,0 ± 1,7 para 7,4 ± 1,6, P < 0,01) e a RVP (4,8 ± 1,8 para 3,2 ± 0,7 unidades Wood, P = 0,02) no pico da carga de trabalho apresentaram melhora significativa no grupo riociguat vs controle. A inclinação da relação linearizada entre a PAPm e o DC diminuiu significativamente no grupo riociguat [14,5 (7,8, 14,7) para 6,41 (5,1, 11,4), P < 0,01], mas não no grupo controle.	Riociguat exerce efeitos benéficos na resposta hemodinâmica ao exercício em pacientes com HPTEC, mesmo após a melhora hemodinâmica proporcionada pelo BPA.
EXPERT Ghofrani, 2021 (39)	Registro prospectivo, multicêntrico	riociguat (sem controle)	n = 956; Pacientes com HPTEC.	EA: Edema periférico/edema (11,7%), tontura (7,5%), insuficiência ventricular direita/cardíaca (7,7%) e pneumonia (5,0%). EAGs: insuficiência ventricular direita/cardíaca (7,4%), pneumonia (4,1%), dispneia (3,6%) e síncope (2,5%).	A segurança do riociguat na prática de rotina foi consistente com o perfil de segurança conhecido do medicamento, e nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada.
RACE Jaïs, 2022 (15)	ECR, fase 3, multicêntrico, aberto, de grupos paralelos e randomizado	BPA vs riociguat	n = 105; Pacientes com HPTEC inoperável e resistência vascular	Na semana 26, a média RVP diminuiu para 39,9% (IC 95% 36,2-44,0) da RVP basal no grupo BPA e para 66,7% (60,5-73,5) no	Na semana 26, a redução da RVP foi maior com BPA do que com riociguat, mas EAG relacionados

			pulmonar superior a 320 dyn·s/cm ⁵	grupo riociguat (razão das médias geométricas 0,60, IC 95% 0,52-0,69; p<0,0001). EAG: relacionados ao tratamento ocorreram (42%) no grupo BPA e (9%) no grupo riociguat. EAG: lesão pulmonar [35%] no grupo BPA e hipotensão grave com síncope 4% no grupo riociguat. Não houve óbitos relacionados ao tratamento. A incidência de EAG relacionados ao BPA foi menor em pacientes que receberam previamente riociguat [14%] vs [42%].	ao tratamento foram mais comuns com BPA. Menos EAG relacionados ao BPA entre pacientes pré-tratados com riociguat no estudo de acompanhamento, em comparação com aqueles que receberam BPA como tratamento de primeira linha.
MR BPA Kawakami, 2022 (40)	ECR, fase 3, aberto, randomizado e controlado	BPA vs riociguat	n = 61; Pacientes com HPTEC inoperável (PAP média ≥25 a <60 mmHg e pressão de oclusão da artéria pulmonar ≤15 mmHg) e CF II ou III da OMS.	Aos 12 meses, a PAPm apresentou melhora de -16,3 (EP 1,6) mmHg no grupo BPA e de -7,0 (1,5) mmHg no grupo riociguat (diferença entre os grupos: -9,3 mmHg [IC 95% -12,7 a -5,9]; p<0,0001). EA: hemoptite, hemoptise ou hemorragia pulmonar (44%) no grupo BPA e (4%) no grupo riociguat. Complicações relacionadas à BPA foram observadas em 17 procedimentos (12%) em oito pacientes (26%).	Em comparação com o riociguat, o BPA foi associado a uma melhora maior na pressão arterial pulmonar média em pacientes com HPTEC inoperável aos 12 meses, embora complicações relacionadas ao procedimento tenham sido relatadas.
CHEST; Benza, 2022 (41)	post hoc CHEST	riociguat vs placebo	n=237; Pacientes com HPTEC inoperável e persistente/recorrente	Na semana 16 do estudo CHEST-1, o REVEAL (RRS 2.0) apresentou melhora significativa e um número maior de pacientes passou para o estrato de baixo risco com riociguat em comparação com o placebo; essas melhoras foram mantidas na semana 12 do estudo CHEST-2.	O RRS 2.0 na linha de base do CHEST-1 e na semana 16, e a mudança no RRS 2.0 da linha de base do CHEST-1 para a semana 16 foram preditores significativos de sobrevivência e CWFS no CHEST-2.
Wiedenroth, 2023 (42)	Coorte	riociguat + BPA	n = 138, pacientes com HPTEC inoperável	<u>Taxa de sobrevida no grupo histórico:</u> 84,6% no primeiro ano, 76,6% no segundo, 68,5% no terceiro e 58,5% no quinto ano após o diagnóstico, <u>Taxas de sobrevida com riociguat/BPA:</u> 100%, 96,7%, 92,9% e 90% nos respectivos períodos de acompanhamento. A sobrevida foi significativamente melhor no grupo riociguat e BPA do que na coorte histórica (HR = 0,145, IC 95% 0,05-0,421).	A combinação de riociguat e BPA para o tratamento de HPTEC inoperável está associada a excelentes taxas de sobrevida em 5 anos.

Huang, 2023 (43)	Coorte retrospectiva	riociguat, BPA, ou riociguat ± BPA	n = 30; pacientes com HPTEC que receberam tratamento multimodal, incluindo riociguat por ≥ 16 semanas com ou sem angioplastia pulmonar com balão	O número, a área e a densidade dos pequenos vasos subpleurais aumentaram após o tratamento em 35,7% (P < 0,001), 13,3% (P = 0,028) e 39,3% (P < 0,001), respectivamente. Aumento de 11,3% na razão BV5/TBV (P = 0,042). A razão BV5/TBV apresentou correlação negativa com a RVP (r = -0,26; P = 0,035) e correlação positiva com o IC (r = 0,33; P = 0,009). A variação percentual da razão BV5/TBV ao longo do tratamento correlacionou-se com a variação percentual da PAPm (r = -0,56; P = 0,001), RVP (r = -0,64; P < 0,001) e do IC (r = 0,28; P = 0,049). A razão BV5/TBV apresentou associação inversa com as classes funcionais I-IV da OMS (P = 0,004) e associação positiva com a DTC6M (P = 0,013).	Medidas de TC sem contraste puderam avaliar quantitativamente alterações na vasculatura pulmonar em resposta ao tratamento e foram correlacionadas com parâmetros hemodinâmicos e clínicos.
THERAPY-HYBRID-BPA Shimokawahara, 2025 (44)	ECR, fase 4	riociguat após BPA vs placebo após BPA	n=74; Pacientes com diagnóstico confirmado de HPTEC inoperável, classe funcional II-IV OMS, e PAPm em repouso de 25 mmHg ou superior e RVP pulmonar de 3,0 unidades Wood ou superior.	Pico do índice cardíaco durante o teste CPET até a semana 16: diferença entre os grupos de 1,09 L/min por m ² [IC 95% 0,20–1,97]; p=0,017). Eventos adversos não graves: 28% no pacientes no grupo que interrompeu o uso de riociguat e 38% pacientes no grupo que continuou o uso de riociguat (p=0,36). Não foram observados óbitos.	A continuação do riociguat após o tratamento com BPA pode atenuar o agravamento da intolerância ao exercício sem aumentar o risco de eventos adversos; a descontinuação pode exigir uma análise mais cuidadosa.
Delcroix, 2025* (24)	Registro internacional	riociguat, BPA, EP	n = 1009, Pacientes com HPTEC até 12 meses de diagnóstico.	Nos grupos BPA e "sem endarterectomia pulmonar(EP)/BPA", a sobrevida em 3 anos foi superior nos pacientes que receberam estimulador oral da guanilato ciclase (sGC) em comparação com outros medicamentos para HP. A regressão de Cox confirmou que o tratamento com sGC esteve associado à redução da mortalidade na coorte global, no grupo APB e no grupo "sem EP/APB".	O tratamento médico com sGC pode estar associado a uma vantagem de sobrevida em pacientes submetidos a angioplastia com balão ou sem intervenção. Essas observações confirmam os resultados de estudos controlados randomizados anteriores em um contexto de prática clínica real.
COMPERA Held, 2025* (45)	Research letter	riociguat (RIO vs outros medicamentos)	n = 1451, Pacientes com HPTEC	Mortalidade 5 anos após o diagnóstico de CTEPH: 16% no grupo RIO e 25% no grupo No-RIO. No grupo RIO, as estimativas de	Em pacientes com HPTEC tratados clinicamente, o riociguat pode conferir um benefício de sobrevida

				sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram de 92,8%, 79,9% e 65,3%, respectivamente vs grupo sem-RIO foram de 93,1%, 75,0% e 58,6%, respectivamente (p=0,025). Os fatores associados à mortalidade pela análise de risco proporcional de Cox foram o tratamento com riociguat (razão de risco [RR] 0,79; IC 0,63-0,98 p=0,024); idade (HR 1,04; IC 1,03-1,05, p<0,001), risco intermediário versus baixo risco (HR 4,03; IC 1,98-8,2; p<0,001) e alto risco versus baixo risco (HR 10,88; IC 5,26-22,52; p<0,001).	em comparação com outros medicamentos para hipertensão pulmonar.
--	--	--	--	--	---

BPA: Angioplastia pulmonar com balão; CWFS: Sobrevida livre de piora clínica; DC: débito cardíaco; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; EAG: eventos adversos graves; ECR: ensaio clínico randomizado; EP: endarterectomia pulmonar; HPTEC: Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica; PAPm: pressão arterial pulmonar média; PVR: resistência vascular pulmonar; sGC: estimulador oral da guanilato ciclase; TECP: teste de exercício cardiopulmonar; *referências adicionadas posteriormente à revisão sistemática.

Nesta atualização de revisão de literatura percebeu-se que os estudos com riociguat em HPTEC passaram a focar em seu papel dentro de estratégias terapêuticas integradas, especialmente em combinação ou sequência com BPA, avaliando se a manutenção do medicamento após o procedimento resulta em benefícios adicionais. Também houve expansão de dados de mundo real e seguimento de longo prazo, confirmando sua segurança e eficácia sustentada. Assim, o riociguat apresenta-se como parte de uma abordagem multidisciplinar e personalizada na HPTEC, destacando-se o estudo CHEST (16), que continua como a referência de ensaio clínico randomizado de riociguat vs. placebo, adicionado do THERAPY-HYBRID-BPA (44), onde foram comparados pacientes com riociguat ou placebo após BPA.

Síntese das evidências por desfecho

De forma geral, os estudos incluídos nesta atualização da revisão sistemática demonstram que o tratamento farmacológico com riociguat, isoladamente ou combinado à BPA, está associado a melhorias em parâmetros hemodinâmicos, particularmente redução RVP e da PAPm, bem como aumento do índice cardíaco, tanto em ensaios clínicos randomizados quanto em estudos observacionais. Paralelamente, foi observada melhora da capacidade funcional, evidenciada por aumento da TC6M e melhora da classe funcional da OMS, além de reduções em biomarcadores de sobrecarga cardíaca, como BNP ou NT-proBNP. Nos estudos com delineamento randomizado, esses efeitos foram mais pronunciados nos grupos submetidos à BPA em comparação ao tratamento farmacológico isolado, enquanto o riociguat demonstrou benefício adicional no cenário com BPA. Os dados observacionais e de registros internacionais reforçam esses achados em prática clínica real, incluindo sinais de melhora prognóstica e sobrevida em análises ajustadas. Em relação à segurança, os estudos indicam um perfil globalmente aceitável, com predominância de eventos adversos leves a moderados e baixa incidência de eventos adversos graves, sem identificação de novos sinais de segurança relevantes ao longo do seguimento.

A seguir será apresentada a síntese das evidências por desfecho principal identificado em cada estudo (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Classificação dos estudos por tipo de desfecho principal

Desfecho principal	Autor	Desenho	Desfechos secundários
Hemodinâmica (RVP, PAPm, índice cardíaco, volume vascular)	Yamamoto, 2017 (32)	Observacional prospectivo	TC6M WHO-FC, BNP, EAs, EAGs
	Darocha, 2018 (33)	Observacional prospectivo	TC6M WHO-FC, EAs, EAGs
	Aoki, 2020 (38)	ECR prospectivo, aberto, de centro único	RVP em repouso e/ou durante exercício; Pressão atrial direita; DTC6M;
	RACE Jaïs, 2022 (15)	ECR, fase 3, multicêntrico, aberto, de grupos paralelos	EAs, EAGs
	MR BPA Kawakami, 2022 (40)	ECR, fase 3, aberto	TC6M, WHO-FC, PAPm, índice cardíaco, pressão arterial direita, NT-proBNP, necessidade de oxigenoterapia; segurança, com ênfase específica em complicações relacionadas à BPA
	Huang, 2023 (43)	Coorte retrospectiva	PAPm, RVP, e índice cardíaco; TC6M, WHO-FC
Capacidade funcional (TC6M / VO2 TCPE / OMS)	CHEST-1 Ghofrani, 2013 (16)	ECR, duplo cego, fase 3, multicêntrico	PAPm, RVP, e índice cardíaco, WHO-FC, NT-proBNP, EAs, EAGs, tempo até piora clínica, qualidade de vida.
	Jansa, 2020 (37)	Observacional retrospectivo	EQ-5D-5L, EAs, sobrevida
	THERAPY-HYBRID-BPA Shimokawahara, 2025 (44)	ECR, fase 4, duplo cego, fase 4, multicêntrico	PAPm, RVP, índice cardíaco, WHO-FC; NT-proBNP; parâmetros adicionais de exercício, EAs, EAGs
Segurança (AEs, SAEs, ADRs)	McLaughlin, 2017 (31)	Observacional prospectivo	TC6M, WHO-FC, PAPm, RVP, índice cardíaco, NP-proBNP, sobrevida
	Tanabe, 2020 (36)	Observacional prospectivo	TC6M, WHO-FC, PAPm, RVP, índice cardíaco, sobrevida
	EXPERT Ghofrani, 2021 (39)	Registro prospectivo, multicêntrico	TC6M, WHO-FC, BNP/NT-proBNP, subgrupos
Prognóstico (sobrevida/mortalidade)	CHEST 2; Simonneau G, 2016 (17)	extensão do ECR CHEST-1	TC6M, WHO-FC, PAPm, RVP, e índice cardíaco; pressão arterial direita, NP-proBNP, EAs, EAGs
	CHEST; Benza, 2022 (41)	post hoc CHEST ECR	Associações com desfechos clínicos, mortalidade por todas as causas; hospitalizações; progressão clínica; mudanças em TC6M e WHO-FC, avaliação longitudinal do risco
	Wiedenroth, 2023 (42)	Coorte	PAPm, RVP, pressão atrial direita; TC6M, WHO-FC; oxigenoterapia; análises comparativas entre estratégias terapêuticas; EAs

	Delcroix, 2025* (20)	Registro internacional	Subgrupos (com ou sem PEA ou BPA); classe funcional, pressão atrial direita, RVP; uso de terapias concomitantes
	COMPERA Held, 2025* (45)	Research letter	Análises ajustadas considerando características basais; comparação entre estratégias medicamentosas; fatores clínicos associados à mortalidade (classe funcional da OMS, parâmetros hemodinâmicos basais, idade e comorbidades); descrição longitudinal do tratamento em mundo real

Desfechos hemodinâmicos

Referente aos ensaios clínicos encontrados com desfecho principal relacionado a parâmetros hemodinâmicos, no estudo de Aoki et al., 2020 (384), ECR de centro único pós-BPA, o uso de riociguate levou a melhora significativa em comparação ao controle da RVP durante exercício, reduzindo de $4,8 \pm 1,8$ para $3,2 \pm 0,7$ UW ($p = 0,02$ intra-grupo; $p < 0,01$ vs controle), sem variação significativa no controle; e assim como uma melhora no débito cardíaco ($6,0 \pm 1,7$ – $7,4 \pm 1,6$, $P < 0,01$) no grupo riociguate.

No RACE (15), o grupo riociguate apresentou redução para 66,7% da RVP na semana 26 em relação ao baseline (vs. redução para 39,9% no grupo BPA, $p < 0,0001$), porém menos eventos adversos graves, incluindo lesões pulmonares (9% vs. 42%), sem mortes relacionadas ao tratamento e com reduções semelhantes de RVP na semana 52 após combinação dos tratamentos, para ambos os braços do estudo.

No estudo MR BPA (40), o desfecho primário (mudança na PAPm de baseline a 12 meses) mostrou redução de $-16,3$ mmHg (SE 1,6) no grupo BPA versus $-7,0$ mmHg (SE 1,5) no grupo riociguate, com diferença de $-9,3$ mmHg (IC95% $-12,7$ a $-5,9$; $p < 0,0001$), confirmando eficácia nas duas modalidades, com superioridade para atingimento de desfechos hemodinâmicos do BPA.

Nos estudos observacionais Yamamoto et al., 2017 (32) e Darocha et al., 2018 (33), ambos prospectivos, a transição para riociguate esteve associada a reduções significativas da RVP e da PAPm em análises antes–depois. No estudo retrospectivo de Huang et al., 2023 (43), a análise quantitativa da vasculatura pulmonar subpleural por TC não contrastada revelou aumento significativo no número (+35,7%), área (+13,3%) e densidade (+39,3%) de pequenos vasos após tratamento com riociguate $\pm$ BPA em

pacientes com CTEPH, com correlações fortes entre a razão BV5/TBV e melhoras hemodinâmicas/clínicas.

Desfechos de Capacidade Funcional

Nos ensaios clínicos, no CHEST-1 (16), o tratamento com riociguate resultou em aumento significativo da distância no TC6M em comparação ao placebo após 16 semanas (+39m vs -6m; diferença média +46m; $p < 0,001$). Houve também maior proporção de pacientes com melhora da classe funcional da OMS no grupo intervenção ($p = 0,003$). No estudo observacional retrospectivo de Jansa et al., 2020 (37), após cerca de 5 meses de tratamento, a distância no TC6M aumentou em média +35,3m (IC95%: 2,6 a 73,3; $p = 0,066$), e após seguimento mais prolongado (~11 meses), o ganho foi de +57,2m (IC95%: 19,1 a 95,2; $p = 0,006$), com melhora progressiva da classe funcional.

O TC6M é um parâmetro central na HPTEC por avaliar de forma simples e reproduzível a capacidade funcional global, refletindo a integração das respostas cardíacas, pulmonares e musculoesqueléticas ao esforço, com boa correlação com gravidade hemodinâmica e desfechos clínicos em hipertensão pulmonar, incluindo pacientes com HPTEC submetidos à endarterectomia ou seguimento clínico. O guideline ESC/ERS de 2022, publicado no European Heart Journal, endossa o TC6M como ferramenta essencial de estratificação de risco e avaliação prognóstica em hipertensão pulmonar, incluindo HPTEC, com estratos baseados na distância percorrida. (46)

No ensaio THERAPY-HYBRID-BPA (44), a continuação do riociguate após BPA preservou significativamente o índice cardíaco de pico durante teste de esforço cardiopulmonar (TECP) (desfecho primário), prevenindo declínio hemodinâmico ao exercício em pacientes com HPTEC inoperável. A TC6M foi mantida estável no grupo riociguate, enquanto declinou no grupo placebo ($p < 0,05$).

Desfechos de Segurança

No estudo de acesso antecipado CTEPH EARLY ACCESS, de McLaughlin et al., 2017, o riociguate demonstrou bom perfil de segurança e tolerabilidade, com 89% dos 300 pacientes atingindo a dose máxima de 2,5 mg TID (três vezes ao dia) sem novos sinais

de segurança ou descontinuações significativas por eventos adversos graves. Além disso, o riociguate reduziu a RVP em 30% ($p < 0,0001$), aumentou a distância percorrida no TC6M em +42m ($p < 0,0001$) e melhorou a classe funcional WHO em 46% dos pacientes, com boa tolerabilidade pelos 300 pacientes avaliados em contexto de vida real. (31)

No estudo japonês de Tanabe et al., 2020, registro prospectivo multicêntrico de pós-comercialização, 19,5% dos pacientes apresentaram reações adversas ao medicamento, sendo a hipotensão o evento mais frequente (5,9%). Reações adversas graves foram relatadas em 2,1% dos pacientes. As estimativas de sobrevida permaneceram elevadas ao longo do seguimento (97,0% em 1 ano; 94,4% em 3 anos), e nenhum novo evento adverso inesperado foi identificado, confirmando a segurança do riociguate em prática clínica real. (36)

Os dados finais do registro EXPERT, reportados por Ghofrani et al., 2021 (39), incluíram uma grande coorte internacional e demonstraram que os eventos adversos mais frequentes foram edema periférico (11,7%), tontura (7,5%), insuficiência cardíaca direita (7,7%) e pneumonia (5,0%). Entre os eventos adversos graves, destacaram-se insuficiência cardíaca direita (7,4%), pneumonia (4,1%), dispneia (3,6%) e síncope (2,5%). As taxas de hemoptise/hemorragia pulmonar e hipotensão permaneceram baixas e comparáveis às observadas no CHEST-2 (17), e não foram identificados novos sinais de segurança ao longo do seguimento prolongado.

Desfechos de Sobrevida / Mortalidade

No CHEST-2, estudo de extensão aberta de longo prazo do CHEST-1, a sobrevida global foi o desfecho central. As estimativas de sobrevida foram de aproximadamente 93% (IC95% 89–96) em 1 ano, 85% (IC95% 77–87) em 2 anos e 79% em 3 anos em pacientes tratados com riociguate. Em análises multivariadas, melhor capacidade funcional (TC6M), classe funcional mais baixa, redução de NT-proBNP e melhora hemodinâmica foram identificados como preditores independentes de melhor sobrevida, sustentando associação entre resposta clínica ao riociguate e prognóstico em longo prazo. (17)

Benza et al., 2022 aplicou nos dados do CHEST o REVEAL Risk Score (RRS) 2.0, que é uma calculadora validada que estratifica o risco de mortalidade em 1 ano em pacientes com hipertensão arterial pulmonar ou HPTEC. Na semana 16 do CHEST-1, o RRS 2.0 melhorou significativamente com riociguat vs. placebo ($p < 0,001$), com mais pacientes migrando para baixo risco. O RRS 2.0 no baseline CHEST-1, semana 16 e sua mudança predisseram aumento de sobrevida e sobrevida livre de piora clínica no CHEST-2 ($p < 0,05$ para todos). (41)

No estudo de Wiedenroth et al., a combinação de riociguat + BPA em 138 pacientes com HPTEC inoperável resultou em sobrevida de 100% (ano 1), 96,7% (ano 2), 92,9% (ano 3) e 90% (ano 5) após diagnóstico. Comparada à coorte histórica do registro HPTEC internacional (58,5% em 5 anos), a abordagem combinada de riociguat + BPA reduziu o HR de mortalidade para 0,145 (IC95% 0,05–0,421) em 83 pares pareados, confirmando melhora prognóstica substancial. (42)

No CTEPH REGISTRY, Delcroix et al., 2025, o uso de riociguat esteve associado a menor mortalidade em 3 anos, especialmente entre pacientes sem intervenção mecânica. A sobrevida em 3 anos foi de 85% nos tratados com riociguat, comparada a 57% com outros fármacos e 64% sem terapia específica, e o uso de riociguat foi identificado como preditor independente de menor mortalidade ($p < 0,05$). (24)

No registro europeu COMPERA, reportado por Held et al., 2025, pacientes com HPTEC tratados inicialmente com riociguat apresentaram melhores estimativas de sobrevida em até 5 anos, com taxas de 92,8%, 79,9% e 65,3% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente, em comparação a 93,1%, 75,0% e 58,6% entre aqueles que receberam outros medicamentos para hipertensão pulmonar, diferença estatisticamente significativa ($p = 0,025$). O tratamento com riociguat associou-se à redução do risco de morte (HR 0,79; IC 95% 0,63–0,98; $p = 0,024$). Em conjunto, esses achados sugerem que o uso inicial de riociguat pode conferir benefício de sobrevida em comparação a outras terapias para HAP em pacientes com HPTEC tratados apenas de forma medicamentosa, embora os autores ressaltem limitações inerentes ao desenho observacional. (45)

Avaliação de qualidade das evidências e risco de viés

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de forma sistemática por dois revisores independentes utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 para ensaios clínicos randomizados e a ferramenta ROBINS-I para estudos observacionais. Divergências foram resolvidas por consenso.

Para os ECRs (**Figura 4**), utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2), desenvolvida pela *Cochrane Collaboration*. (47) A figura resume a avaliação de risco de viés (RoB 2) para cinco ensaios randomizados sobre HPTEC. Os ensaios CHEST-1 (16), e o THERAPY-HYBRID-BPA (44), apresentam risco global baixo, graças a cegamento adequado e desfechos objetivos. Aoki, 2020 foi classificado com “algumas preocupações” no RoB 2 devido à descrição limitada da ocultação da randomização, ao delineamento aberto com possível influência na condução/intervenção (incluindo exclusão pós-randomização) e à ausência de detalhamento claro do plano pré-especificado de desfechos, sugerindo potencial risco de viés na seleção dos resultados relatados (38). O delineamento open-label do MR BPA (Kawakami, 2022), com intervenções díspares (BPA invasivo vs. riociguat oral) e falta de cegamento de avaliadores, justifica “algumas preocupações” nos domínios D2 e D4. (40)

Já o estudo RACE (Jaïs, 2022) foi classificado como alto risco em D2 devido ao delineamento aberto com intervenções estruturalmente distintas (procedimento invasivo *versus* terapia oral), manejo clínico diferencial entre grupos, retiradas por piora clínica e modificações no plano analítico, fatores que potencialmente impactam a estimativa do efeito da intervenção. (15)

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Ghofrani, 2013 (16)	+	+	+	+	+	+
Aoki, 2020 (35)	!	!	+	+	!	!
Jaïs, 2022 (37)	+	-	!	!	!	-
Kawakami, 2022 (38)	+	!	+	!	+	!
Shimokawahara, 2025 (42)	+	+	+	+	+	+

Figura 4 - Avaliação de Risco de viés dos ensaios clínicos por ROB2. Verde: Baixo risco; Amarelo: Algumas preocupações; Vermelho: Alto risco. D1: Processo de

randomização; D2: Desvios das intervenções pretendidas; D3: Dados de desfecho ausentes; D4: Mensuração do desfecho; D5: Seleção do resultado relatado

Para os estudos observacionais a partir de 2020 (**Quadro 5**), aplicou-se a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*), considerando os seguintes domínios: viés por confundimento, seleção dos participantes, classificação das intervenções, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção do resultado reportado. (48) Na ausência de informações suficientes para julgamento claro de determinado domínio do ROBINS-I, foi adotada abordagem conservadora, com classificação do risco de viés como sério.

As evidências disponíveis provenientes de estudos observacionais, incluíram registros prospectivos, estudos retrospectivos de coorte, estudos antes-depois e análises de mundo real. A avaliação do risco de viés pelo instrumento ROBINS-I, indicou risco global sério de viés em todos os estudos observacionais incluídos, principalmente devido a: ausência de randomização; viés de indicação; confusão residual não controlada; uso frequente de cointervenções (especialmente BPA e outras terapias para hipertensão pulmonar); e análises predominantemente pré-pós ou descritivas.

Quadro 5 - Avaliação de Risco de viés dos estudos observacionais por ROBINS-I

Estudo	Viés de confundimento	Viés de seleção dos participantes	Viés de classificação da intervenção	Viés de desvios de intervenção	Viés de dados faltantes	Viés de mensuração dos desfechos	Viés de seleção dos resultados	Viés geral
McLaughlin, 2017 (27)	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO
Yamamoto, 2017 (28)	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO
Darocha, 2018 (29)	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO
Tanabe, 2020 (32)	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO
Jansa, 2020 (33)	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO
Ghofrani, 2021 (35)	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	SÉRIO
Wiedenroth, 2023 (38)	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	MODERADO	MODERADO	BAIXO	MODERADO	SÉRIO
Huang, 2023 (39)	SÉRIO	SÉRIO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	SÉRIO
Delcroix, 2025 (20)	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	MODERADO	SÉRIO	BAIXO	MODERADO	SÉRIO

Os estudos incluíram pacientes adultos com HPTEC inoperável ou com doença persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar, com populações heterogêneas quanto à gravidade e histórico terapêutico.

O riociguat foi utilizado como monoterapia, em combinação com outras terapias para hipertensão pulmonar, ou associado a procedimentos intervencionistas, principalmente angioplastia pulmonar por balão (BPA). Em alguns estudos, o medicamento foi introduzido após falha terapêutica com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i).

De modo geral, os estudos observacionais relataram melhoras em desfechos funcionais e hemodinâmicos após o início do riociguat. Entretanto, esses achados derivam predominantemente de comparações pré-pós ou de análises não randomizadas, com uso concomitante de outras intervenções, o que limita a atribuição causal direta ao medicamento. Os dados de mundo real e de vigilância pós-comercialização indicam que o perfil de segurança do riociguat é consistente com o previamente descrito em ensaios clínicos, sem identificação de novos sinais relevantes de segurança.

As evidências observacionais disponíveis sugerem benefício clínico do riociguat em pacientes com HPTEC inoperável ou persistente, especialmente em desfechos funcionais e hemodinâmicos, indicando perfil de segurança aceitável na prática clínica. No entanto, em função das limitações metodológicas inerentes a esses estudos, a certeza da evidência é classificada como baixa pelas ferramentas atualmente disponíveis. Considerando que a HPTEC é uma doença rara, com populações pequenas e grande dificuldade para a condução de ensaios clínicos robustos, torna-se ainda mais relevante discutir em detalhes o cenário de avaliação da qualidade da evidência nesse contexto específico, em que frequentemente se depende de registros observacionais e coortes não randomizadas para embasar decisões terapêuticas. Por exemplo, o número reduzido de pacientes nessa condição dificulta o recrutamento de pacientes e até mesmo leva à interrupção precoce do estudo, por isso, estudos clínicos com 100-150 pacientes podem ser considerados grandes. Adicionalmente, há grande dificuldade em se definir desfechos robustos e específicos para uma doença rara, portanto, geralmente, o que ocorre é utilização de desfechos estabelecidos para condições correlatas e/ou consolidados na respectiva área terapêutica. Portanto, a classificação de evidências em doenças raras é complexa e requer considerações que, muitas vezes não são contempladas pelas ferramentas atualmente disponíveis (49).

As avaliações de risco de viés foram posteriormente incorporadas à análise da certeza da evidência utilizando a abordagem GRADE, aplicada por desfecho e por tipo de estudo. Os desfechos primários hemodinâmicos e de capacidade funcional avaliados por ECR estão descritos na Tabela 2. Para os desfechos hemodinâmicos foram considerados os ECRs de Jaïs, 2022 (15) e Kawakami, 2022 (40) que compararam riociguat vs. BPA; e separadamente o estudo de Aoki, 2020 (38) que avaliou os efeitos de riociguat vs.

placebo após BPA. O desfecho de capacidade funcional também foi avaliado separadamente, pelos desfechos serem testes diferentes entre os ECRs incluídos. Foram considerados os ECRs de Ghofrani, 2013 (16) e Shimokawahara, 2025 (44).

Tabela 2 - Avaliação GRADE para os ensaios clínicos randomizados por desfechos primários: Hemodinâmicos e Capacidade Funcional

Avaliação da incerteza							Nº de pacientes		Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	riociguate	controle			
Hemodinâmicos (BPA vs riociguate)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^a	não grave	grave ^a	nenhum	302	219	RACE: Diferença BPA vs riociguate: RVP: +28%; PAPm: - 9 mmHg; p< 0,001 MR BPA: Diferença BPA vs riociguate: RVP: - 31; PAPm: -9,3 mmHg; p<0,001	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Hemodinâmicos (riociguate vs placebo pós-BPA)											
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^a	grave ^a	nenhum	302	219	Diferença riociguate vs placebo no exercício: PAPm: -5,5 mmHg; p < 0,05	⊕○○○ Muito Baixa	IMPORTANTE
Capacidade Funcional por TC6M											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	289	208	TC6M: + 39m (riociguate v placebo)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Capacidade Funcional por CTEP											

1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	289	208	Diferença índice cardíaco de pico favorecendo riociguat: 1,09 L/min/m ² (95% CI 0,20 a 1,97; p=0,017),	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	------------------	------------

^aUm estudo com desenho aberto e potencial influência do conhecimento do tratamento na condução do estudo (RACE).

^bDesfechos hemodinâmicos distintos, tempos de seguimento diferentes.

^cO tamanho total da amostra é pequeno e/ou os intervalos de confiança são amplos ou incluem efeitos clinicamente diferentes.

^dDesfecho substituto com aplicabilidade clínica direta incerta.

A qualidade da evidência para os desfechos hemodinâmicos foi considerada de baixa (15,36) a muito baixa (38). Para os desfechos em repouso (15,40), a evidência foi rebaixada por risco de viés, devido à inclusão de estudo de alto risco segundo a ferramenta RoB 2, por inconsistência, em razão da heterogeneidade clínica e metodológica entre os parâmetros avaliados, e por imprecisão, relacionada ao tamanho amostral limitado. Para o desfecho hemodinâmico ao exercício (38), a evidência foi considerada muito baixa, sendo adicionalmente rebaixada por evidência indireta, uma vez que se trata de um marcador fisiológico intermediário, e pela ausência de confirmação por estudos independentes, o que aumenta a incerteza quanto à consistência do efeito.

A qualidade da evidência para o desfecho capacidade funcional, avaliado pela TC6M, foi considerada alta (16), uma vez que o estudo incluído foi um ECR, duplo-cego, com baixo risco de viés, amostra adequada, efeito clinicamente relevante e estimativas precisas. Para o desfecho de capacidade funcional, avaliada pelo consumo máximo de oxigênio, a qualidade da evidência foi considerada moderada, sendo rebaixada em um nível por imprecisão, devido ao tamanho amostral limitado e à incerteza em torno da magnitude exata do efeito.

8. Evidências Econômicas

Foi elaborada uma análise econômica acerca da tecnologia considerando uma análise de microcusteio com coleta de dados primários em centros de referência públicos do Brasil para se estimar o atual consumo de recursos de pacientes que seriam candidatos à tecnologia, mas não possuem acesso à mesma. Os resultados gerados foram utilizados como base para o modelo de custo-efetividade apresentado neste dossiê.

O uso de dados de custos mais acurados a partir de técnicas de microcusteio, se tratando de uma doença rara, é bastante importante para apoiar o processo decisório, por demonstrar o custo muitas vezes não identificado, mas já existente no sistema para o manejo das doenças em um cenário de não haver a tecnologia. Estudos de microcusteio recentes realizados no Brasil com enfoque em doenças raras ou estágios avançados de doenças crônicas foram de extrema relevância para apoiar o processo decisório de

tecnologias, como os da Duchenne (50), da Atrofia Muscular Espinhal (51), da Hemofilia (52) e da insuficiência cardíaca avançada (53).

8.1. Etapas da Análise Econômica

A análise econômica foi composta por três etapas: (i) estudo de microcusteio; (ii) análise de custo-efetividade; e (iii) análise de impacto orçamentário.

8.1.1 Estudo de microcusteio do custo de pacientes com HPTEC

O estudo de microcusteio teve por objetivo avaliar o custo direto atual no sistema de saúde de pacientes HPTEC e, para isso, considerou dados de registros clínicos de pacientes com HPTEC, dos anos de 2020 a 2024, em dois centros acadêmicos de excelência que tratam a doença no SUS em dois estados do Brasil, Rio Grande do Sul e São Paulo. O projeto foi submetido ao CEP nos dois centros. Em ambos os centros, há casos de pacientes em uso do riociguat por via judicial ou administrativa. Foram identificados os pacientes com diagnóstico da doença nos registros e foi avaliado o consumo de recursos diretos do sistema de saúde de cada um dos pacientes, em uso ou não do riociguat. As variáveis consideradas para a valoração do consumo de recursos respeitaram a disponibilidade de dados existentes nos registros de cada centro e, por isso, concentram-se em estimar o custo das medicações diretamente relacionadas à doença e de apoio, das consultas ambulatoriais, dos procedimentos de cateterismo direito e das hospitalizações. Outros exames complementares não foram coletados de modo sistemático nas bases de dados e não foram incluídos, entretanto em termos de quantidade e valoração eles são de baixo impacto nessa condição clínica.

Como medicamentos específicos para hipertensão pulmonar, foram considerados: ambrisentana, amlodipino, bosentana, diltiazem, iloprost, macitentan, nifedipino, riociguat, selexipag, sildenafil, sitaxentan, tadalafila, treprostinil, vardenafil, verapamil, epoprostenol, sotatcepte. Enquanto como outras terapias para manejo de complicações cardiovasculares, que podem estar relacionados com HPTEC, foram consideradas: anticoagulantes, furosemida, metoprolol, enalapril, losartana, digoxina, prednisona e sinvastatina.

Foram considerados para valoração financeira dados de custos de estudos de microcusteio nacionais recentes para as consultas, hospitalizações e o cateterismo

cardíaco direito, descritos na **Tabela 3**. Especificamente para as hospitalizações, foi possível identificar nos registros apenas o total de hospitalizações ocorridas no período, por isso, o tempo médio em dias por hospitalização foi extraído da base de dados Tabnet. Em 2024, foram identificadas 12.977 hospitalizações para o código 0303060174 - de Tratamento de Hipertensão Pulmonar com uma média de 10,4 dias de hospitalização. Na análise, foram considerados 10 dias para cada registro de hospitalização identificado por paciente.

Para os medicamentos, foi considerado como valor de referência a média de custo por medicamento a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS) de 2022 e foram atualizados os valores para 2025 considerando o IPCA. Dessa forma, os resultados calculados representam o custo atual, em um cenário de não estar incorporada qualquer tecnologia específica para a doença e em que os pacientes têm utilizado um conjunto de medicamentos *off-label* (não previstos para o tratamento de HPTEC segundo as Diretrizes), e acesso ao riociguat por via judicial, quando prescrito.

A informação de custo médio por paciente-ano entre os grupos de tratamento foi apresentada de forma descritiva, permitindo avaliar se houve variabilidade entre os grupos. Também foi apresentada a informação estratificada por classe funcional de acordo com o New York Heart Association (NYHA) e a respectiva composição de custos médios com medicamentos exclusivos de HP e de apoio (descritos na tabela), cateterismo direito, consultas e hospitalizações. Os dados de custos unitários considerados para cada variável estão descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3. Total de custos unitários das variáveis consideradas

Atividades	Custo	Referência
Consulta ambulatorial	R\$ 109	Goldraich,et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure: A Latin American Perspective. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2025; 122. (53)
Cateterismo cardíaco direito	R\$ 2398	Goldraich,et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure: A Latin American Perspective. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2025; 122. (53)
Diária de hospitalização em enfermaria	R\$ 899	Goldraich,et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure: A

		Latin American Perspective. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2025; 122. (53)
Medicamentos	Dosagem da apresentação (não representa a usada pelos pacientes)	Custo por comprimido <i>Fonte BPS 2022 com valores corrigidos pelo IPCA para 2024</i>
Ambrisentana	10 mg	R\$ 61,69
Bosentana	125 mg	R\$ 6,04
Iloprostá	10 mcg/ml	R\$ 30,49
Riociguat	2,5 mg	R\$ 222,00
Sildenafil	20 mg	R\$ 25,50
Rivaroxabana	20 mg	R\$ 8,20
Warfarina	5 mg	R\$ 0,21
Edoxabana	30 mg	R\$ 5,43
Apixabana	5 mg	R\$ 12,16
Anlodipino	5 mg	R\$ 2,79
Diltiazem	5 mg	R\$ 1,31
Nitrendipino	10 mg	R\$ 1,80
Furosemida	30 mg	R\$ 1,02
Metoprolol	25 mg	R\$ 1,08
Enalapril	10 mg	R\$ 1,00
Losartana	25 mg	R\$ 1,43
Digoxina	25 mg	R\$ 1,81
Prednisona	20 mg	R\$ 5,54
Estatina	20 mg	R\$ 1,45

Resultados de custos

Considerando dados de dois centros nacionais de referência no SUS para tratamento de hipertensão pulmonar, foi possível analisar dados de 109 pacientes com HPTEC, 22% em uso do riociguat, com tempo médio de seguimento de 7,8 anos, e de 5 anos entre os pacientes que não registram uso da medicação. A **Tabela 4** apresenta a caracterização da amostra.

Tabela 4 – Caracterização da amostra

	Total	Riociguat	Não riociguat
N	109	25 (22%)	84 (78%)
Angioplastia pulmonar	11 (10%)	7 (28%)	4 (4%)
Tratamento cirúrgico	33 (31%)	3 (12%)	30 (35%)
Tratamento não cirúrgico	65 (59%)	15 (60%)	50 (60%)
Homens	38 (35%)	7 (28%)	31 (37%)
Média de Idade	59,17	56,96	59,83
Média de idade do diagnóstico	48,12	42,92	49,67

Média anos de seguimento	5,69	7,80	5,06
NYHA I	31 (28%)	6 (24%)	25 (30%)
NYHA II	35 (32%)	6 (24%)	29 (35%)
NYHA III	28 (26%)	12 (48%)	16 (19%)
NYHA IV	8 (7%)	-	8 (10%)
Média de cateterismos direito	1,85	3,08	1,49
Média de cateterismos direito por ano	0,38	0,47	0,35
Média de Consultas por ano	2,46	2,99	2,30
Óbitos	16	0	16

Dos 98 pacientes não submetidos à angioplastia pulmonar, 36% eram considerados cirúrgicos, 18% usaram riociguate, 59% outras terapias para HP (*off-label*). Entre os 11 pacientes que realizaram angioplastia, 63% fizeram uso de riociguate e 82% outras terapias. Assim, de toda a amostra, foram identificados 25 pacientes em uso de riociguate, 42 com outras terapias e 42 sem nenhuma medicação específica para a doença, ou seja, entre os pacientes que não estavam em uso do riociguate, 50% estavam em uso de outras terapias específicas para hipertensão pulmonar, como o sildenafil (Figura 5).

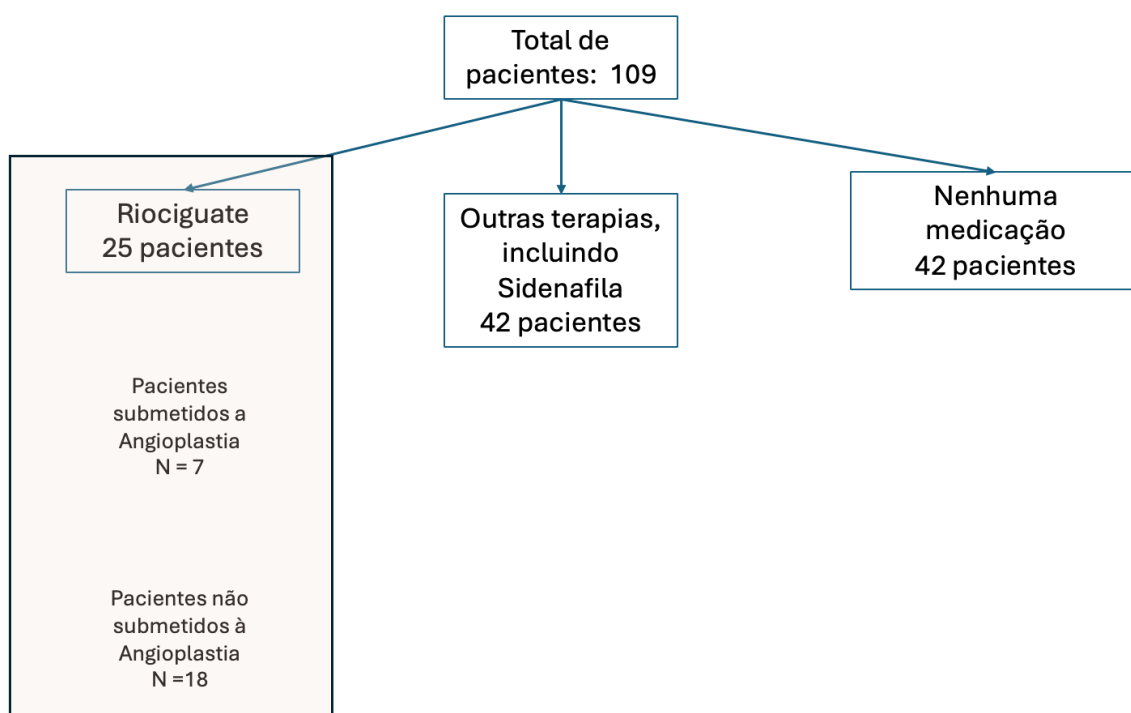


Figura 5 - Distribuição dos pacientes que tiveram os dados analisados no estudo de microcusteio por estratégia terapêutica

O custo médio anual com medicamentos, consultas, hospitalizações e cateterismo direito em pacientes em uso de riociguate foi de R\$248.366 (DP 42.332) e naqueles sem uso de riociguate foi de R\$30.506 (DP 32.673). Entre os pacientes em uso de terapias *off-label* para hipertensão pulmonar (sildenafil, bosentana, iloprost, ambrisentana), o custo médio anual com medicações foi de R\$55.413 (DP 29.382), não incluindo uso de riociguate. Em média, por ano, os pacientes em uso de riociguate registraram três consultas, enquanto os que não estão em uso, 2,5. O número médio de hospitalizações identificado no registro dos hospitais por ano foi similar em ambos os grupos. A **Tabela 5** apresenta as informações de custos anuais estimados por paciente em cada grupo, por classe funcional e a composição de custos por paciente.

Tabela 5 - Custos anuais estimados por paciente em cada grupo e a composição de custos.

	Em uso de riociguat	Sem uso de riociguat
N	25 (22%)	84 (78%)
Custo médio ao ano	R\$ 248.366	R\$ 30.506
Custo médio ano NYHA I (31;28%)	R\$ 239.556	R\$ 15.855
Custo médio ano NYHA II (35;32%)	R\$ 235.499	R\$ 30.909
Custo médio ano NYHA III (28;26%)	R\$ 254.875	R\$ 42.749
Custo médio ano NYHA IV (8;7%)	NA	R\$ 61.662
Custo com hospitalizações ao ano	R\$ 1.951	R\$ 1.631
Custo com medicamentos ao ano	R\$ 244.960 (86% riociguat)	R\$ 27.787
Custo com medicamentos específicos p/ HP ao ano	R\$ 241.827	R\$ 23.405
Custo com consultas ao ano	R\$ 325	R\$ 250
Custo com cateterismo cardíaco direito ao ano	R\$ 1.128	R\$ 837

O estudo de microcusteio a partir de dados de registros nacionais, permitiu identificar que pacientes com HPTEC representam uma condição grave e com impacto econômico substancial ao sistema de saúde, considerando as terapias farmacológicas e seguimento clínico. Também se observou que existe variabilidade na conduta terapêutica de acordo com a gravidade e é frequente o uso de terapias *off-label* com os pacientes que implica em um custo expressivo ao sistema de saúde, sem comprovação de benefício para o paciente. Por isso, avaliações econômicas que objetivem representar

o atual cenário de consumo de recursos destes pacientes no sistema de saúde se beneficiam do uso de dados de vida real como a análise de microcusteio apresentada. O estudo de microcusteio a partir de dados de pacientes em tratamento no SUS -como o apresentado- também corrobora para demonstrar que **a medicação, mesmo ainda não incorporada, tem sido utilizada no sistema de saúde público, por via judicial ou por políticas regionais.** No ano de 2022, por exemplo, os registros de compra do Riociguate no Banco de Preços em Saúde (BPS), totalizam um montante de R\$ 51.928.988, com aquisição concentradas nos estados de São Paulo (66%), Espírito Santo (15%), Rio Grande do Sul (9%), Rio de Janeiro (7%) e Paraná (3%). A concentração em Estados do Sul e do Sudeste é um sinal da inequidade da via de acesso judicial que acaba sendo mais presente entre cidadãos com maior renda e acesso a serviços jurídicos. Já no ano de 2023, o montante total gasto por secretarias com compra do Riociguate foi de R\$ 23.104.265, tendo como mudança o aparecimento do estado de Goiás nos registros e a saída do Estado de São Paulo.

Os dados também demonstram que a via judicial resulta em um custo de aquisição em 2022 e 2023, em média, superior ao preço que está sendo proposto nesse Dossiê quatro anos mais tarde. A **Tabela 6** apresenta os dados de total de comprimidos adquiridos por secretarias de saúde nos anos de 2022 e 2023 e os respectivos gastos.

Tabela 6 - Registros de compras do Riociguate no Banco de Preços em Saúde de 2022 e 2023

2022			
Estado	Total de comprimidos	Preço unitário	Gasto total
ES	37080 (15%)	R\$ 184	R\$ 7.011.774
PR	8208 (3%)	R\$ 187	R\$ 1.465.439
RJ	18144 (7%)	R\$ 180	R\$ 3.265.013
RS	23520 (9%)	R\$ 175	R\$ 3.998.268
SP	165802 (66%)	R\$ 213	R\$ 36.188.494
2023			
ES	10800 (9%)	R\$ 214	R\$ 2.312.280

GO	72900 (58%)	R\$ 180	R\$ 13.118.355
MS	1512 (1%)	R\$ 180	R\$ 272.084
PR	9000 (7%)	R\$ 182	R\$ 1.642.320
RS	32280 (26%)	R\$ 179	R\$ 5.759.226

Fonte: BPS de 2022 e 2023, disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>

Por fim, destaca-se o interesse dos profissionais pelo tema; o estudo de microcusteio que descreveu com dados de vida real os cuidados dos pacientes HPTEC no SUS, na ausência de terapias em PCDT, recebeu prêmio de melhor pôster no Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, em novembro de 2025 em Porto Alegre, sendo também temática em sessão plenária do evento; além disso, uma continuidade do poster foi aceito para ser apresentado na ISPOR USA 2026.

8.1.2 Análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade foi desenvolvida com o objetivo de estimar a custo-utilidade e a custo-efetividade do uso de riociguat em comparação à terapia de suporte usual para o tratamento de HPTEC em pacientes inoperáveis ou com doença persistente após BPA, sob a perspectiva do SUS.

8.1.2.1 Metodologia

A análise seguiu os pressupostos da Diretriz Metodológica para Estudos de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, sendo considerados custos diretos médicos e dados de utilidade e sobrevida, com taxa de desconto de 5% ao ano, com um horizonte temporal de 30 anos, que permite capturar todos os desfechos relevantes em uma condição crônica de elevada mortalidade.

A população do modelo compreende pacientes adultos com HPTEC:

- inoperáveis em relação à endarterectomia pulmonar, ou
- com doença persistente após BPA.

A idade média basal foi fixada em 59 anos, com 34% de homens, conforme características da coorte do Registro Internacional de HPTEC (CHEST-1). (16)

A intervenção analisada foi o uso de riociguat diariamente, na dose média de 7,0 mg ao dia, observada na amostra do microcusteio, em que 64% dos pacientes usavam 7,5 mg dia. O comparador foi uso de terapia de suporte, considerando que, embora não exista terapia definida para HPTEC no SUS, foi observado no estudo de microcusteio que os pacientes atualmente são submetidos ao uso de diferentes alternativas terapêuticas, tal como o sildenafil e outros vasodilatadores (como por exemplo Bosentana, Ambrisentana, Iloprost e os demais medicamentos elencados na Tabela 4).

8.1.2.3 Tipo de análise e estrutura do modelo

A custo-utilidade e a custo-efetividade foram analisadas, sendo estimada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por ano de vida ajustada pela qualidade (QALY) e por ano de vida ganho (AVG) para riociguat com terapia de suporte usual em comparação com a terapia de suporte sem uso de riociguat, respectivamente.

A análise foi conduzida através de um modelo de sobrevida particionada (Partitioned Survival Model - PartSA), que tem sido aplicado para avaliar doenças crônicas com dados de sobrevida disponíveis diretamente dos estudos clínicos ou registros observacionais. O modelo contempla dois estados exclusivos: “sobrevida” e “morte”, na qual a área sob a curva de sobrevida global (OS) extrapolada define o cumulativo de tempo no estado de “sobrevida” e o seu complemento representa o cumulativo no estado de morte. Essa escolha é consistente com a orientação metodológica do NICE Decision Support Unit (TSD 19), que descreve o PartSA como um arcabouço adequado quando as curvas de sobrevida são a principal evidência disponível e quando a definição de estados pode ser derivada de funções de sobrevida ajustadas e extrapoladas. (54)

No contexto da HPTEC, a evidência central disponível para comparar riociguat e terapia de suporte foi a sobrevida em mundo real identificada no estudo observacional

(24) e estratificada por subgrupos clínicos (farmacológico e pós-BPA), o que favorece uma modelagem baseada em curvas de sobrevida. Adicionalmente, foi priorizada uma estrutura parcimoniosa e transparente, com ciclos mensais e correção de meio ciclo, e com incorporação de mortalidade de vida geral como restrição (risco competitivo), de modo a evitar projeções irreais além da expectativa de vida populacional. Para considerar as diferenças nos custos e utilidade por capacidade funcional, os pacientes sobreviventes foram distribuídos proporcionalmente entre os níveis de classe funcional (CF) I e II, III ou IV.

A representação visual do modelo está sumarizada na **Figura 6**. Para a avaliação prevista, foi simulada uma coorte hipotética de pacientes com HPTEC em tratamento farmacológico ou com doença residual após BPA (distribuídos proporcionalmente), tratados com riociguate ou terapia de suporte. A coorte foi simulada pelo horizonte temporal de 30 anos, quanto ao status de sobrevida ou morte, seguindo a extrapolação de curvas de sobrevida global específicas para cada subgrupo e a mortalidade geral da população brasileira por idade e sexo. A coorte sobrevivente foi dividida por classe funcional basal, que em 16 semanas poderia ser alterada, reduzindo ou aumentando em um nível, conforme efeitos observados no ensaio clínico CHEST-1. Após as 16 semanas, assumiu-se que os pacientes permaneceriam em suas respectivas classes funcionais.

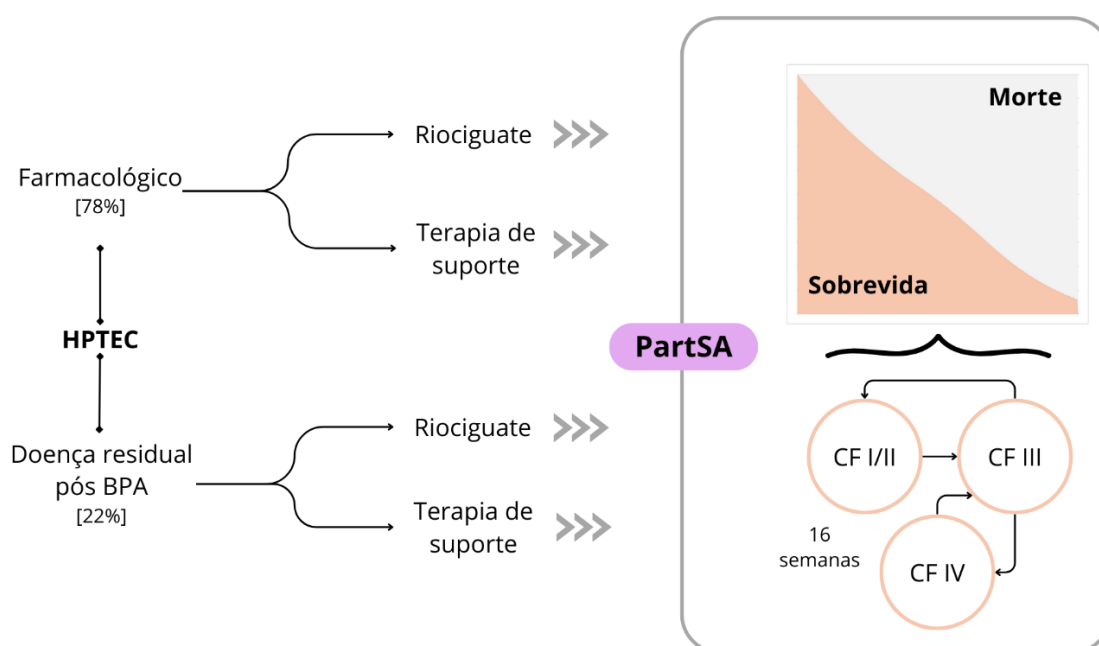


Figura 6. Representação esquemática do modelo de análise econômica.

Legenda: BPA, angioplastia pulmonar por balão; HPTEC, hipertensão pulmonar tromboembólica crônica

8.1.2.4 Parâmetros do modelo

Sobrevida global

As curvas de sobrevida global por grupo (pacientes farmacológicos e com doença residual pós BPA tratados com riociguate ou outros tratamentos) foram extraídas do estudo de coorte multicêntrico baseado em dados de seguimento prospectivo de pacientes do Novo Registro Internacional de Hipertensão Tromboembólica Crônica (CTEPH Registry), conduzido entre 2015 e 2019, descrito por Delcroix et al. (2025). (24)

Extração digital das curvas

A extração dos dados das curvas de sobrevida global foi realizada através do software WebPlotDigitizer versão 4 (disponível em: <https://apps.automeris.io/wpd4/>). A **Figura 7** apresenta o exemplo do processo de extração para a curva de riociguate em pacientes farmacológicos, o qual foi repetido para as demais curvas de tratamento e sub-coorte.

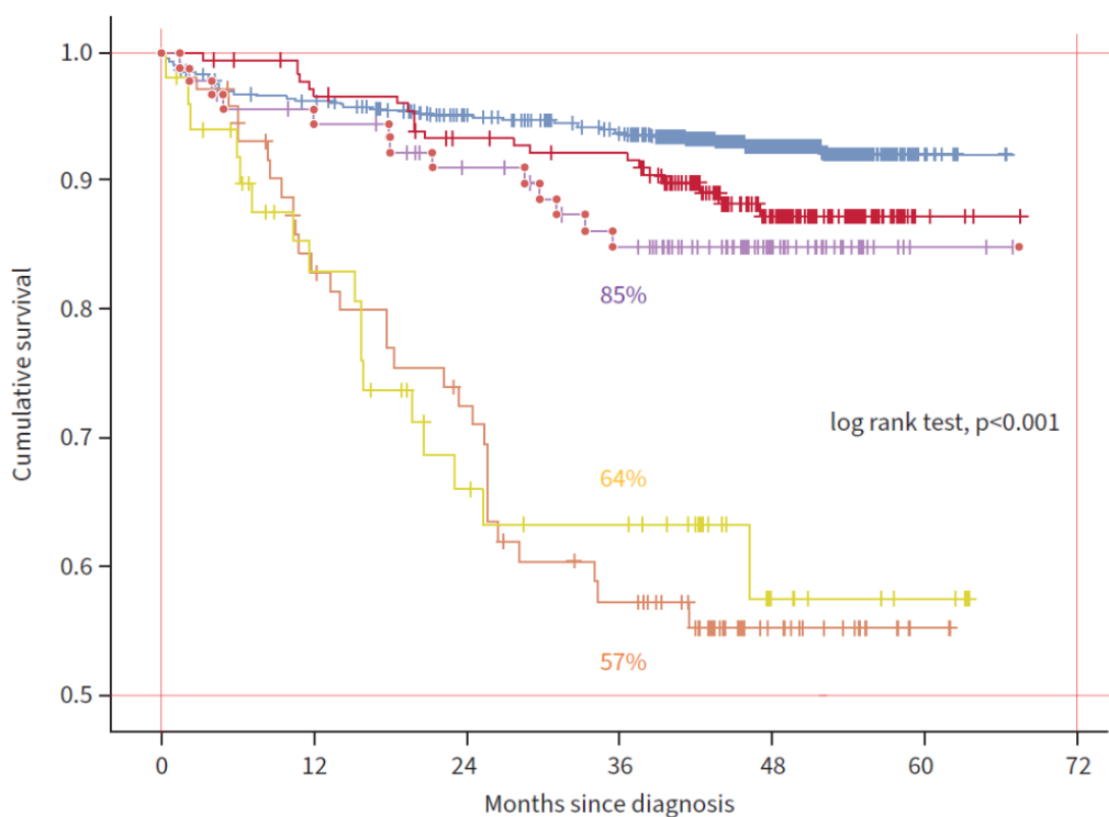


Figura 7. Extração de pontos da curva de sobrevida global para riociguate e comparadores

Legenda: Intervenções identificadas pelas cores: riociguate em lilás, endarterectomia pulmonar em azul, BPA em vermelho, outros tratamentos medicamentosos para HAP em laranja e nenhum medicamento em amarelo. Pontos vermelhos representam o método de extração de dados.

Ajuste das curvas de sobrevida

A ferramenta online “AjustAí!”, desenvolvida pelo Laboratório de Evidências e Estudos Farmacêuticos (LEFAR) da Universidade de Brasília (UnB), com fomento do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITS/SECTICS/MS) como apoio à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), foi utilizada para a extrapolação das curvas de sobrevida. O método consiste em duas etapas.

(i) Reconstrução de dados de sobrevida a partir dos dados agregados

Nessa etapa, dados individualizados dos pacientes foram simulados a partir dos dados agregados obtidos nas curvas de Kaplan-Meier. O sistema utiliza o método proposto por Guyot et al. (2012) (55), modificado e implementado no pacote de análise em linguagem R, 'IPDfromKM', descrito por Liu et al. (2021). (56)

(ii) Ajuste das curvas de sobrevida com dados individualizados

A segunda etapa consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas foram parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida. Foram avaliadas as distribuições exponencial, weibull, log-logística, Gompertz, log-normal e gama generalizada e sendo escolhida a distribuição com melhor ajuste de acordo com o Critério de Informação de Akaike (Akaike Information Criteria – AIC) e Critério de Informação Bayesiano (Bayesian Information Criteria – BIC), sendo escolhida a distribuição com menores valores de AIC e/ou BIC e melhor ajuste visual à curva.

A ferramenta disponibiliza os parâmetros ajustados a cada curva, possibilitando a projeção das curvas diretamente no modelo, com base nas funções de sobrevivência relativas a cada distribuição de probabilidade diretamente no modelo em Excel. A projeção das curvas foi realizada considerando ciclos mensais, com ajuste de meio de ciclo. A **Figura 8** apresenta as curvas escolhidas para projeção em cada comparador, sobrepostas com a reprodução das curvas de sobrevida estimadas pelos dados individuais dos pacientes. Os detalhes quanto ao ajuste e parâmetros para cada curva estão disponíveis no **Apêndice A**.

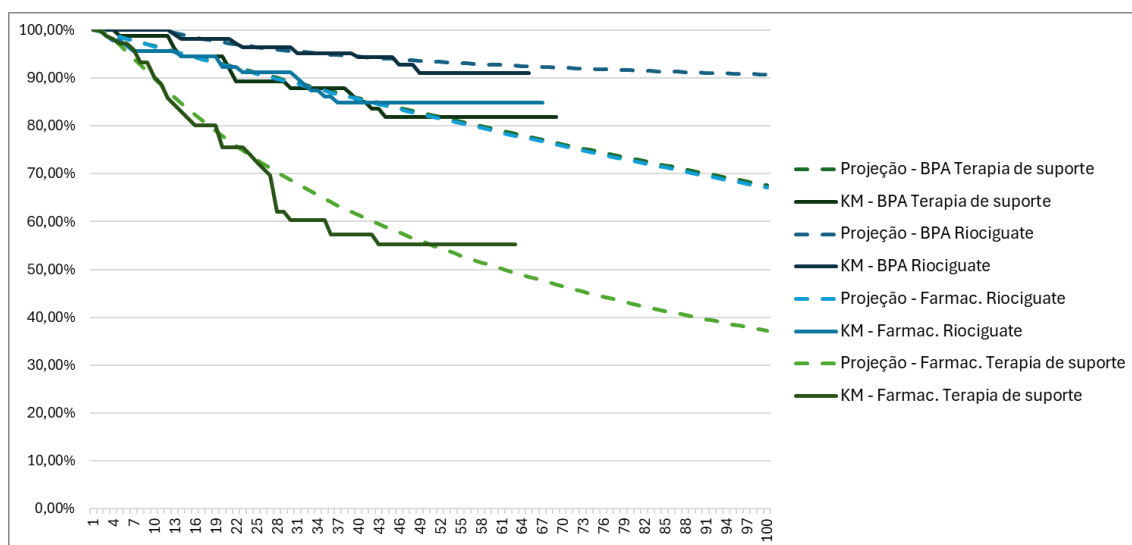


Figura 8. Curvas de sobrevida paramétricas ajustadas para cada intervenção

Mortalidade geral da população

Considerando que a extrapolação das curvas de sobrevida poderia ultrapassar a expectativa de vida da população brasileira, as tábuas de mortalidade do IBGE de 2024 (57), extrapoladas para as idades acima de 90 anos foram aplicadas para restrição das curvas de sobrevida projetadas em cada grupo. O ajuste foi feito de forma que o maior risco de óbito em cada ciclo foi aplicado, ou seja, caso o risco de óbito no ciclo estimado pela curva de sobrevida paramétrica projetada fosse inferior ao esperado para a idade do paciente naquele ciclo, o risco de morte por idade ponderado pela distribuição de sexo foi utilizado. Este procedimento assegura consistência demográfica da projeção de longo prazo.

Distribuição das coortes por terapia

A análise de caso base considerou a combinação dos pacientes com HPTEC inoperável tratados farmacologicamente ou com doença persistente após BPA. No entanto, as curvas de sobrevida estão apresentadas separadamente para esses grupos, sendo adotada uma distribuição proporcional considerando a relação entre os pacientes que permanecem com doença residual após BPA (35% de 18% = 6%) e aqueles que

realizam apenas tratamento farmacológico (22%), resultando em uma distribuição de 78% da coorte para tratamento farmacológico, e 22% para tratamento de doença residual pós BPA.

Classe funcional

As coortes foram distribuídas entre os níveis de CF basais do estudo CHEST-1 para a amostra total. Conforme evidenciado pelo estudo, em 16 semanas, no grupo riociguate, 33% dos pacientes mudaram para uma CF inferior (indicando melhora) enquanto 5% mudaram para uma CF acima enquanto no grupo placebo, 15% mudaram para CF inferior e 7% moveram para CF superior ($p=0,003$). (16)

Após 16 semanas, assumiu-se estabilidade da classe funcional ao longo do seguimento, hipótese conservadora amplamente empregada em modelos econômicos de HPTEC. A **Tabela 7** apresenta a CF basal adotada e a distribuição pós aplicação do efeito do tratamento.

Tabela 7. Parâmetros de distribuição da classe funcional entre os grupos

Intervenção	Classe funcional	Basal	após 16 semanas*
Riociguate	I e II	32%	52%
	III	64%	43%
	IV	4%	6%
Terapia de suporte	I e II	32%	39%
	III	64%	53%
	IV	4%	8%

Legenda: *distribuição dos pacientes entre classes funcionais após 16 semanas, sendo aplicada tanto melhora (redução da CF) quanto piora em ambos os grupos.

Custos

O custo anual por tratamento foi estimado através de estudo de microcusteio, descrito na seção 8.1.1. No modelo foi utilizado o custo médio por classe funcional, separando o custo com o riociguate dos outros custos de tratamento identificados, conforme exposto na **Tabela 8**, considerando o preço de R\$ 137,52 por comprimido de riociguate.

Foi aplicada taxa de descontinuação de tratamento observada em dados de mundo real de uma coorte de pacientes com HPTEC atendidos no Hospital Júlia Kubitschek, unidade assistencial integrante da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), reconhecido como serviço de referência no atendimento a pacientes com doenças raras e na linha de cuidado das doenças respiratórias graves. Nessa análise, conforme descrição da carta apresentada no **Anexo A**, 44 pacientes com HPTEC foram atendidos na instituição, 36 deles tratados com riociguat. Desses pacientes, foram observados 2 óbitos e 5 casos de descontinuação nos primeiros 12 meses. Assim, conforme apresentado pela comunicação, estimou-se uma taxa de descontinuação de aproximadamente 15% (calculado com a exclusão dos óbitos, pela equação $5/34 \times 100$). Conforme destacado na carta de comunicação, a interrupção pode ter ocorrido por motivos relacionados à segurança, ausência de eficácia ou abandono do tratamento. Essa taxa se aproxima do observado no estudo fase IIIb, de acesso antecipado de riociguat CTEPH EARLY ACCESS, no qual 13% não completaram o tratamento (11%, se desconsiderados os óbitos), com uma mediana de duração de tratamento de 47 semanas. (31) No modelo, apenas o custo do medicamento foi afetado pela descontinuação. Os demais custos por classe funcional foram mantidos.

Tabela 8. Custo anual de tratamento por classe funcional

Classe funcional	Custo com Riociguate		Outros custos	
	Média	DP	Média	DP
Riociguate				
I ou II	R\$ 135.525,96	R\$ 15.728,03	R\$ 18.746,87	R\$ 29.197,41
III	R\$ 136.780,83	R\$ 26.828,72	R\$ 34.068,25	R\$ 17.819,07
IV*	R\$ 136.780,83	R\$ 26.828,72	R\$ 34.068,25	R\$ 17.819,07
Terapia de suporte				
I ou II	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 23.940,06	R\$ 25.480,02
III	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 42.749,77	R\$ 36.696,61
IV	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 61.662,16	R\$ 51.407,64

* Nenhum paciente em classe funcional IV estava em uso de Riociguate no estudo, sendo assumido o mesmo valor dos pacientes em classe III.

Utilidades

Os valores de utilidade por CF em pacientes com HPTEC foram estimados a partir da análise dos dados de base do estudo CHEST-1, agregando os grupos placebo e riociguate (**Tabela 9**). Os dados foram obtidos pelo instrumento EQ-5D, de acordo com a recomendação da Diretriz Brasileira de Qualidade de Vida em Análises Econômicas (58). Embora o CHEST-1 (16) tenha observado diferença média ajustada de 0,13 entre

riociguate e placebo, esta análise foi considerada exploratória. Assim, adotou-se uma abordagem conservadora, atribuindo utilidades exclusivamente por classe funcional, sem efeito adicional direto do tratamento.

Tabela 9. Parâmetros de utilidade por classe funcional

Classe funcional	Média	Desvio padrão
I e II	0,7052	0,2037
III	0,6298	0,2462
IV	0,426	0,3338

8.1.2.5 Cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)

O cálculo da RCEI para o caso base foi realizado considerando a diferença de custo cumulativo dividida pela diferença de efetividade cumulativa (em QALY e AVG) de cada intervenção (riociguate e terapia de suporte), ponderada pela distribuição entre pacientes farmacológicos e com doença residual pós-BPA. Foi adotado como referência o limiar de custo-efetividade para doenças raras, de três vezes o valor de referência, ou seja, R\$120.000/QALY e R\$105.000/AVG.

8.1.2.6 Análises de sensibilidade e cenários

Para avaliar o impacto individual dos parâmetros, realizou-se análises de sensibilidade determinísticas univariadas e probabilísticas. Foram analisadas variações nos parâmetros de efetividade, custo, utilidade, taxa de desconto e taxa de descontinuidade do tratamento. Os parâmetros foram variados considerando os limites superiores e inferiores do intervalo de confiança de 95% (IC95%). A taxa de desconto foi variada de 0 a 10%. Para parâmetros reportados na literatura como proporções, o IC95% foi calculado com a função 'prop.test' do pacote 'stats' do R. Na ausência de dados de variabilidade, uma variação padrão de 20% acima ou abaixo do caso base foi adotada.

Para a análise de sensibilidade probabilística (PSA), foram executadas 1000 simulações, variando aleatoriamente todos os parâmetros do modelo conforme as

distribuições adotadas, com base nos intervalos descritos acima. As distribuições adotadas foram Beta para probabilidades, proporções e utilidades; Gama para custos; Log-normal para idade; e distribuição Normal com matriz de variância-covariância, com decomposição de Cholesky, aplicada aos parâmetros das curvas de sobrevida.

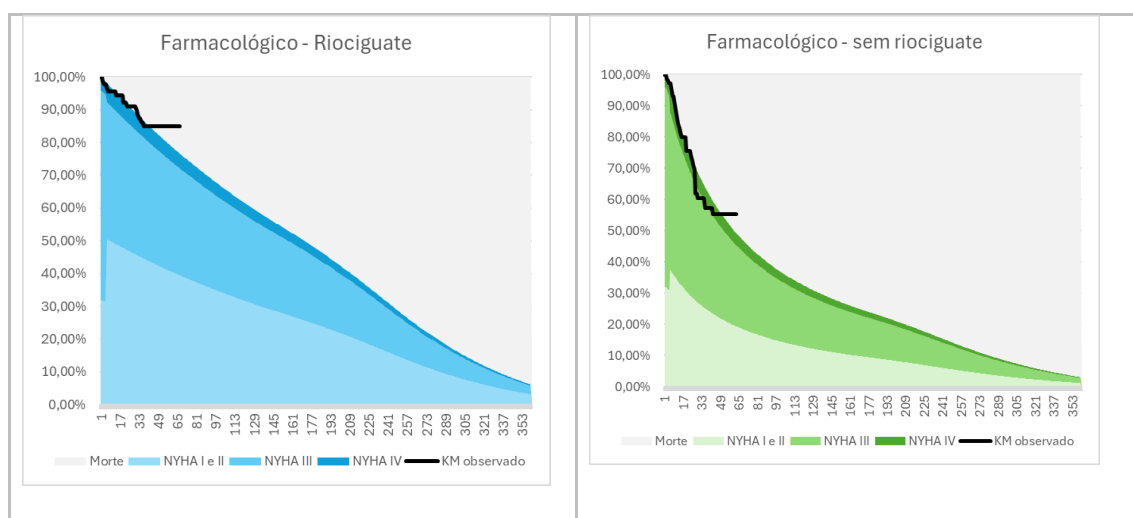
O **Apêndice B** apresenta um sumário geral dos parâmetros, dos intervalos e das distribuições adotados nas análises de sensibilidade.

Foram conduzidas análises de cenário considerando a variação individual e simultânea das distribuições atribuídas a cada curva de sobrevida.

8.1.2.4 Resultados

Dinâmica das coortes

A dinâmica das coortes ao longo do tempo, com a sobreposição da curva de KM observada para cada grupo no estudo de Delcroix et al. (2025) está exibida na **Figura 9**. (24) As áreas coloridas em azul para riociguate e verde para terapia de suporte representam a distribuição dos sobreviventes entre os níveis de CF, enquanto a área cinza representa morte.



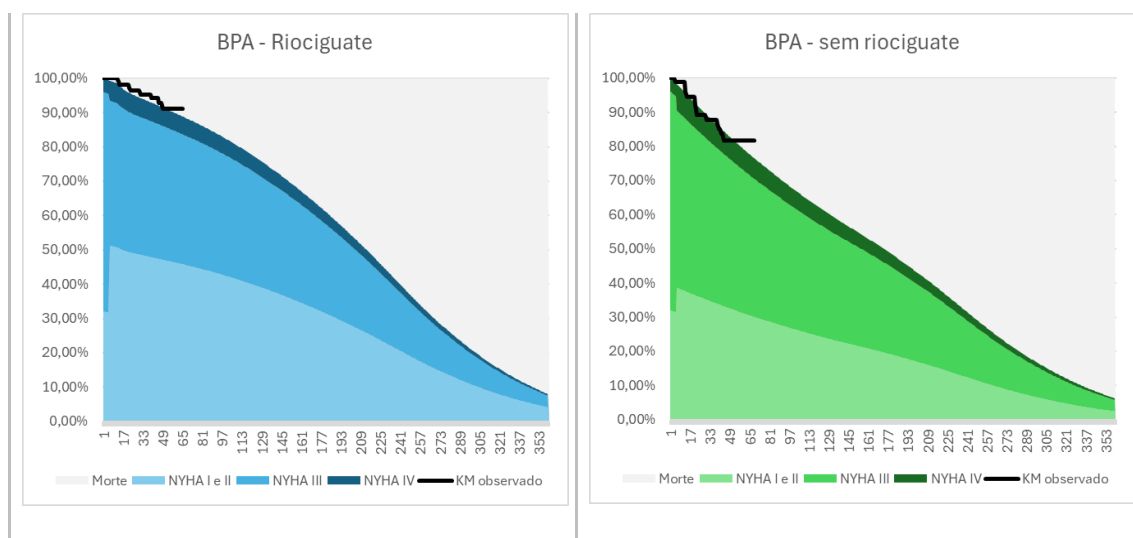


Figura 9. Distribuição das coortes entre os estados de saúde de sobrevida e morte, e distribuição por classe funcional

Caso base

Considerando todos os pacientes elegíveis, distribuídos proporcionalmente entre aqueles tratados apenas farmacologicamente e aqueles com doença residual pós-BPA, o tratamento com riociguate resultou em 2 QALY adicionais e 3,31 AVG em comparação com a terapia de suporte, a um custo incremental de R\$ 1.017.197 em 30 anos, resultando em RCEI de R\$ 216.632/QALY e R\$147.848/AVG. A **Tabela 10** apresenta os resultados.

Considerando apenas os pacientes farmacológicos, a RCEI foi de R\$ 196.225/QALY e R\$ 133.255/AVG, enquanto para pacientes pós BPA foi de R\$ 300.630/QALY e R\$ 210.950/AVG. Atenta-se aos ganhos de utilidade e sobrevida observados, de 2,26 QALY e 3,31, respectivamente, o que contribui para um incremento contínuo de custos no grupo riociguate ao longo do horizonte de 30 anos, pois os pacientes estão sobrevivendo e utilizando a medicação por mais anos de vida.

Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base

Terapia	Custos	QALY	AVG	RCEI/QALY	RCEI/AVG
Total					
Terapia de suporte	R\$259.575	4,53	7,04	-	-
Riociguate	R\$ 749.242	6,80	10,35	-	-
Incremental	R\$ 489.667	2,26	3,31	R\$ 216.362	R\$ 147.848
Farmacológico					
Terapia de suporte	R\$ 230.247	4,02	6,25	-	-
Riociguate	R\$ 692.726	6,38	9,72	-	-
Incremental	R\$ 462.479	2,36	3,47	R\$ 196.225	R\$ 133.255
Doença residual pós BPA					
Terapia de suporte	R\$360.619	6,30	9,79	-	-
Riociguate	R\$ 943.952	8,24	12,55	-	-
Incremental	R\$ 583.333	1,94	2,77	R\$ 300.630	R\$ 210.950

Nota: AVG, anos de vida ganhos; ICER, razão de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade.

Análise de sensibilidade determinística

Os resultados para as análises de sensibilidade univariadas para RCEI por QALY e RCEI por AVG estão sumarizados nas figuras 10 e 11, respectivamente. Os parâmetros com maior impacto nas análises foram a taxa de interrupção de tratamento, taxa de desconto e o preço do riociguate para ambas as análises. Análises de cenário com variação das distribuições ajustadas para cada curva de sobrevida resultaram em variação da RCEI/QALY de R\$ 176.482 a R\$ 281.845, e da RCEI/AVG de R\$ 119.071 a R\$ 197.614 conforme apresentado no **Apêndice C**.

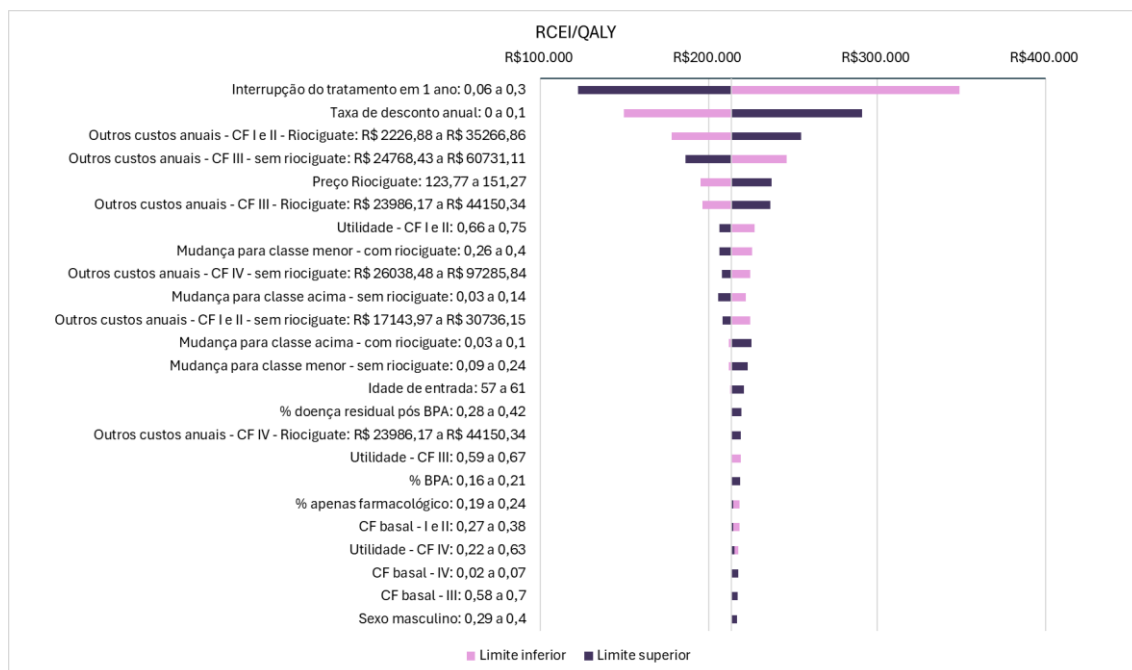


Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada para RCEI/QALY.

Legenda: Eixo central representa o valor estimado para o caso-base. RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, ano de vida ajustado pela qualidade.

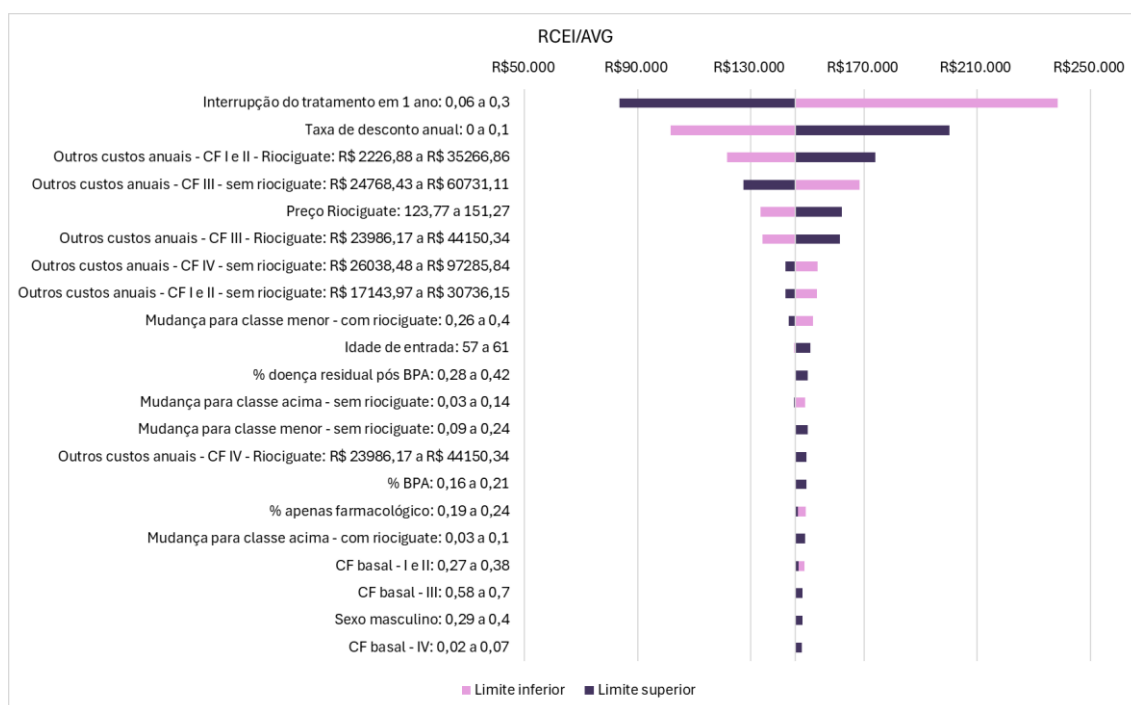


Figura 11. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada para RCEI/AVG.

Legenda: Eixo central representa o valor estimado para o caso-base. RCEI, razão de custo-efetividade incremental; AVG, ano de vida ganho.

Análise de sensibilidade probabilística

A variabilidade dos resultados das simulações da PSA na análise de custo-utilidade e na análise de custo-efetividade está demonstrada nas Figuras 11 e 12. As estimativas da PSA foram uma RCEI média (percentil 2,5; percentil 97,5) por QALY foi de R\$ 772.796 (-R\$ 473.997; R\$ 3.156.212) e por AVG foi de R\$ 291.738 (-R\$ 461.709; R\$ 1.249.074). Em ambos os desfechos, o riociguate apresenta aumento de custos com aumento de efetividade na maioria das simulações (92,7% para QALY e 90,6% para AVG). Adicionalmente, 15,3% e 26,0% das simulações se encontram abaixo do limiar de custo-efetividade, além de 2,6% com riociguate dominante em ambos os desfechos.

As Figuras 13 e 14 apresentam as curvas de aceitabilidade, na qual a preferência por riociguate predomina com disposição a pagar acima de R\$265.000/QALY e R\$185.000/AVG.

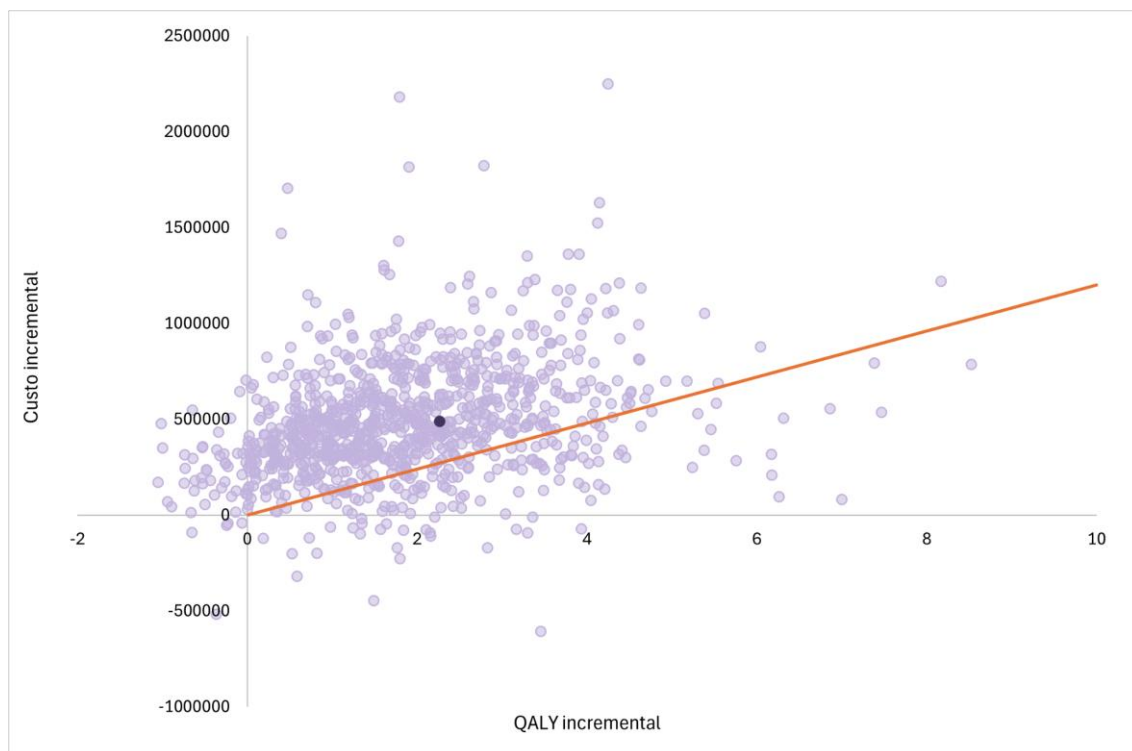


Figura 11. Gráfico de dispersão das simulações da análise de sensibilidade probabilística para custo-utilidade (QALY)

Legenda: Ponto roxo em destaque representa o resultado do caso base. Linha laranja representa o limiar de custo-efetividade para doenças raras (três vezes o valor de referência de R\$40.000/QALY). QALY, ano de vida ajustado pela qualidade (com desconto).

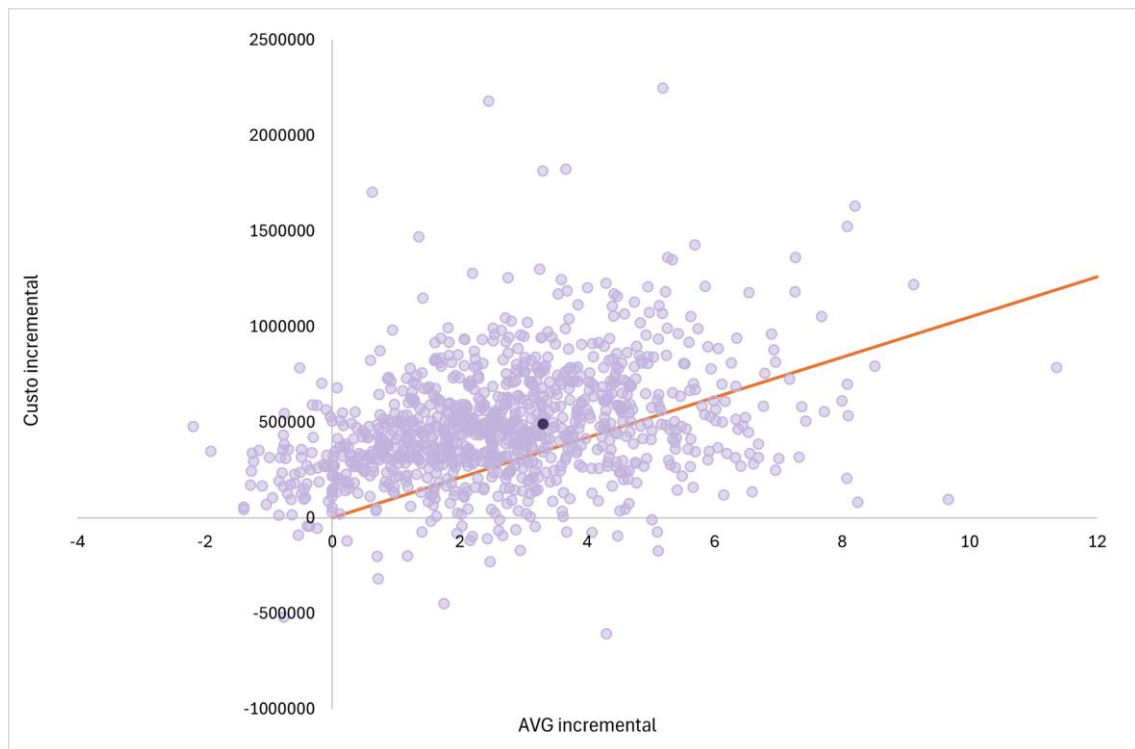


Figura 12. Gráfico de dispersão das simulações da análise de sensibilidade probabilística para custo-efetividade por AVG

Legenda: Ponto roxo em destaque representa o resultado do caso base. Linha laranja representa o limiar de custo-efetividade para doenças raras (três vezes o valor de referência de R\$35.000/AVG). AVG, ano de vida ganho.

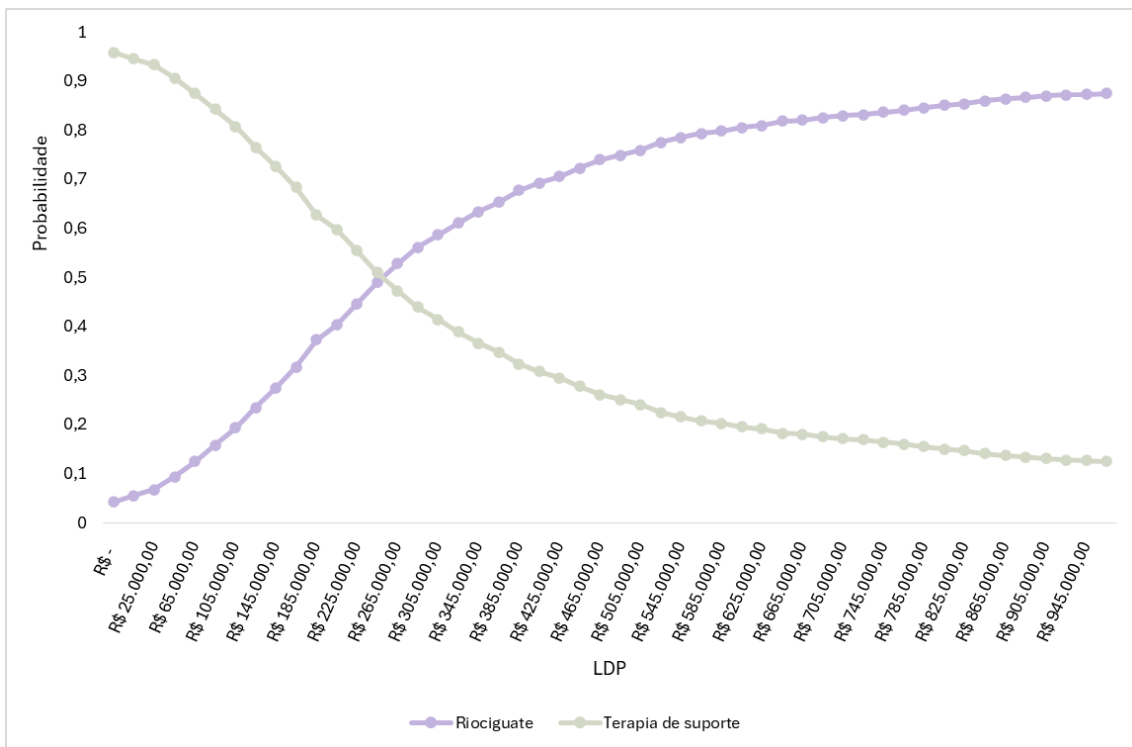


Figura 13. Curva de aceitabilidade de riociguate em comparação com terapia de suporte na análise de sensibilidade probabilística para custo-utilidade

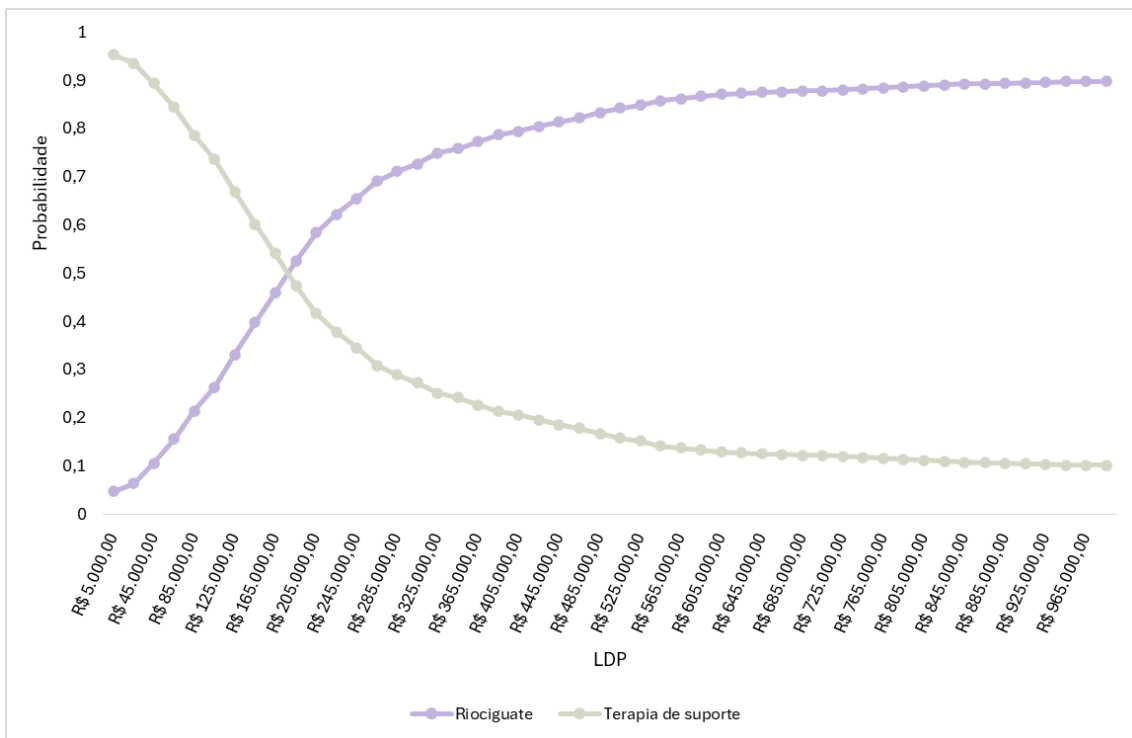


Figura 14. Curva de aceitabilidade de riociguate em comparação com terapia de suporte na análise de sensibilidade probabilística para custo-efetividade por AVG

Legenda: AVG, ano de vida ganho.

Os resultados apresentados sugerem que o riociguate se apresenta como uma tecnologia com **benefício incremental substancial**, com QALY incremental de 2,26 e AVG incremental de 3,31 no caso base e, por ser uma tecnologia de uso contínuo ao longo da vida, o benefício de aumento na sobrevida se reflete também em um aumento do custo cumulativo. Ainda que a custo-efetividade no caso base esteja acima do limiar brasileiro para doenças raras em ambos os desfechos, a análise de sensibilidade probabilística demonstra um predomínio claro de simulações no quadrante de maior efetividade e maior custo, com uma fração de aproximadamente 15% para QALY e 26% para AVG abaixo do limiar.

8.1.3. Análise de impacto orçamentário

A análise foi realizada com o objetivo de estimar o impacto orçamentário anual da incorporação do riociguato no SUS, considerando os cenários de (i) incorporação para pacientes com hipertensão residual após angioplastia pulmonar; (ii) incorporação para pacientes inelegíveis ao tratamento mecânico e candidatos apenas ao tratamento farmacológico. Reitera-se que não foi considerada a população de pacientes com doença residual após tromboendarectomia, por estes não terem apresentado melhora na sobrevida no último estudo observacional publicado em 2025 que avaliou dados de 1.009 pacientes com HPTEC, sendo 604 submetidos à tromboendarectomia. (24)

8.1.3.1 Metodologia para o impacto orçamentário

Partindo da população adulta brasileira (maiores de 18 anos) de 2025, estimada pelo censo em 172.895.884, e considerando 77% da população exclusivamente dependente do SUS, 133.129.831 indivíduos, foram aplicadas as incidências esperadas de hipertensão pulmonar de 0,1% (42,43), de doença residual e possíveis estratégias (mecânicas ou não) para se estimar a população candidata ao uso da medicação. A partir dela, considerou-se um cenário no primeiro ano de 35% de alcance de pacientes e, de 2 a 5 anos, um crescimento de 5% ao ano na taxa de acesso à tecnologia, tendo em vista o número limitado de Centros de Referência para tratamento da HPTEC disponíveis no SUS e a necessidade de educação médica e assistencial para a disseminação da tecnologia. Em função da incidência (novos casos) e assumindo uma abordagem conservadora, não foram retirados os óbitos e a descontinuidade de 15% no uso da medicação anuais previstos no modelo de custo-efetividade. As **Tabelas 11 e 12** apresentam as estimativas de população-alvo ao longo dos primeiros cinco anos.

Tabela 11 - População estimada de pacientes com HPTEC no SUS

Variáveis	Valores
População Brasileira acima de 18 anos em 2025 (Censo)	172.895.884
População exclusivamente SUS	133.129.831
Incidência embolia pulmonar (1, 2)	0,10%
Estimativa de população	133.129,83
% sobrevida da embolia pulmonar	80%
Casos vivos de embolia pulmonar	106.503,86
Incidência de HPTEC (3)	3,20%
Casos estimados	3.408

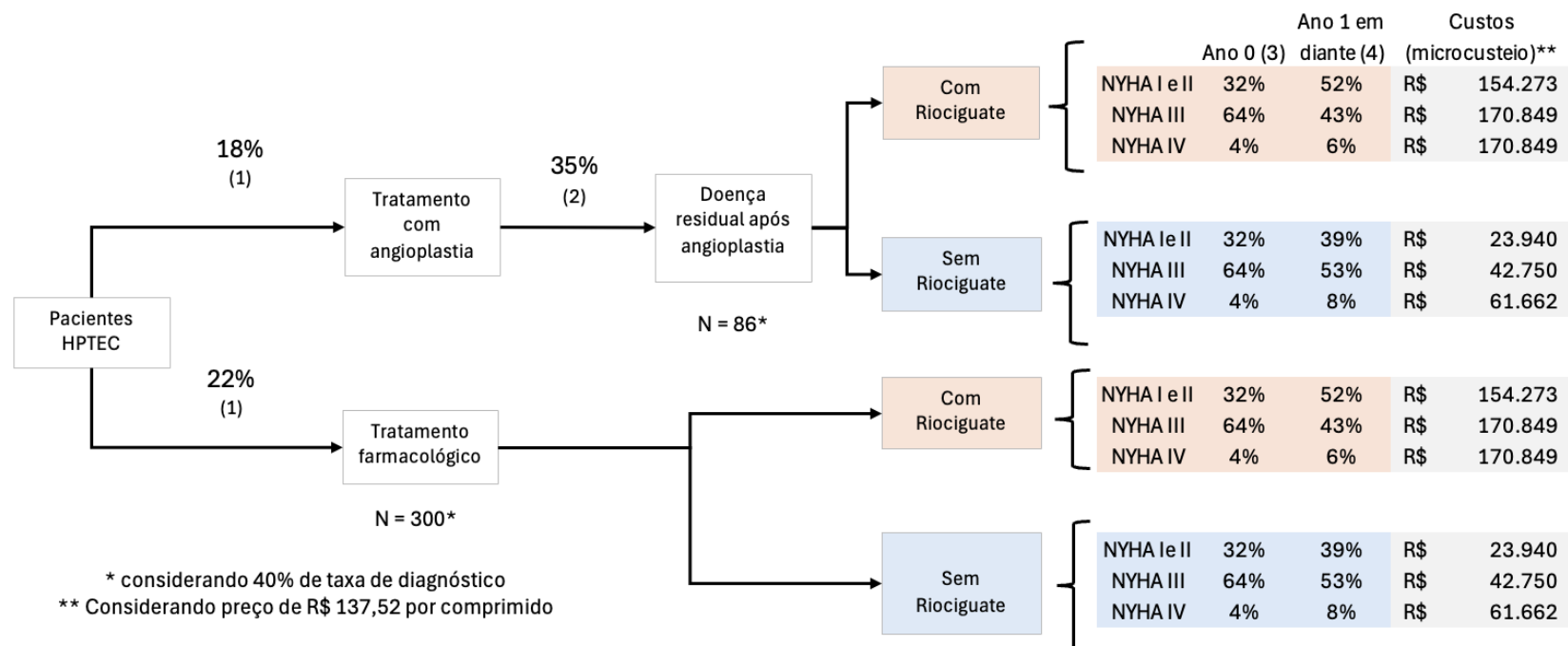
Referências: Barp et al, 2023 (59); Kahn et al, 2022 (60); Ende-Verhaar, 2017 (61).

Tabela 12 - População estimada de pacientes HPTEC por grupo e considerando diferentes estimativas de acesso da população-alvo ao longo do tempo.

Ano	2026	2027	2028	2029	2030
Estimativa de pacientes que terão acesso à tecnologia (taxa de difusão)	35%	40%	45%	50%	55%
Total estimado de pacientes submetidos à angioplastia (18%) (4)	215	245	276	307	337
Total estimado de pacientes não elegíveis a tratamento mecânico (22%) (4)	262	300	337	375	412
Total estimado de pacientes submetidos à angioplastia com doença residual (35%) (5)	75	86	97	107	118
Total estimado de candidatos a tratamento medicamentoso	338	386	434	482	530

A estimativa orçamentária foi então calculada considerando as classes funcionais (NYHA) basais dos pacientes e respectivas estimativas de melhora ou piora da classe funcional com ou sem o uso do riociguat do CHEST-1 (16) ao longo das primeiras 16 semanas e mantendo-se estáveis ao longo dos demais períodos. Os dados de custos utilizados seguiram os encontrados no estudo de microcusteio apresentado para cada classe funcional e grupo (em uso ou não do riociguat), sendo apenas atualizados os valores de preço do riociguat de acordo com a proposta deste Dossiê, de R\$ 137,52 por comprimido como preço alvo, descritos na **Tabela 8**.

A **Figura 15** apresenta a árvore de distribuição dos pacientes estimada em cada grupo, e a respectiva distribuição de NYHA antes e depois da intervenção, além dos dados de custos por NYHA a partir da análise de microcusteio. Para as classes NYHA I e II, utilizou-se a média de custos de cada grupo para essas duas classes e, como não houve registro de pacientes com NYHA IV em uso do riociguat, assumiu-se um custo equivalente aos pacientes com NYHA III do mesmo grupo.



1 - Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, Jenkins DP, Kiely DG, Kim NH, Madani MM, Matsubara H, Nakayama K, Ogawa A, Ota-Arakaki JS, Quarck R, Sadushi-Kolici R, Simonneau G, Wiedenroth CB, Yildizeli B, Mayer E, Lang IM. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. Circulation. 2024 Oct 22;150(17):1354-1365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39286890; PMCID: PMC11562489.

2 - Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jaïs X, Jevnikar M, Madani MM, Matsubara H, Palazzini M, Wiedenroth CB, Simonneau G, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary disease. Eur Respir J. 2024 Oct 31;64(4):2401294. doi: 10.1183/13993003.01294-2024. PMID: 39209473; PMCID: PMC11525345.

3 - Delcroix M, Lang IM, D'Armini AM, et al. Long-term effects of medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ Open Res 2025; in press (<https://doi.org/10.1183/23120541.00769-2025>).

4 - Simonneau G., D'Armini, A.M., Ghofrani, H.A., Grimminger, F., Hoeper, M.M., Jansa, P., Kim, N.H., Wang, C., Wilkins, M.R., Fritsch, A. and Davie, N., 2015. Riociguat for the

Figura 15 - Árvore de estimativa de distribuição de pacientes por grupo, taxa de sobrevida e custo

8.1.3.2 Resultados do impacto orçamentário

A **Tabela 13** apresenta as estimativas para os grupos: (i) doença residual após angioplastia; e (ii) tratamento farmacológico, que resultam em um impacto orçamentário de 9 milhões e 33 milhões de reais, respectivamente, no primeiro ano, e alcançam 14.8 e 51 milhões de reais, respectivamente no ano 5.

Tabela 13 - Estimativa de impacto orçamentário

Período	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Custo estimado ao ano paciente BPA em uso riociguat NYHA I e II	R\$ 5.972.955	R\$6.826.234	R\$ 7.679.514	R\$8.532.793	R\$ 9.386.072	R\$ 38.397.568
Custo estimado ao ano paciente BPA em uso riociguat NYHA III	R\$ 5.469.482	R\$6.250.836	R\$ 7.032.191	R\$ 7.813.546	R\$ 8.594.900	R\$ 35.160.955
Custo estimado ao ano paciente BPA em uso riociguat NYHA IV	R\$ 754.943	R\$862.792	R\$ 970.640	R\$ 1.078.489	R\$1.186.338	R\$ 4.853.202
Custo estimado ao ano paciente BPA em medicação off label NYHA I e II	R\$ 708.116	R\$ 809.275	R\$910.434	R\$1.011.594	R\$1.112.753	R\$4.552.172
Custo estimado ao ano paciente BPA em medicação off label NYHA III	R\$ 1.694.972	R\$1.937.111	R\$ 2.179.250	R\$2.421.389	R\$2.663.528	R\$ 10.896.249
Custo estimado ao ano paciente BPA em medicação off label NYHA IV	R\$ 365.148	R\$ 417.312	R\$ 469.476	R\$ 521.640	R\$ 573.804	R\$ 2.347.380
AIO doença residual BPA	R\$ 9.429.144	R\$ 10.776.164	R\$ 12.123.185	R\$ 13.470.205	R\$ 14.817.226	R\$ 60.615.924
Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em uso riociguat NYHA I e II	R\$ 20.857.938	R\$23.837.644	R\$26.817.349	R\$29.797.055	R\$32.776.760	R\$134.086.746
Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em uso riociguat NYHA III	R\$19.099.778	R\$21.828.318	R\$24.556.857	R\$27.285.397	R\$ 30.013.937	R\$122.784.286

Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em uso riociguat NYHA IV	R\$ 2.636.307	R\$ 3.012.923	R\$3.389.538	R\$3.766.153	R\$ 4.142.769	R\$ 16.947.690
Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em medicação off label NYHA I e II	R\$ 2.472.785	R\$ 2.826.040	R\$ 3.179.295	R\$3.532.550	R\$ 3.885.805	R\$ 15.896.475
Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em medicação off label NYHA III	R\$ 5.918.950	R\$ 6.764.514	R\$7.610.079	R\$ 8.455.643	R\$ 9.301.207	R\$ 38.050.393
Custo estimado ao ano pacientes farmacológicos em medicação off label NYHA IV	R\$ 1.275.120	R\$1.457.280	R\$ 1.639.440	R\$ 1.821.600	R\$ 2.003.760	R\$8.197.199
AIO Pacientes farmacológicos	R\$ 32.927.168	R\$ 37.631.050	R\$ 42.334.931	R\$ 47.038.812	R\$ 51.742.693	R\$ 211.674.655
AIO Total	R\$ 42.356.312	R\$ 48.407.214	R\$ 54.458.116	R\$ 60.509.017	R\$ 66.559.919	R\$ 272.290.578

A partir do primeiro ano até o final do quinto ano, o impacto orçamentário estimado com o preço alvo é de R\$ 272.290.578, sendo R\$ 211.674.655 resultantes do consumo de até 412 pacientes no quinto ano que usam apenas o riociguat, e R\$ 60.615.924 dos até 118 pacientes que fizeram BPA e possuem doença residual e estão em uso do riociguat. A **Figura 13** demonstra a informação.

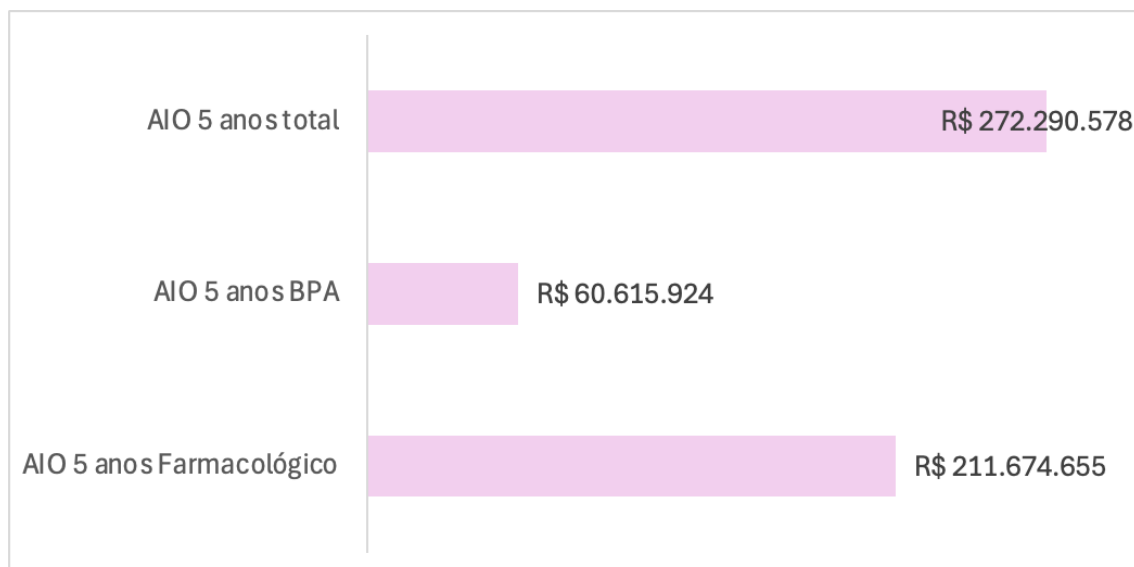


Figura 16 - Estimativa do impacto orçamentário ao final dos primeiros cinco anos considerando o incremento anual de 5% na taxa de diagnóstico.

Ao ser sensibilizada a informação do impacto orçamentário ao final dos primeiros cinco anos, em função do preço do Riociguate variando entre R\$ 110 e R\$ 150, as estimativas ficam entre:

- 165 milhões e 232 milhões para os 412 pacientes em uso apenas da terapia farmacológica; e
- 47 e 66 milhões para os 118 pacientes que foram submetidos a BPA previamente;
- de modo que a amplitude da estimativa de impacto orçamentário total fica entre 213 e 299 milhões para o intervalo de variações de preço considerado. A **Figura 17** apresenta a tendência observada.

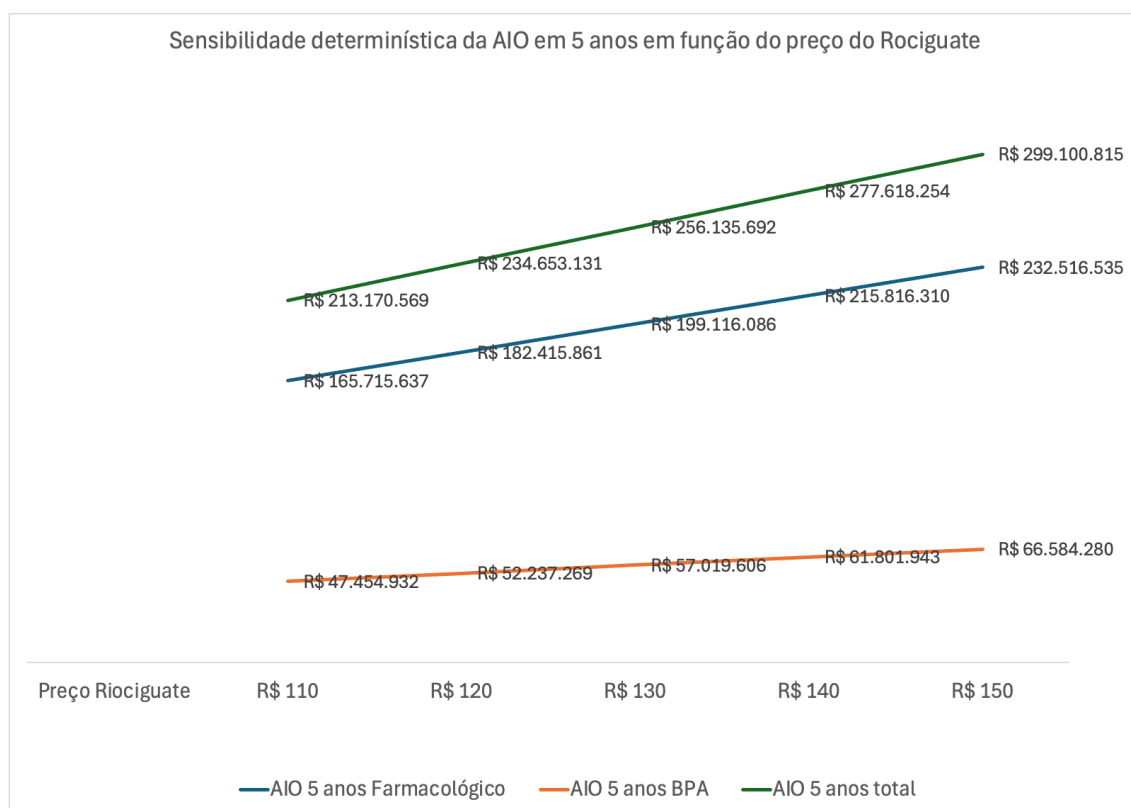


Figura 17 - Análise de sensibilidade da estimativa de impacto orçamentário ao final de cinco anos em função do preço do Riociguate.

Se considerado a estimativa total (farmacológico e BPA), aos preços de R\$ 110,00 e R\$ 150,00, o impacto orçamentário equivale a um investimento incremental de R\$ 1,6 e R\$

2,25, respectivamente, ao longo de cinco anos por indivíduo brasileiro exclusivamente usuário do SUS e R\$ 2.001 e R\$ 2,808 por paciente vivo diagnosticado com embolia pulmonar (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Estimativa de investimento por indivíduo SUS ou portador da doença, para os diferentes cenários de preço.

Preço	Estimativa de Impacto orçamentário total em cinco anos /população SUS	Estimativa de Impacto orçamentário total em cinco anos /pacientes vivos com embolia pulmonar
R\$ 110	R\$ 1,60	R\$ 2.001,53
R\$ 120	R\$ 1,76	R\$ 2.203,24
R\$ 130	R\$ 1,92	R\$ 2.404,94
R\$ 140	R\$ 2,09	R\$ 2.606,65
R\$ 150	R\$ 2,25	R\$ 2.808,36

Retoma-se que, como apresentado junto ao estudo de microcusteio, apenas no ano de 2022, o registro de compra de comprimidos de riociguat por secretarias de saúde de apenas cinco estados do Brasil contabilizou um impacto de 51 milhões de reais.

9. Recomendações de agências internacionais de ATS

O riociguat já foi incorporado como terapia HPTEC por diversas agências regulatórias internacionais. Nos Estados Unidos, o riociguat foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em outubro de 2013 para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou com hipertensão pulmonar persistente/recorrente após endarterectomia pulmonar, bem como para hipertensão arterial pulmonar. (61)

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

seja prescrito por um clínico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença. (3)

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou o riociguate para o tratamento de pacientes adultos com classes funcionais II e III, definidas pela OMS, com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, com restrição de uso para pacientes nos quais um inibidor de PDE5 seja inadequado, não tolerado ou ineficaz. A prescrição é restrita a especialistas na Unidade Vascular Pulmonar Escocesa (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*). O riociguate também é indicado para uso na hipertensão arterial pulmonar. (64)

A Agência Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, recomenda o riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente subsequente à tromboendarterectomia pulmonar.(65) A *Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé* (ANAES), da França, recomenda o uso hospitalar do riociguate para o tratamento de pacientes com HPTEC de classe funcional II e III inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico.(66) A Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, do México, recomenda o uso de riociguate para pacientes com HPTEC inoperável ou recorrente/persistente após tratamento cirúrgico. (67)

10.Implementação e viabilidade

O processo de implementação de novas tecnologias de saúde com enfoque em atender à necessidade de pacientes com condições de saúde específicas e raras, como a HPTEC, requer investimento contínuo na educação e estruturação de capacidade de entrega dos serviços de saúde para acompanhar o uso seguro e eficaz da tecnologia. Por isso, a proponente apresenta um plano geral para contribuir para a disseminação em todo o país da adoção da nova tecnologia.

Sua primeira estratégia se concentra em construir um Programa Nacional de Implementação do riociguate para HPTEC no SUS no horizonte de 2026 a 2030 com objetivo de implementar de forma progressiva e sustentável o acesso ao riociguate para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou

persistente após PEA ou BPA, garantindo equidade de acesso, segurança clínica e monitoramento de resultados em saúde.

O programa em linhas gerais está projetado em 3 fases de implementação:

- Fase 1: Ano 1 – Definição dos PCDTs, credenciamento de centros de referência e capacitação de equipes, com seleção de tratamento para os casos mais graves; Criação de registro nacional de HPTEC e inclusão de medicação do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. Cobertura inicial prevista de 35%, ou 338 pacientes.
- Fase 2 - Anos 2-3 ampliar o diagnóstico e expandir centros habilitados, colaborar com a capacitação em serviços para BPA, implementação de teleconsultoria e auditoria anual dos casos com resposta clínica. Expandir a cobertura para até 40%, ou 386 pacientes.
- Fase 3: Anos 4-5 Cobertura integral dos casos elegíveis, monitoramento continuado da efetividade nacional e por estado, avaliação de desfechos em vida real.

Além do programa de implementação, a proponente sugere que possam ser avaliados modelos de compartilhamento de risco para a introdução da tecnologia no mercado brasileiro. O formato de fluxo financeiro e controle do modelo, poderão ser avaliados e acordados entre a proponente e o Ministério da Saúde na continuidade do processo de avaliação.

11. Curva de aprendizado

O riociguate, em si, é uma medicação oral simples de administrar. Mas a capacitação do sistema no sentido organizacional e assistencial é fundamental para o uso adequado da medicação. O processo de diagnóstico, titulação, monitoramento e seleção adequada dos pacientes com HPTEC é fundamental para o uso racional das tecnologias. Em experiências internacionais e em centros brasileiros que já utilizam a droga, essa curva é curta, estando já presente em vários centros de referência no Brasil. Entre os pontos de aprendizado requeridos para o estabelecimento do uso seguro e eficaz da tecnologia, cabe destacar: diagnóstico de HPTEC, seleção de candidatos (operável vs. inoperável vs. pós-BPA), titulação e ajuste de dose do riociguate, monitoramento de segurança, seguimento funcional padronizado e organização do fluxo assistencial. Evidências internacionais de registros europeus mostram que a consolidação de Centros de

Referência permitiu reduzir o tempo médio para o diagnóstico de 18 meses para 6-8 meses em média, além de uma melhor titulação do fármaco. Por isso, acompanha o processo de incorporação um compromisso da proponente em colaborar com a formação médica e identificação de centros de referência regionais que possam concentrar pacientes HPTEC e proporcionar um acesso com qualidade e contemplar todos os serviços de apoio de que os pacientes possam necessitar.

12.Aceitabilidade

O riociguat é uma medicação de administração oral, com esquema posológico padronizado e titulação previsível, o que facilita a aceitabilidade pelos pacientes. A via oral elimina a necessidade de infusões ou hospitalizações frequentes, reduzindo barreiras de acesso e impacto na rotina diária.

Do ponto de vista dos pacientes, os estudos clínicos demonstraram melhora significativa da capacidade funcional e da qualidade de vida, o que contribui para elevada adesão ao tratamento, considerando que não existe outra terapia eficaz para esses cenários. A taxa de descontinuação por eventos adversos observada nos estudos CHEST foi inferior a 10%, indicando boa tolerabilidade.

Para os profissionais de saúde, a prescrição e o acompanhamento do riociguat requerem apenas monitoramento clínico e pressórico nas primeiras semanas, não demandando infraestrutura tecnológica adicional além da já existente em serviços especializados de hipertensão pulmonar. A curva de aprendizado é predominantemente organizacional, relacionada à estruturação do diagnóstico e seguimento da HPTEC, com estabilização esperada após o primeiro ano de implementação dos centros de referência.

Sob a perspectiva do sistema de saúde, a tecnologia é compatível com o modelo atual de fornecimento de medicamentos de alto custo por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. A logística de aquisição, armazenamento e dispensação é similar à de outros medicamentos orais já incorporados, não exigindo investimentos estruturais relevantes.

As principais barreiras potenciais referem-se ao subdiagnóstico da HPTEC e à necessidade de organização de fluxos assistenciais especializados. Essas barreiras podem ser mitigadas por meio da atualização da sessão de tratamento da HPTEC no recentemente publicado Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT), credenciamento progressivo de centros de referência e implementação de registro nacional de casos.

Dessa forma, considera-se que o riociguat apresenta uma boa aceitabilidade por pacientes, profissionais e gestores, com barreiras operacionais passíveis de mitigação mediante estratégia de implementação escalonada.

13.Considerações finais

Nas últimas décadas, o tratamento da hipertensão pulmonar vem evoluindo com diversas pesquisas, novos fármacos e melhores perspectivas para os pacientes. No Brasil, a recente atualização do PCDT da doença mostrou que o Ministério da Saúde está ciente da condição e preocupado em ofertar o tratamento adequado aos pacientes, principalmente no grupo I - hipertensão arterial pulmonar (HAP) - o qual hoje conta com 5 opções farmacológica importantes para beneficiar a vida dos doentes.

No entanto, a HPTEC, subtipo de HP classificada no grupo IV, é uma condição clínica rara que segue enfrentando uma lacuna terapêutica, dada a inexistência de terapia farmacológica específica disponível no SUS. O riociguat é o único tratamento medicamentoso com indicação para HPTEC aprovada pela ANVISA desde 2016, entretanto, ele ainda não foi incorporado pela CONITEC, apesar de sua eficácia e segurança estarem comprovadas na literatura, o medicamento ser disponibilizado por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde ao redor do mundo, e a população, a comunidade médico-científica, os Estados e secretarias de saúde defenderem e/ou solicitarem sua disponibilização no SUS. O riociguat foi citado diversas vezes para inclusão no PCDT de HP, conforme quadro de contribuições recebidas via consulta pública constante no documento oficial do Ministério da Saúde,

e as sugestões não foram acatadas exatamente com a justificativa de o mesmo não estar incorporado no sistema público.

Neste contexto, a Bayer considerou todas as críticas apontadas nos processos anteriores de solicitação de incorporação do riociguat e buscou desenvolver uma nova proposta que aprofundasse a fundamentação científica, incorporasse novos dados e evidências, e esclarecesse as principais dúvidas levantadas pela Comissão, a fim de oportunizar o acesso ao tratamento aos pacientes com HPTEC que hoje enfrentam um vazio assistencial no tratamento da doença.

Assim, a atual submissão propõe a indicação do riociguat para pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não operáveis e/ou pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de BPA. Além de uma nova abordagem para delimitação da população-alvo, a presente proposição apresenta como diferencial metodológico evidências de novos estudos e subanálises dos ensaios clínicos randomizados, além do uso de dados de vida real de registros clínicos nacionais para subsidiar os dados de entrada após anos de uso da medicação nos cenários internacional e nacional.

Dessa forma, acreditamos que essa proposta de incorporação possa beneficiar tanto os pacientes quanto o sistema de saúde, levando em consideração a eficácia de riociguat, seu perfil de eventos adversos favorável, facilidade de administração, otimização de consumo de recursos com tecnologia específica para a doença, além de proporcionar o correto cuidado e manejo dos pacientes com HPTEC no Brasil, extinguindo a lacuna terapêutica existente.

Referências:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf.
2. KOVACS, G.; BARTOLOME, S.; DENTON, C. P. *et al.* Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 64, n. 4, p. 2401324, 2024.
3. MUKHERJEE, M.; RUDSKI, L. G.; ADDETIA, K. *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults and special considerations in pulmonary hypertension: recommendations from the American Society of Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 38, n. 3, p. 141–186, 2025.
4. MOCUMBI, A.; HUMBERT, M.; SAXENA, A. *et al.* Pulmonary hypertension. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 10, n. 1, p. 1, 2024.
5. JAĚS, X.; TAPSON, V.; FERNANDES, T. M. *et al.* Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 44, n. 7S, p. S1–S7, 2025.
6. CERRONE, E.; HAMEED, A. G.; KIELY, D. G. *et al.* Do hemodynamic definitions of chronic thromboembolic pulmonary hypertension distinguish between distinct phenotypes of chronic thromboembolic pulmonary disease? **Annals of the American Thoracic Society**, v. 22, n. 3, p. 331–338, 2025.
7. YANG, J.; MADANI, M. M.; MAHMUD, E.; KIM, N. H. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Chest**, v. 164, n. 2, p. 490–502, 2023.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: hipertensão pulmonar**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20221213_pcdt_hipertensao_pulmonar_c_p_95.pdf.

9. RIBAS SOLA, J.; SÁNCHEZ-CORRAL MENA, M. Á.; RIERA-MESTRE, A. Update in the management of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. **Medicina Clínica**, v. 162, n. 3, p. 126–133, 2024.
10. LANG, I.; BRENOT, P.; BOUVAIST, H. *et al.* Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international multicenter prospective registry. **Journal of the American College of Cardiology (JACC)**, v. 85, n. 23, p. 2270–2284, jun. 2025.
11. BAYER. **Adempas® (riociguate): bula do paciente**. São Paulo: Bayer, 2022. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/adempas/bula>.
12. MINAS GERAIS (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. Coordenação de Farmácia e Terapêutica. **Parecer de análise de impacto orçamentário**. Parecer nº 25/SES/SUBASS-CFT/2025. Processo nº 1320.01.0091046/2022-24. Belo Horizonte: SES-MG, 2025. Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/wp-content/uploads/2025/09/Parecer_25-2025-Riociguatee_Analise_Impacto_Orcamentario.pdf.
13. DELCROIX, M.; PEPKE-ZABA, J.; D'ARMINI, A. M. *et al.* Worldwide CTEPH registry: long-term outcomes with pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, and medical therapy. **Circulation**, v. 150, n. 17, p. 1354–1365, 22 out. 2024.
14. KIM, N. H.; D'ARMINI, A. M.; DELCROIX, M. *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary disease. **European Respiratory Journal**, v. 64, n. 4, p. 2401294, 31 out. 2024.
15. JAÏS, X.; BRENOT, P.; BOUVAIST, H. *et al.* Balloon pulmonary angioplasty versus riociguate for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 10, p. 961–971, out. 2022.
16. GHOF RANI, H. A.; D'ARMINI, A. M.; GRIMMINGER, F. *et al.* Riociguate for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 4, p. 319–329, 2013.
17. SIMONNEAU, G.; D'ARMINI, A. M.; GHOF RANI, H. A. *et al.* Riociguate for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term

- extension study (CHEST-2). **European Respiratory Journal**, v. 45, n. 5, p. 1293–1302, 2015.
18. KIM, N. H.; D'ARMINI, A. M.; GRIMMINGER, F. *et al.* Haemodynamic effects of riociguat in inoperable/recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Heart**, v. 103, n. 8, p. 599–606, 2017.
 19. YING, M.; SONG, J.; GU, S.; ZHAO, R.; LI, M. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 22, e26211, 2021.
 20. REICHENBERGER, F.; VOSWINCKEL, R.; ENKE, B.; RUTSCH, M.; EL FECHTALI, E.; SCHMEHL, T. *et al.* Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 30, p. 922–927, 2007.
 21. JAIS, X.; D'ARMINI, A. M.; JANSÁ, P.; TORBICKI, A.; DELCROIX, M.; GHOFRAANI, H. A. *et al.* Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, p. 2127–2134, 2008.
 22. GHOFRAANI, H. A.; SIMONNEAU, G.; D'ARMINI, A. M.; FEDULLO, P.; HOWARD, L. S.; JAIS, X. *et al.* Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, p. 785–794, 2017.
 23. SADUSHI-KOLICI, R.; JANSÁ, P.; KOPEC, G.; TORBICKI, A.; SKORO-SAJER, N.; CAMPEAN, I. A. *et al.* Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Chest**, v. 149, n. 2, p. 353–361, 2016.
 24. DELCROIX, M.; LANG, I. M.; D'ARMINI, A. M. *et al.* Long-term effects of medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **ERJ Open Research**, 2025. In press.

25. BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC. **Relatório de recomendação nº 708**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_708_riociguattee_hptec_inoperavel_persistente_recorrente.pdf.
26. D'ARMINI, A. M.; GHOF RANI, H. A.; KIM, N. H. *et al.* Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 34, n. 3, p. 348–355, 2015.
27. PRESTON, I.; AL-NAAMANI, N.; TORBICKI, A. *et al.* Effect of riociguat on pulmonary arterial compliance (PAC) in patients with CTEPH in the CHEST-1 study. **European Respiratory Journal**, v. 46, [s. p.], 2015.
28. WANG, C.; JING, Z. C.; HUANG, Y. G. *et al.* Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension: Chinese subgroup analyses and comparison. **Heart Asia**, v. 8, n. 1, p. 74–82, 2016.
29. SIMONNEAU, G.; D'ARMINI, A. M.; GHOF RANI, H. A. *et al.* Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomized, long-term extension trial. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 5, p. 372–380, 2016.
30. MINAI, O. A.; BONNER, N.; MATHAI, S. C. *et al.* Assessment of patient-reported health status in chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension patients treated with riociguat: 2-year results from the CHEST-2 extension study. **Value in Health**, v. 18, n. 7, p. A398–A399, 2015.
31. MCLAUGHLIN, V. V.; JANSÁ, P.; NIELSEN-KUDSK, J. E. *et al.* Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an early access study. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 17, n. 1, p. 216, 2017.
32. YAMAMOTO, K.; TANABE, N.; SUDA, R. *et al.* Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. **Respiratory Investigation**, v. 55, n. 4, p. 270–275, 2017.
33. DAROCHA, S.; BANASZKIEWICZ, M.; PIETRASIK, A. *et al.* Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and

- pulmonary hemodynamics. **International Journal of Cardiology**, v. 269, p. 283–288, 2018.
34. GHOFrani, H.-A.; GALL, H.; GRÜNIG, E. *et al.* Safety of riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: final data cut from the EXPERT registry. **American Thoracic Society**, 2019.
 35. SIMONNEAU, G.; DELCROIX, M.; PEPKE-ZABA, J. *et al.* Safety of riociguat in patients with inoperable CTEPH and persistent/recurrent CTEPH: data from the EXPERT registry. **American Thoracic Society**, 2020.
 36. TANABE, N.; OGO, T.; HATANO, M. *et al.* Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. **Pulmonary Circulation**, v. 10, n. 3, p. 2045894020938986, 2020.
 37. JANSÁ, P.; AMBROZ, D.; KUCHAR, J. *et al.* The impact of riociguat on clinical parameters and quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a retrospective clinical registry. **Biomedical Papers**, 2020.
 38. AOKI, T.; SUGIMURA, K.; TERUI, Y. *et al.* Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty: a randomized controlled study. **International Journal of Cardiology Heart & Vasculture**, v. 29, p. 100579, 2020.
 39. GHOFrani, H. A.; GOMEZ SANCHEZ, M. A.; HUMBERT, M. *et al.* Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: final safety data from the EXPERT registry. **Respiratory Medicine**, v. 178, p. 106220, 2021.
 40. KAWAKAMI, T.; MATSUBARA, H.; SHINKE, T. *et al.* Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 10, n. 10, p. 949–960, 2022.
 41. BENZA, R. L.; FARBER, H. W.; FROST, A. E. *et al.* Application of the REVEAL risk score calculator 2.0 in the CHEST study. **Respiratory Medicine**, v. 195, p. 106783, 2022.

42. WIEDENROTH, C. B.; ROLF, A.; STEINHAUS, K. *et al.* Riociguate and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 42, n. 1, p. 134–139, 2023.
43. HUANG, Y. S.; CHEN, Z. W.; LEE, W. J. *et al.* Treatment response evaluation by computed tomography pulmonary vasculature analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Korean Journal of Radiology**, v. 24, n. 4, p. 349–361, 2023.
44. SHIMOKAWAHARA, H.; NISHIZAKI, M.; INAMI, T. *et al.* Effect of riociguate on exercise following balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan (THERAPY-HYBRID-BPA): a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 4 trial. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 13, n. 9, p. 789–799, 2025.
45. HELD, M.; PAUSCH, C.; HUSCHER, D. Survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with riociguate versus other medications: a COMPERA analysis. **ERJ Open Research**, p. 00230-2025, 2025.
46. HUMBERT, M.; KOVACS, G.; HOEPER, M. M. *et al.*; ESC/ERS SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **European Heart Journal**, v. 43, n. 38, p. 3618–3731, 2022.
47. STERNE, J. A. C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M. J. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, p. l4898, 2019.
48. STERNE, J. A. C.; HERNÁN, M. A.; REEVES, B. C. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, 2016.
49. BASU, A.; THOMAS, S. K.; CHAPMAN, R. H.; SPANGLER, J. HTA evidence in rare diseases: just rare or also special? **Pharmacoeconomics**, v. 43, n. 11, p. 1271–1279, 2025.
50. SCHNEIDER, N. B.; ROOS, E. C.; STAUB, A. L. P.; BEVILACQUA, I. P.; DE ALMEIDA, A. C.; DE CAMARGO MARTINS, T.; RAMOS, N. B.; LOZE, P.; SAUTE, J. A. M.; ETGES, A. P. B. D. S.; POLANCZYK, C. A. Estimated costs for Duchenne muscular

- dystrophy care in Brazil. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 18, n. 1, p. 159, 2023.
51. ETGES, A. P.; ZANOTTO, B.; SACCILOTTO, I.; FERRARI, R.; STAUB, A. L.; SAUTE, J.; MARCHESAN, T.; CARLOS, N.; POLANCZYK, C. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 2, p. 145–159, 2021.
52. DA SILVA ETGES, A. P. B.; SCHNEIDER, N. B.; ROOS, E. C.; MARCOLINO, M. A. Z.; OZELO, M. C.; NIKKUNI, M. M. T. H.; CARVALHO, L. E. M.; OLIVEIRA REBOUÇAS, T.; HERMIDA CERQUEIRA, M.; MATA, V.; POLANCZYK, C. A. Cost of hemophilia A in Brazil: a microcosting study. **Health Economics Review**, v. 14, n. 1, p. 62, 2024.
53. GOLDRAICH, L.; ETGES, A. P. B.; HASTENTEUFEL, L. C. *et al.* The cost of medical management in advanced heart failure: a Latin American perspective. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, 2025.
54. WOODS, B.; SIDERIS, E.; PALMER, S.; LATIMER, N.; SOARES, M. **NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review**. 2017. Disponível em: <http://www.nicedsu.org.uk>.
55. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. **Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves**. BMC Med Res Methodol. 2012;12:9.
56. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. **IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves**. BMC Med Res Methodol. 2021;21(1):111.
57. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tábuas completas de mortalidade para o Brasil – 2024**. Rio de Janeiro: IBGE, 2025. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3097/tcmb_2024.pdf.
58. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Diretrizes metodológicas: qualidade de vida em análises econômicas** [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. 45 p.

59. BARP, M.; CARNEIRO, V. S. M.; MALAQUIAS, S. G. *et al.* Temporal trend in venous thromboembolism hospitalization rates in Brazilian older adults, 2010–2020. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 55, n. 1, p. 156–165, 2023.
60. KAHN, S. R.; DE WIT, K. Pulmonary embolism. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 1, p. 45–57, 2022.
61. ENDE-VERHAAR, Y. M.; CANNEGIETER, S. C.; VONK NOORDEGRAAF, A. *et al.* Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 2, p. 1601792, 2017.
62. CONOLE, D.; SCOTT, L. J. Riociguat: first global approval. **Drugs**, v. 73, n. 17, p. 1967–1975, 2013.
63. MIELNICZUK, L. M.; SWISTON, J. R.; MEHTA, S. Riociguat: a novel therapeutic option for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 10, p. 1233–1240, 2014.
64. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. **Medicines advice: riociguat (Adempas)**. 2014. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/riociguat-adempas-fullsubmission-100114/>.
65. AUSTRALIAN GOVERNMENT. Department of Health. **The Pharmaceutical Benefits Scheme: recommendations made by the PBAC**. 2016. (Consulta em 31 out. 2018).
66. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. **Rapport d’activité – 2014: Transparency Committee – riociguat (Adempas)**. 2014. (Consulta em 31 out. 2018).
67. COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DEL CUADRO BÁSICO DE INSUMOS DEL SECTOR SALUD (México). **Quinta actualización de la edición 2016 del cuadro básico y catálogo de medicamentos**. 2017. (Consulta em 15 maio 2019).
68. Marc Humbert et al 2022. ESC/ERS Scientific Document Group , 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network

APÊNDICE A – Ajuste das curvas de sobrevida para todos os comparadores

Abaixo estão apresentados os resultados de ajuste e parâmetros para as curvas de sobrevida, estimados através da aplicação AjustAí (disponível em: <https://lefar.unb.br/ajustai/>).

1. Farmacológico – Riociguate

Figura suplementar 1. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguate

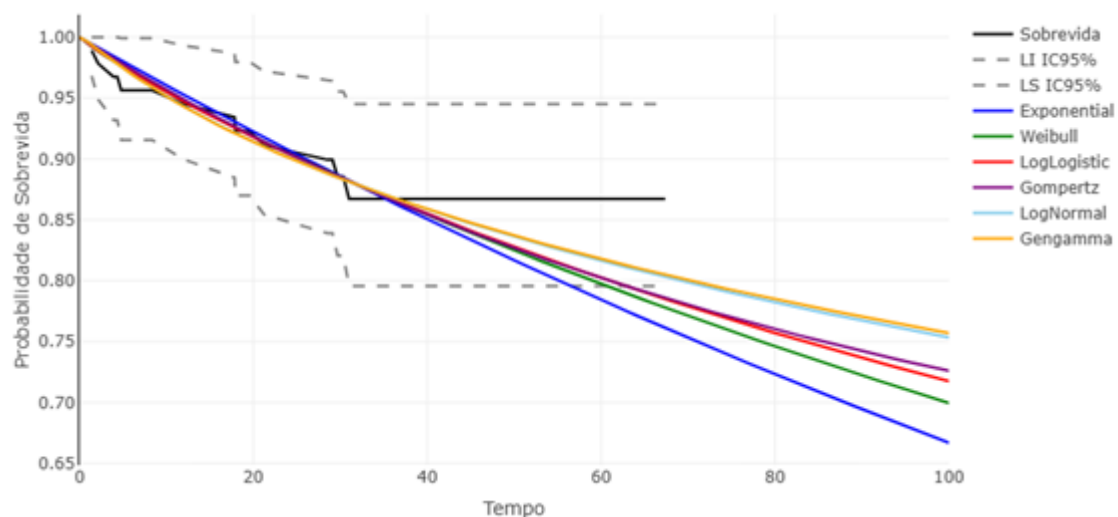


Tabela Suplementar 1. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguate

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,004049	0,001221	0,002242	0,007311
Lognormal	meanlog	6,223768	0,888497	4,482347	7,96519
Lognormal	sdlog	2,361377	0,604323	1,429968	3,899461
Loglogística	shape	0,920346	0,264779	0,523678	1,617476
Loglogística	scale	275,1938	200,374771	66,048009	1.146,61
Weibull	shape1	0,891995	0,259546	0,504297	1,577751
Weibull	scale1	0,005875	0,005537	0,000926	0,037262
Gompertz	shape2	-0,007582	0,028909	-0,064243	0,049079
Gompertz	rate1	0,004568	0,002466	0,001586	0,013162
Gama generalizada	mu	6,240302	0,965297	4,348354	8,132249
Gama generalizada	sigma	2,491357	3,728289	0,132624	46,800443
Gama generalizada	Q	-0,100695	2,880575	-5,746518	5,545127

Tabela Suplementar 2. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguat

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial*	145,2039	147,7257
Weibull	147,043	152,0866
Loglogística	147,0614	152,105
Gompertz	147,1335	152,1771
Gama generalizada	146,9541	151,9977
Gama generalizada	148,9529	156,5182

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC/BIC, utilizada para projeção no modelo.

2. Farmacológico – Terapia de suporte

Figura suplementar 2. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos

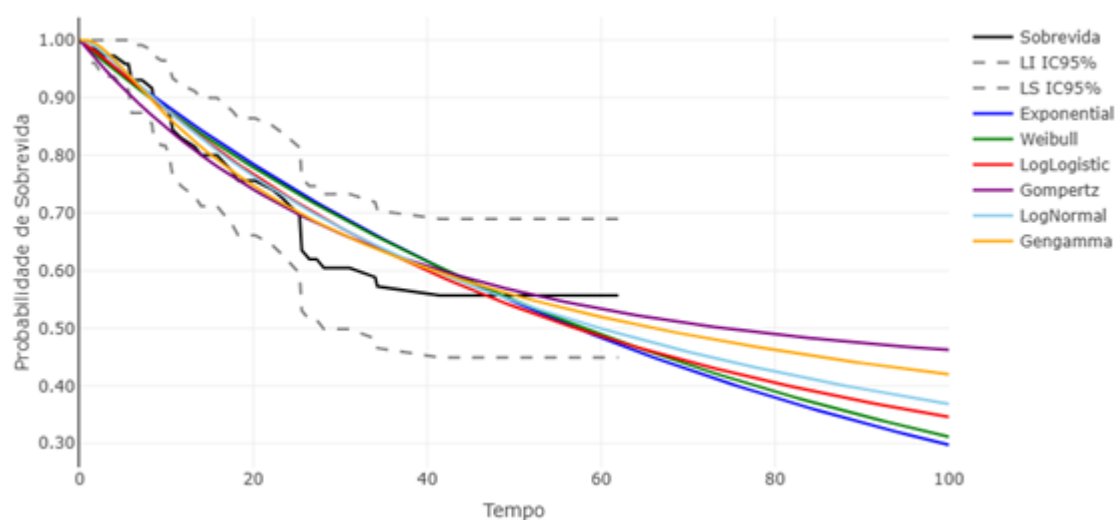


Tabela Suplementar 3. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,012116	0,002212	0,008471	0,017328
Lognormal	meanlog	4,092067	0,246527	3,608883	4,575251
Lognormal	sdlog	1,527547	0,221231	1,15005	2,028954
Loglogística	shape	1,135129	0,179305	0,832893	1,547038
Loglogística	scale	57,078878	12,92303	36,623332	88,959636
Weibull	shape1	0,957476	0,157039	0,694255	1,320494
Weibull	scale1	0,01418	0,008624	0,004305	0,046706
Gompertz	shape2	-0,020804	0,013132	-0,046543	0,004935

Gompertz	rate1	0,018338	0,005436	0,010258	0,032784
Gama generalizada	mu	3,616479	0,55227	2,534049	4,698909
Gama generalizada	sigma	1,769192	0,267181	1,315914	2,378605
Gama generalizada	Q	-0,899903	0,819515	-2,506124	0,706317

Tabela Suplementar 4. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial	326,7947	329,0988
Weibull	328,7233	333,3315
Loglogística	326,3727	330,9808
Gompertz	326,1212	330,7293
Lognormal*	324,6272	329,2353
Gengamma	325,4741	332,3863

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

3. BPA – Riociguate

Figura suplementar 3. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA com riociguate

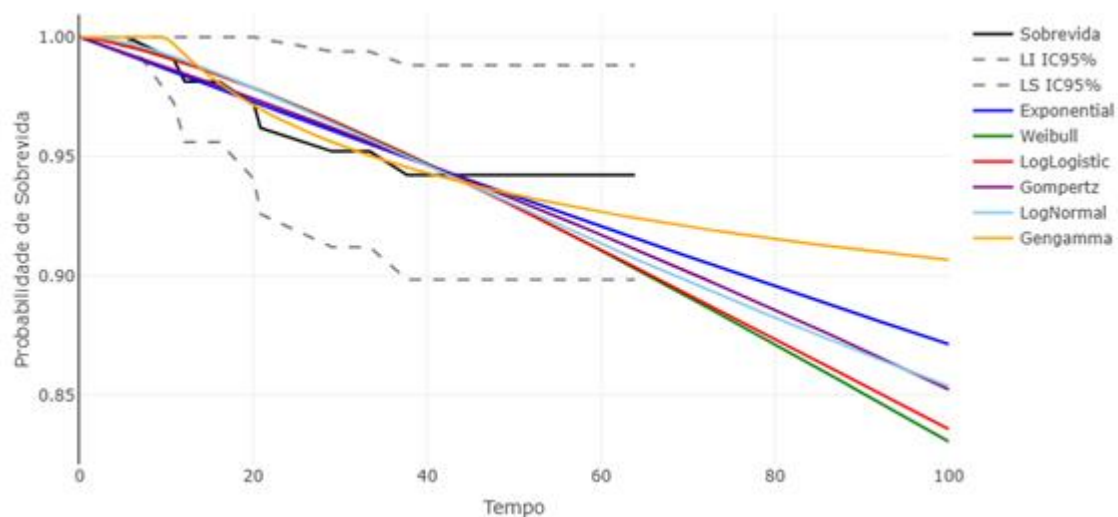


Tabela Suplementar 5. Parâmetros das curvas de sobrevivência ajustadas para o grupo BPA com riociguato

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,004049	0,001221	0,002242	0,007311
Lognormal	meanlog	6,223768	0,888497	4,482347	7,96519
Lognormal	sdlog	2,361377	0,604323	1,429968	3,899461
Loglogística	shape	0,920346	0,264779	0,523678	1,617476
Loglogística	scale	275,1938	200,374771	66,048009	1.146,61
Weibull	shape1	0,891995	0,259546	0,504297	1,577751
Weibull	scale1	0,005875	0,005537	0,000926	0,037262
Gompertz	shape2	-0,007582	0,028909	-0,064243	0,049079
Gompertz	rate1	0,004568	0,002466	0,001586	0,013162
Gama generalizada	mu	6,240302	0,965297	4,348354	8,132249
Gama generalizada	sigma	2,491357	3,728289	0,132624	46,800443
Gama generalizada	Q	-0,100695	2,880575	-5,746518	5,545127

Tabela Suplementar 6. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA com riociguat

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial	93,0513	95,7608
Weibull	94,5548	99,9738
Loglogística	94,5011	99,9201
Gompertz	95,0284	100,4475
Lognormal	93,9322	99,3512
Gama generalizada*	92,3365	100,4651

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

4. BPA – Terapia de suporte

Figura suplementar 3. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguat

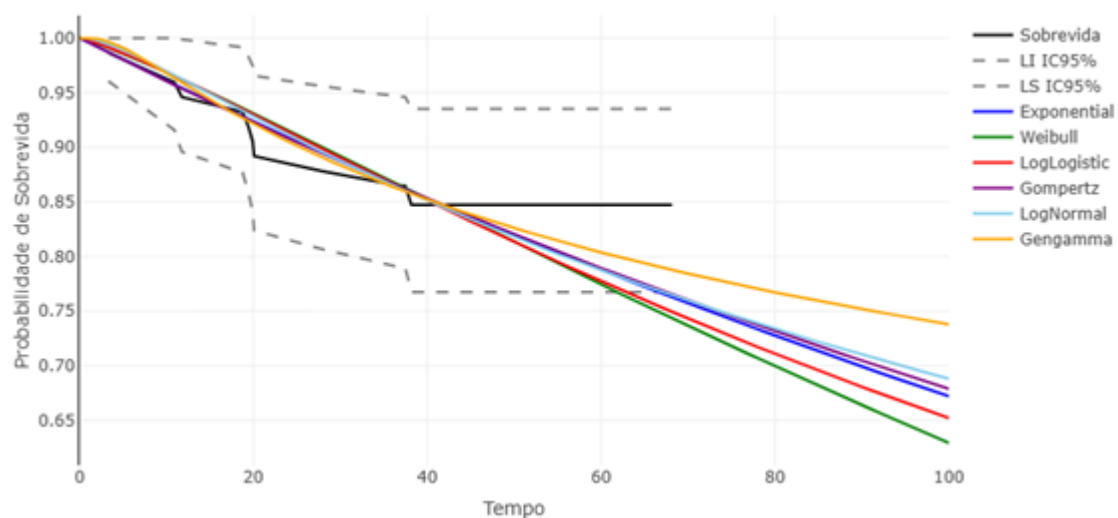


Tabela Suplementar 5. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguat

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,003975	0,001198	0,002201	0,007177
Lognormal	meanlog	5,420112	0,594125	4,255648	6,584576
Lognormal	sdlog	1,661898	0,429967	1,000878	2,759481
Loglogística	shape	1,21895	0,34921	0,695233	2,137182
Loglogística	scale	167,392571	84,719504	62,077223	451,37768
Weibull	shape1	1,16227	0,338821	0,656398	2,058006
Weibull	scale1	0,002192	0,002806	0,000178	0,026933
Gompertz	shape2	-0,000879	0,024299	-0,048504	0,046745
Gompertz	rate1	0,004045	0,002297	0,001329	0,012313
Gama generalizada	mu	4,931227	1,564055	1,865736	7,996718
Gama generalizada	sigma	2,52186	0,999343	1,159881	5,483129
Gama generalizada	Q	-1,521462	2,710649	-6,834236	3,791311

Tabela Suplementar 6. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguat

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial*	145,6118	147,9158
Weibull	147,3595	151,9677
Loglogística	147,1893	151,7974
Gompertz	147,6104	152,2186
Lognormal	146,5661	151,1742
Gama generalizada	148,2057	155,1179

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC/BIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

APÊNDICE A – Ajuste das curvas de sobrevida para todos os comparadores

Abaixo estão apresentados os resultados de ajuste e parâmetros para as curvas de sobrevida, estimados através da aplicação AjustAí (disponível em: <https://lefar.unb.br/ajustai/>).

1. Farmacológico – Riociguate

Figura suplementar 1. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguate (A) Todas as curvas e (B) Curva aplicada no caso base

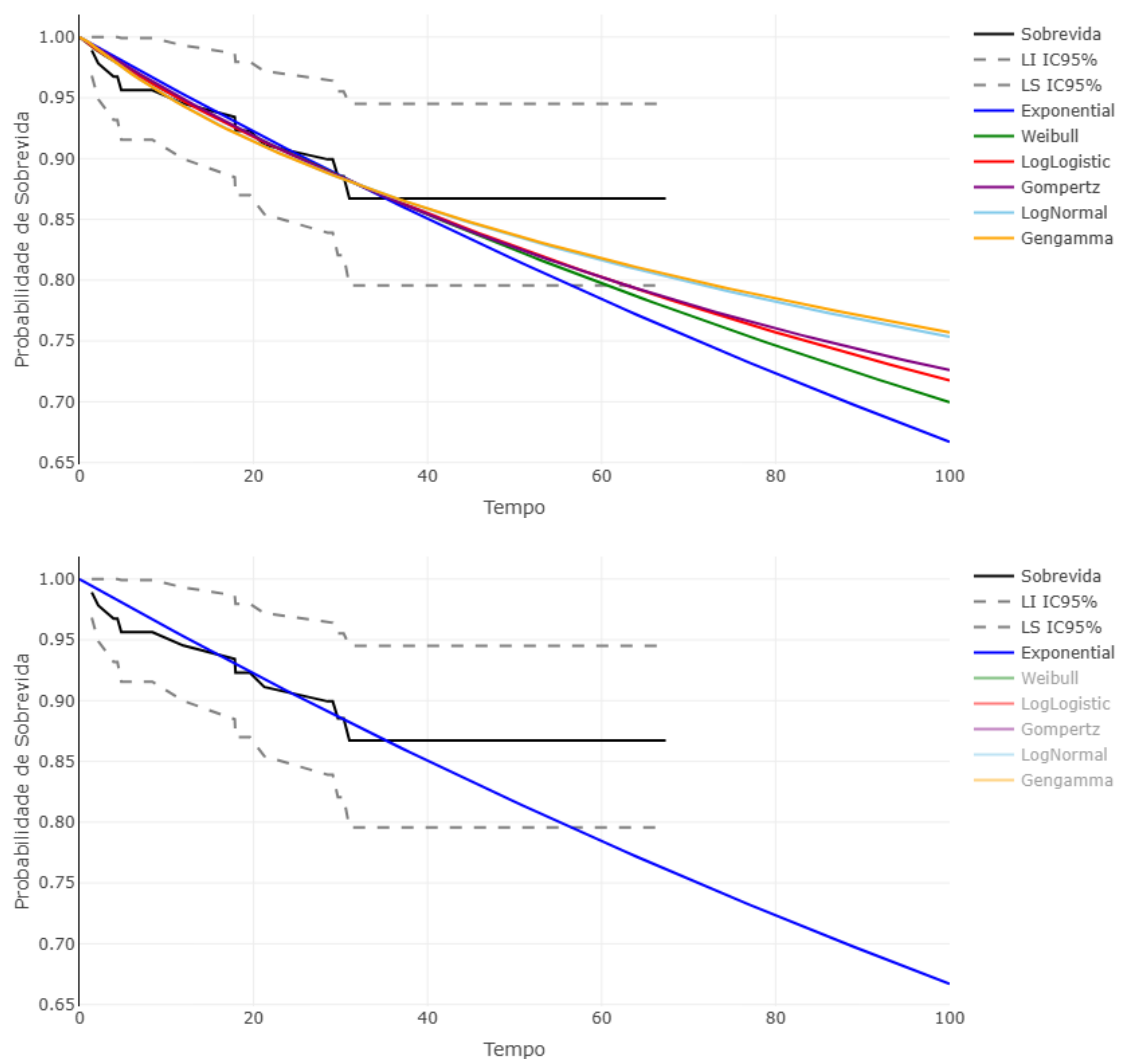


Tabela Suplementar 1. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguat

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,004049	0,001221	0,002242	0,007311
Lognormal	meanlog	6,223768	0,888497	4,482347	7,96519
Lognormal	sdlog	2,361377	0,604323	1,429968	3,899461
Loglogística	shape	0,920346	0,264779	0,523678	1,617476
Loglogística	scale	275,1938	200,374771	66,048009	1.146,61
Weibull	shape1	0,891995	0,259546	0,504297	1,577751
Weibull	scale1	0,005875	0,005537	0,000926	0,037262
Gompertz	shape2	-0,007582	0,028909	-0,064243	0,049079
Gompertz	rate1	0,004568	0,002466	0,001586	0,013162
Gama generalizada	mu	6,240302	0,965297	4,348354	8,132249
Gama generalizada	sigma	2,491357	3,728289	0,132624	46,800443
Gama generalizada	Q	-0,100695	2,880575	-5,746518	5,545127

Tabela Suplementar 2. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com riociguat

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial*	145,2039	147,7257
Weibull	147,043	152,0866
Loglogística	147,0614	152,105
Gompertz	147,1335	152,1771
Gama generalizada	146,9541	151,9977
Gama generalizada	148,9529	156,5182

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC/BIC, utilizada para projeção no modelo.

2. Farmacológico – Terapia de suporte

Figura suplementar 2. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos (A) Todas as curvas e (B) Curva aplicada no caso base

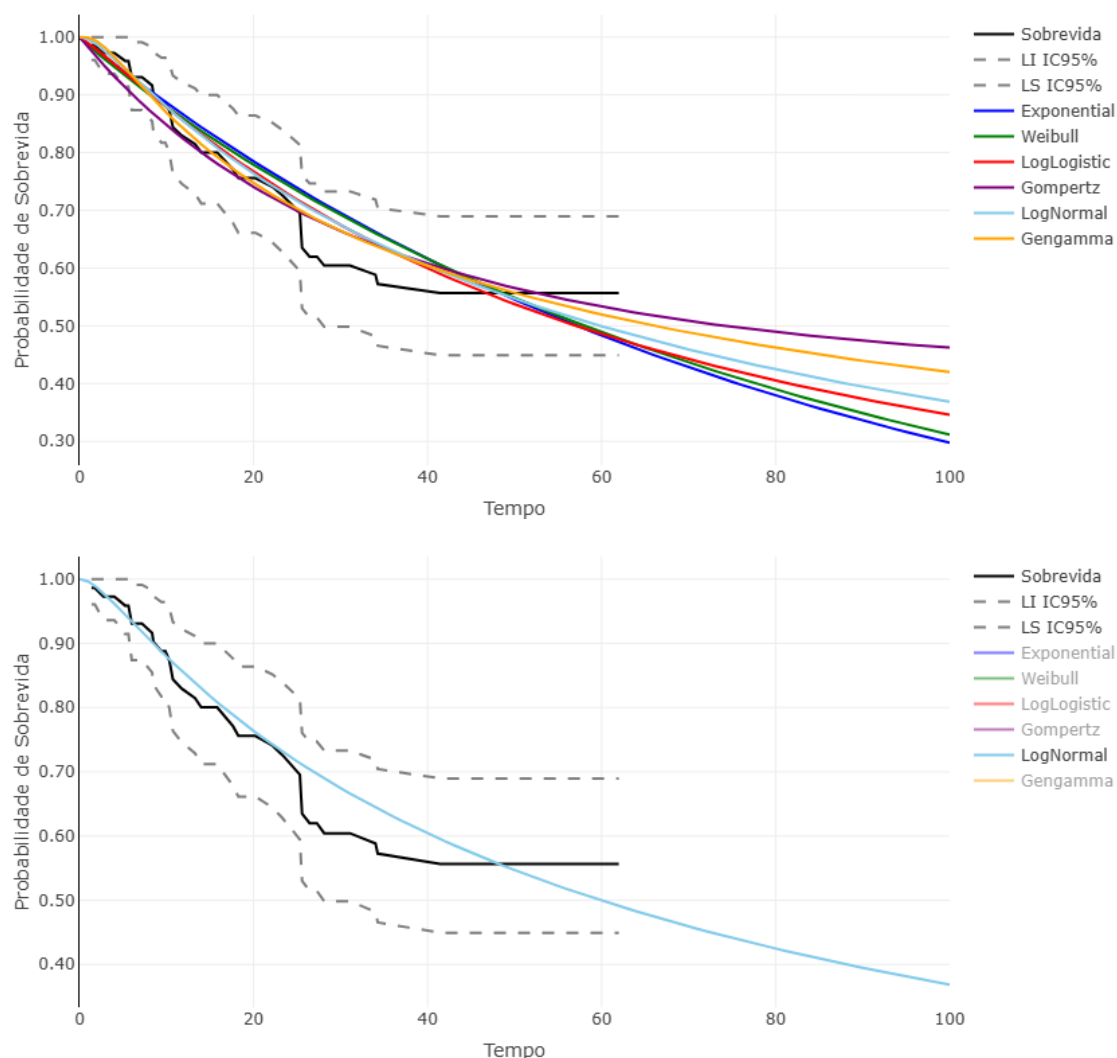


Tabela Suplementar 3. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,012116	0,002212	0,008471	0,017328
Lognormal	meanlog	4,092067	0,246527	3,608883	4,575251
Lognormal	sdlog	1,527547	0,221231	1,15005	2,028954
Loglogística	shape	1,135129	0,179305	0,832893	1,547038
Loglogística	scale	57,078878	12,92303	36,623332	88,959636
Weibull	shape1	0,957476	0,157039	0,694255	1,320494
Weibull	scale1	0,01418	0,008624	0,004305	0,046706

Gompertz	shape2	-0,020804	0,013132	-0,046543	0,004935
Gompertz	rate1	0,018338	0,005436	0,010258	0,032784
Gama generalizada	mu	3,616479	0,55227	2,534049	4,698909
Gama generalizada	sigma	1,769192	0,267181	1,315914	2,378605
Gama generalizada	Q	-0,899903	0,819515	-2,506124	0,706317

Tabela Suplementar 4. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo farmacológico com outros medicamentos

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial	326,7947	329,0988
Weibull	328,7233	333,3315
Loglogística	326,3727	330,9808
Gompertz	326,1212	330,7293
Lognormal*	324,6272	329,2353
Gengamma	325,4741	332,3863

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

3. BPA – Riociguate

Figura suplementar 3. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA com riociguate
(A) Todas as curvas e (B) Curva aplicada no caso base

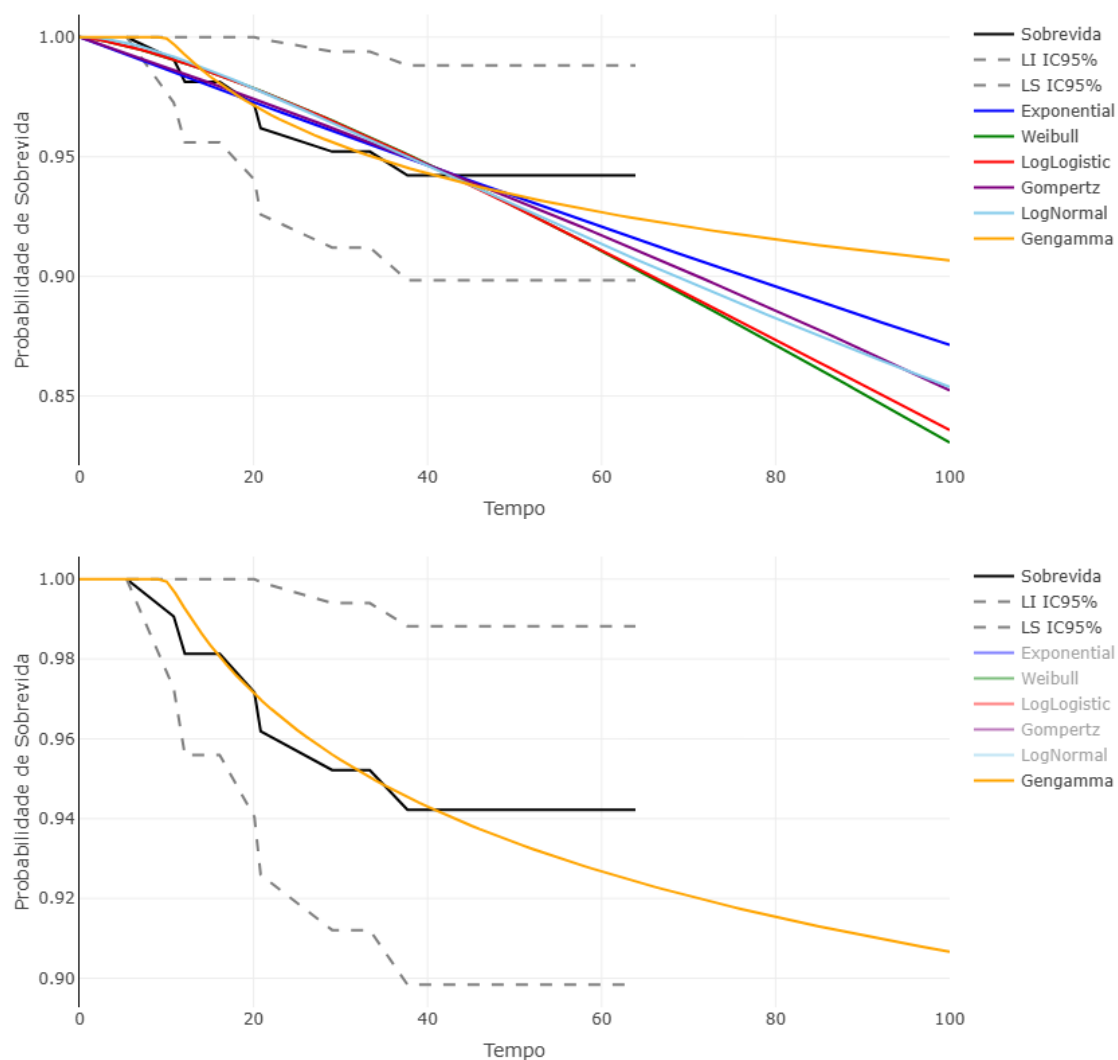


Tabela Suplementar 5. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA com riociguate

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,004049	0,001221	0,002242	0,007311
Lognormal	meanlog	6,223768	0,888497	4,482347	7,96519
Lognormal	sdlog	2,361377	0,604323	1,429968	3,899461
Loglogística	shape	0,920346	0,264779	0,523678	1,617476
Loglogística	scale	275,1938	200,374771	66,048009	1.146,61
Weibull	shape1	0,891995	0,259546	0,504297	1,577751
Weibull	scale1	0,005875	0,005537	0,000926	0,037262

Gompertz	shape2	-0,007582	0,028909	-0,064243	0,049079
Gompertz	rate1	0,004568	0,002466	0,001586	0,013162
Gama generalizada	mu	6,240302	0,965297	4,348354	8,132249
Gama generalizada	sigma	2,491357	3,728289	0,132624	46,800443
Gama generalizada	Q	-0,100695	2,880575	-5,746518	5,545127

Tabela Suplementar 6. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA com riociguat

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial	93,0513	95,7608
Weibull	94,5548	99,9738
Loglogística	94,5011	99,9201
Gompertz	95,0284	100,4475
Lognormal	93,9322	99,3512
Gama generalizada*	92,3365	100,4651

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

4. BPA – Terapia de suporte

Figura suplementar 4. Curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguate
(A) Todas as curvas e (B) Curva aplicada no caso base

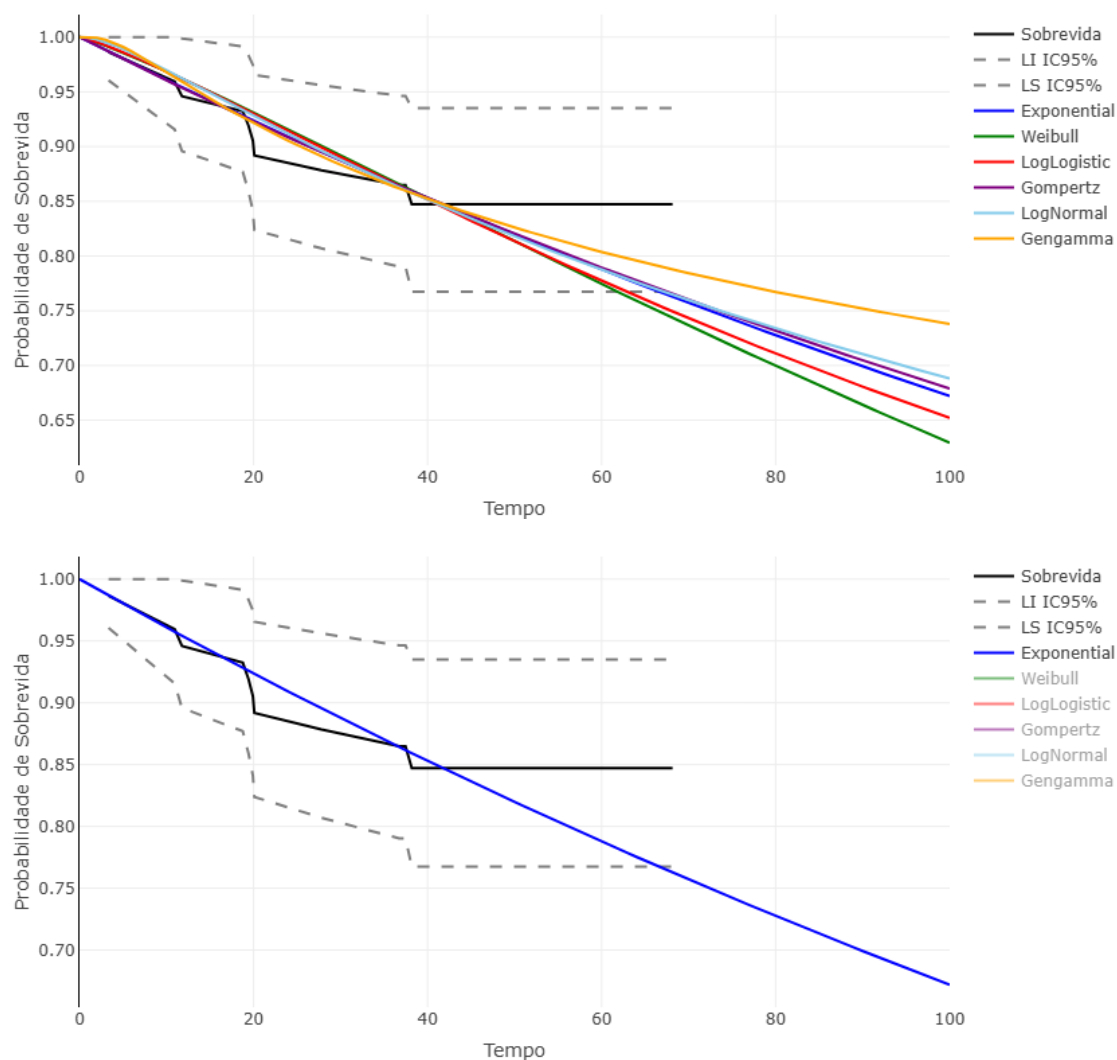


Tabela Suplementar 7. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguate

Modelo	Parâmetros	Estatística	Erro padrão	LI IC95%	LS IC95%
Exponencial	rate	0,003975	0,001198	0,002201	0,007177
Lognormal	meanlog	5,420112	0,594125	4,255648	6,584576
Lognormal	sdlog	1,661898	0,429967	1,000878	2,759481
Loglogística	shape	1,21895	0,34921	0,695233	2,137182
Loglogística	scale	167,392571	84,719504	62,077223	451,37768
Weibull	shape1	1,16227	0,338821	0,656398	2,058006
Weibull	scale1	0,002192	0,002806	0,000178	0,026933

Gompertz	shape2	-0,000879	0,024299	-0,048504	0,046745
Gompertz	rate1	0,004045	0,002297	0,001329	0,012313
Gama generalizada	mu	4,931227	1,564055	1,865736	7,996718
Gama generalizada	sigma	2,52186	0,999343	1,159881	5,483129
Gama generalizada	Q	-1,521462	2,710649	-6,834236	3,791311

Tabela Suplementar 8. Parâmetros das curvas de sobrevida ajustadas para o grupo BPA sem riociguante

Distribuição	AIC	BIC
Exponencial*	145,6118	147,9158
Weibull	147,3595	151,9677
Loglogística	147,1893	151,7974
Gompertz	147,6104	152,2186
Lognormal	146,5661	151,1742
Gama generalizada	148,2057	155,1179

Legenda: * Distribuição com menor valor de AIC/BIC e melhor ajuste visual à curva, utilizada para projeção no modelo.

Apêndice B. Parâmetros do modelo de análise de custo-efetividade

A. Parâmetros gerais do modelo

Parâmetro	Valor	Unidade	Distribuição (PSA)	Fonte	Observações
Perspectiva	SUS	-	-	Diretrizes MS	Custos diretos médicos
Horizonte temporal	30	anos	-	Premissa do modelo	Captura todos os desfechos relevantes
Ciclo do modelo	1	mês	-	Premissa do modelo	Half-cycle correction
Taxa de desconto – custos	5%	ao ano	-	Diretriz MS	
Taxa de desconto – desfechos	5%	ao ano	-	Diretriz MS	

B. Características da população

Parâmetro	Valor	Unidade	Limite inferior	Limite superior	Distribuição (PSA)	Fonte	Observações
Idade basal média	59	anos			Log-normal (DP=14)	CHEST-1	Média da amostra total
Proporção homens	32%	%	29	40	Beta	CHEST-1	

Proporção tratamento farmacológico	22%	%	19	24	Beta	CTEPH Registry
Proporção BPA	18%	%	16	21	Beta	CTEPH Registry
Proporção residual pós-BPA	35%	%	28	42	Beta	Kim et al., 2024

C. Intervenções

Parâmetro	Valor	Unidade	Distribuição (PSA)	Fonte	Observações
Dose riociguate	média 7,5	mg/dia	-	Microcusteio nacional	
Comparador	Terapia de suporte	-	-	Prática SUS	Sildenafil e suporte clínico
Interrupção do tratamento em 1 ano	14,7%	ao ano	Beta	Dados de mundo real do Hospital Júlia Kubitschek (HSJ), Anexo A	5 interrupções ao longo dos 12 primeiros meses de tratamento em 34 pacientes tratados com riociguate a partir de 2016, excluindo 2 óbitos.

D. Curvas de sobrevida paramétricas

Subgrupo	Intervenção	Distribuição escolhida	Fonte	Observações
Farmacológico	Riociguate	Exponencial	Delcroix et al., 2025 (CTEPH Registry)	
Farmacológico	Suporte	Log-normal	Delcroix et al., 2025 (CTEPH Registry)	
Pós-BPA	Riociguate	Gama generalizada	Delcroix et al., 2025 (CTEPH Registry)	
Pós-BPA	Suporte	Exponencial	Delcroix et al., 2025 (CTEPH Registry)	

F. Classe funcional – Distribuição basal

Classe funcional	Proporção	Limite inferior	Limite superior	Distribuição (PSA)*	Fonte
CF I–II	32%	27%	38%	Beta	CHEST-1
CF III	64%	58%	70%	Beta	CHEST-1
CF IV	4%	2%	7%	Beta	CHEST-1

* Distribuição entre classes normalizada no modelo para considerar a variação simultânea dos parâmetros

F. Classe funcional – Transição em 16 semanas

Grupo	Melhora ≥ 1 CF	Piora ≥ 1 CF	Distribuição	Fonte
Riociguate	33%	5%	Beta	CHEST-1

Suporte	15%	7%	Beta	CHEST-1
---------	-----	----	------	---------

G. Custos anuais por classe funcional (R\$ 2024)

Intervenção	Classe funcional	Custo médio	DP	Distribuição (PSA)	Fonte
Riociguate	CF I–II	18.746,87	2.226,88	Gamma	Microcusteio
Riociguate	CF III	34.068,25	23.986,17	Gamma	Microcusteio
Riociguate	CF IV	34.068,25	23.986,17	Gamma	Assumido = CF III
Suporte	CF I–II	23.940,06	25.480,02	Gamma	Microcusteio
Suporte	CF III	42.749,77	36.696,61	Gamma	Microcusteio
Suporte	CF IV	61.662,16	51.407,64	Gamma	Microcusteio

H. Utilidades por classe funcional

Classe funcional	Utilidade média	DP	Distribuição (PSA)	Fonte
CF I–II	0,7052	0,2037	Beta	CHEST-1 EQ-5D
CF III	0,6298	0,2462	Beta	CHEST-1 EQ-5D
CF IV	0,4260	0,3338	Beta	CHEST-1 EQ-5D

I. Saídas do modelo

Desfecho	Unidade
Anos de vida ganhos (AVG)	anos
QALYs	anos ajustados por qualidade
Custos totais	R\$
RCEI (custo/AVG)	R\$/AVG
RCEI (custo/QALY)	R\$/QALY

Apêndice C - Análises de cenário com variação das distribuições para extrapolação das curvas de sobrevida

Cenário	Farmac - Riociguate	Farmac - Terapia de suporte	BPA - Riociguate	BPA - Terapia de suporte	RCEI/QALY	RCEI/AVG
Caso base	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 216.362,28	R\$ 147.848,49
1	Weibull	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 198.032,36	R\$ 134.714,68
2	Loglogística	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 188.130,42	R\$ 127.668,12
3	Gompertz	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 183.340,85	R\$ 124.270,99
4	Lognormal	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 177.290,67	R\$ 119.985,13
5	Gama generalizada	Lognormal	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 176.482,24	R\$ 119.413,42
6	Exponencial	Exponencial	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 186.716,78	R\$ 126.141,03
7	Exponencial	Weibull	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 189.952,32	R\$ 128.486,31
8	Exponencial	Loglogística	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 208.641,07	R\$ 142.147,04
9	Exponencial	Gompertz	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 281.844,93	R\$ 197.613,70
10	Exponencial	Gama generalizada	Gama generalizada	Exponencial	R\$ 245.940,67	R\$ 170.009,92
11	Exponencial	Lognormal	Exponencial	Exponencial	R\$ 216.699,75	R\$ 148.087,17
12	Exponencial	Lognormal	Weibull	Exponencial	R\$ 224.524,69	R\$ 153.747,65
13	Exponencial	Lognormal	Loglogística	Exponencial	R\$ 221.959,41	R\$ 151.892,66

Cenário	Farmac - Riociguat	Farmac - Terapia de suporte	BPA - Riociguat	BPA - Terapia de suporte	RCEI/QALY	RCEI/AVG
14	Exponencial	Lognormal	Gompertz	Exponencial	R\$ 221.644,04	R\$ 151.658,04
15	Exponencial	Lognormal	Lognormal	Exponencial	R\$ 218.503,58	R\$ 149.393,38
16	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Weibull	R\$ 208.653,17	R\$ 142.155,65
17	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Loglogística	R\$ 215.370,74	R\$ 147.114,34
18	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Gompertz	R\$ 218.245,06	R\$ 149.244,00
19	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Lognormal	R\$ 221.708,94	R\$ 151.816,70
20	Exponencial	Lognormal	Gama generalizada	Gama generalizada	R\$ 229.530,84	R\$ 157.651,87
21	Exponencial	Exponencial	Exponencial	Exponencial	R\$ 186.958,88	R\$ 126.308,56
22	Weibull	Weibull	Weibull	Weibull	R\$ 176.679,75	R\$ 119.070,59
23	Loglogística	Loglogística	Loglogística	Loglogística	R\$ 185.637,91	R\$ 125.775,95
24	Gompertz	Gompertz	Gompertz	Gompertz	R\$ 229.409,36	R\$ 158.451,22
25	Lognormal	Lognormal	Lognormal	Lognormal	R\$ 181.612,16	R\$ 123.111,17
26	Gama generalizada	Gama generalizada	Gama generalizada	Gama generalizada	R\$ 201.927,59	R\$ 138.141,77

ANEXO A - Carta experiência de uso de riociguat no Hospital Júlia Kubitschek



Referência assistencial do Hospital Júlia Kubitschek em doenças raras e HPTEC

O Hospital Júlia Kubitschek (HJK), unidade assistencial integrante da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), é reconhecido como serviço de referência no atendimento a pacientes com doenças raras, conforme credenciamento estabelecido pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria GM/MS nº 1.243, de 12 de setembro de 2023.

Adicionalmente, o HJK foi incluído como referência na linha de cuidado das doenças respiratórias graves, conforme disposto na Portaria GM/MS nº 4.398, de 18 de outubro de 2023.

Diante de sua estrutura assistencial, corpo clínico especializado e experiência acumulada, o Hospital Júlia Kubitschek configura-se como um dos principais centros de referência no tratamento das doenças da circulação pulmonar em Minas Gerais, com destaque para a hipertensão arterial pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).

No que se refere especificamente à HPTEC, o HJK estruturou, ao longo dos anos, uma linha de cuidado dedicada, em parceria com o Hospital Madre Teresa, instituição filantrópica de Belo Horizonte, responsável pela oferta de terapias intervencionistas, incluindo tromboendarterectomia pulmonar e angioplastia pulmonar por balão.

O tratamento medicamentoso dos pacientes é conduzido no próprio HJK, especialmente nos casos em que não há indicação de abordagem desobstrutiva.

Nesse contexto, foi constituído um histórico assistencial relevante, que nos permitiu avaliar dados de vida real referentes à utilização do medicamento riociguat, utilizado pelo HJK há mais de 10 anos:

- HPTEC (44 pacientes desde 2016, sendo 36 tratados com Riociguat);
- Considerando que quase a totalidade dos pacientes atingiram, ao menos, 12 meses de tratamento com riociguat, utilizou-se esse período para a corte das análises de descontinuação do tratamento;
- Dados nos 12 primeiros meses da coorte: 36 pacientes tratados com Riociguat, 2 casos de morte e mais 5 casos de descontinuação;

Portanto, excluindo-se os casos de mortes, chegamos a 15% de taxa de descontinuação ao longo dos 12 primeiros meses de tratamento, dado calculado com base nos 34 pacientes que foram tratados com Riociguat e, desses, 5 casos de descontinuação ($5/34 \times 100 = 15\%$). É importante esclarecer que a descontinuação do tratamento pode ter ocorrido por motivos relacionados à segurança, ausência de eficácia ou abandono de tratamento.

Destaca-se que, a maioria desses pacientes, utilizou previamente terapias indicadas para hipertensão arterial pulmonar do grupo 1, porém apresentaram refratariedade terapêutica.

A utilização do riociguat demonstrou elevada eficácia clínica, associada à boa tolerabilidade e baixo índice de eventos adversos significativos.

Essa experiência, somada à de outros serviços especializados no estado, contribuiu para a elaboração, pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG), de protocolo estadual para tratamento da HPTEC, destacando o riociguat como principal terapia medicamentosa, em consonância com diretrizes nacionais e internacionais.

A presente comunicação tem por objetivo compartilhar a experiência assistencial do HJK, evidenciando resultados positivos em termos de sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com HPTEC em Minas Gerais, doença rara, grave e ainda com acesso limitado a tratamento específico no país.

Atenciosamente,
Dra. Virgínia Pacheco Guimarães
Coordenadora do Ambulatório de Doenças da Circulação Pulmonar
Belo Horizonte 01/04/2026

