

Brasília, DF | julho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Sotatercepte em adição à terapia de base para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional III ou IV), risco de mortalidade intermediário a alto e em uso de terapias dupla (intolerantes às prostaciclinas) ou tripla

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório - NATS Cochrane Brazil

Aline Rocha

Tayná Felicissimo Gomes de Souza Bandeira

Valéria do Prado Greszeschen

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

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

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do Paciente

Maisa Gomes da Silva Pardo - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

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

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

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

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento,

reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

TABELAS

TABELA 1. DEFINIÇÃO HEMODINÂMICA DE HIPERTENSÃO PULMONAR	14
TABELA 2. PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	20
TABELA 3. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA PELA ABORDAGEM GRADE.	33
TABELA 4. PROPORÇÃO DE PACIENTES POR ESTADO DE SAÚDE	39
TABELA 5. PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO ENTRE AS DIFERENTES CF DA OMS	40
TABELA 6. PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO PARA TRANSPLANTE E MORTALIDADE PÓS-TRANSPLANTE	40
TABELA 7. PARÂMETROS DE HOSPITALIZAÇÃO UTILIZADOS NO MODELO	42
TABELA 8. PROPORÇÃO DE PACIENTES POR ESTADO DE SAÚDE ATUALIZADO PELO NATS	43
TABELA 9. PROBABILIDADE DE TRANSIÇÃO ENTRE AS DIFERENTES CF DA OMS ATUALIZADA PELO NATS	44
TABELA 10. UTILIDADE USADAS NO CENÁRIO BASE	47
TABELA 11. CUSTO DOS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS COMO TERAPIA DE BASE ATUALIZADO PELO NATS	49
TABELA 12 CUSTO DO SOTATERCEPTE	49
TABELA 13 PROPORÇÃO DE USO DE CADA MEDICAMENTO	50
TABELA 14 CUSTO COM ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS FORNECIDOS PELO DEMANDANTE.	50
TABELA 15 CUSTOS DE ACOMPANHAMENTO CONFORME ESTADO DE SAÚDE ATUALIZADA PELO NATS <i>VERSUS</i> DEMANDANTE	51
TABELA 16 CUSTO POR EVENTO EM SAÚDE ATUALIZADA PELO NATS <i>VERSUS</i> DEMANDANTE	51
TABELA 17. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DEMANDANTE ATUALIZADOS PELO NATS	53
TABELA 18. RESULTADOS DE CUSTO-EFETIVIDADE ATUALIZADA PELO NATS	53
TABELA 19. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CENÁRIOS DO DEMANDANTE	55
TABELA 20. RESULTADOS DA REANÁLISE DE CENÁRIOS REALIZADA PELO NATS	55
TABELA 21. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO DEMANDANTE	57
TABELA 22. RESULTADOS DA REANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO NATS – COM FATOR DE CORREÇÃO	58
TABELA 23. RESULTADOS DA REANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO NATS – SEM FATOR DE CORREÇÃO	59
TABELA 24. POPULAÇÃO PREVALENTE (2027) ATUALIZADA PELO NATS	61
TABELA 25. POPULAÇÃO INCIDENTE (2028) ATUALIZADA PELO NATS	62
TABELA 26. NÚMERO TOTAL DE PACIENTES EM CADA ANO	62
TABELA 27. <i>MARKET SHARE</i> DO CENÁRIO ATUAL E ALTERNATIVO, COM TERAPIA DE BASE DUPLA ATUALIZADO PELO NATS	63
TABELA 28. <i>MARKET SHARE</i> DO CENÁRIO ATUAL E ALTERNATIVO, COM TERAPIA DE BASE TRIPLA ATUALIZADO PELO NATS	63
TABELA 29. RESULTADO AIO COMBINADO (TERAPIA DUPLA E TRIPLA) ATUALIZADO PELO NATS	64
TABELA 30. CUSTO DE AQUISIÇÃO DA TECNOLOGIA ANO A ANO ELABORADO PELO NATS	65
TABELA 31. MHT PARA TRATAMENTO POTENCIAL DE ADULTOS COM HAP, CF III OU IV E RISCO DE MORTALIDADE INTERMEDIÁRIO A ALTO	67
TABELA 32. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELO DEMANDANTE	78
TABELA 33. PATENTES VIGENTES PARA A TECNOLOGIA SOTATERCEPTE DEPOSITADAS NO INPI.	83

QUADROS

QUADRO 1. CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA HIPERTENSÃO PULMONAR	13
QUADRO 2. CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL DA HAP DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE	16
QUADRO 3. DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
QUADRO 4. ESTRATÉGIA DE BUSCA E DEFINIÇÃO DA PERGUNTA PICOS DO DEMANDANTE E A ANÁLISE CRÍTICA DO PARECERISTA	21
QUADRO 5. EVIDÊNCIAS INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE E ANÁLISE CRÍTICA DO PARECERISTA	24
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS E CLÍNICAS DO ESTUDO ZENITH	27
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	35

QUADRO 8. ESTRATÉGIA DE BUSCA	81
QUADRO 9. ESTUDOS EXCLUÍDOS	82

FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA PRISMA	26
FIGURA 2. RISCO DE VIÉS ELABORADO PELO NATS	31
FIGURA 3. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE E CUSTO-UTILIDADE	39
FIGURA 4. CURVA DE SOBREVIDA POR CLASSE FUNCIONAL DE ACORDO COM O ESTUDO REVEAL (24)	41
FIGURA 5. CURVA DE SOBREVIDA UTILIZADA NO MODELO, UTILIZANDO A DISTRIBUIÇÃO GAMMA	42
FIGURA 6. CURVA DE SOBREVIDA UTILIZADA NO MODELO, UTILIZANDO A DISTRIBUIÇÃO GAMMA ATUALIZADA PELO NATS	46
FIGURA 7. DIAGRAMA DE TORNADO ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA DO DEMANDANTE	56
FIGURA 8. DIAGRAMA DE TORNADO REANÁLISE CONDUZIDA PELO NATS COM CORREÇÃO	57
FIGURA 9. DIAGRAMA DE TORNADO REANÁLISE CONDUZIDA PELO NATS SEM CORREÇÃO	57
FIGURA 10. GRÁFICO DE DISPERSÃO REALIZADO PELO DEMANDANTE	58
FIGURA 11. GRÁFICO DE DISPERSÃO COM CORREÇÃO	59
FIGURA 12. GRÁFICO DE DISPERSÃO SEM CORREÇÃO	60
FIGURA 13. PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA DO DEMANDANTE	75
FIGURA 14. ESTRATÉGICA DE BUSCA DO DEMANDANTE	76
FIGURA 15. SELEÇÃO DOS ESTUDOS REALIZADA PELO DEMANDANTE	77

SUMÁRIO

Marco Legal.....	3
1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
4.2. Avaliação clínica e estratificação de risco	15
4.3. Fatores de risco.....	16
4.4. Diagnóstico e Tratamento.....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1 Preço proposto para a incorporação	20
6. DEMANDA	21
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
7.1 Definições da pergunta PICOS e estratégia de busca do demandante.....	21
7.2 Evidências incluídas pelo demandante	23
7.3 Evidência clínica apresentada pelo parecerista	25
7.3.1 Pergunta de pesquisa.....	26
7.3.2 Descrição do estudo selecionado	27
7.3.2.1 Humbert M et al., 2025 (ZENITH).....	27
7.3.2.2 Avaliação do risco de viés	29
7.3.2.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	31
7.4 Consideração da evidência	34
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	35
8.1. Avaliação econômica	35
8.1.1. População.....	36
8.1.2. Perspectiva	36
8.1.3. Horizonte temporal.....	36
8.1.4. Intervenção e comparador	37
8.1.5. Metodologia e Pressuposto	38
8.1.6. Resultados.....	53
8.1.7. Análise de sensibilidade	54
8.1.8. Limitações do modelo de custo-efetividade.....	60
8.2. Impacto orçamentário	61
8.2.1. Limitações da análise de impacto orçamentário	64
8.2.2. Impacto do custo de aquisição do sotatercepte.....	64
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	66
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	66
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	68

13. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	69
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	69
15. REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante	75
APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pelo parecerista	81
APÊNDICE 3 - Patentes vigentes	82

Relatório Preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório, elaborado pelo NATS Cochrane Brazil, se refere à avaliação da incorporação do sotatercepte em adição à terapia de base para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar em Classes Funcionais OMS III ou IV, risco de mortalidade intermediário a alto, em uso de terapia dupla (intolerantes às prostaciclinas) ou terapia tripla, demandada pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Este relatório foi elaborado em parceria com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sotatercepte, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório Preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sotatercepte.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo 1 da OMS), em classes funcionais III ou IV, com risco intermediário a alto de morte, em uso de terapia dupla (intolerantes às prostaciclinas) ou terapia tripla, em associação ao tratamento padrão.

Demandante: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Introdução: A HAP é uma doença crônica, progressiva e potencialmente fatal, caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar e consequente sobrecarga do ventrículo direito, podendo evoluir para insuficiência cardíaca direita e morte, com elevado impacto clínico, funcional e econômico, especialmente em pacientes em classes funcionais mais avançadas (III e IV). No SUS, seu manejo é orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que estabelece abordagem baseada em estratificação de risco e tratamento escalonado, incluindo medidas gerais, terapias de suporte e tratamento medicamentoso específico direcionado às vias do óxido nítrico, da endotelina e da prostaciclina, com opções como sildenafil, bosentana, ambrisentana e iloprost, além de bloqueadores de canais de cálcio em pacientes vasorreatores, podendo evoluir para terapia combinada e, em casos refratários, transplante pulmonar. Nesse contexto, o sotatercepte surge como uma alternativa terapêutica com mecanismo distinto das terapias atualmente disponíveis, por atuar na via da superfamília do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), agindo na redução da proliferação e fibrose vascular.

Pergunta: O sotatercepte em associação à terapia de base é eficaz, seguro e custo efetivo no tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar, em classes funcionais III ou IV da OMS, com risco de mortalidade intermediário a alto, apesar de tratamento otimizado com terapia dupla (ERA + PDE5i) e intolerância às prostaciclinas, ou em uso de terapia tripla (ERA + PDE5i + selexipague ou iloprost) quando comparado a terapia de base apenas?

Evidências clínicas: A evidência clínica diretamente aplicável à população-alvo desta análise é proveniente do estudo ZENITH, ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou o sotatercepte associado à terapia de base otimizada em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) em classe funcional III ou IV e alto risco de mortalidade. Foi identificado um único ensaio clínico randomizado elegível para a população e intervenção de interesse, a partir de busca sistemática da literatura. No ZENITH, o sotatercepte provavelmente reduz eventos de morbimortalidade em comparação ao placebo. O desfecho composto primário (morte por qualquer causa, transplante pulmonar ou hospitalização por piora da HAP) ocorreu em 15/86 pacientes no grupo sotatercepte e em 47/86 no grupo placebo, correspondendo a HR de 0,24 (IC95% 0,13 a 0,43). Em termos absolutos, corresponde a uma diferença aproximada de 37 pontos percentuais a favor do sotatercepte. Esse efeito foi predominantemente influenciado pela redução de hospitalizações por piora da HAP. Para sobrevida global, observou-se menor número de óbitos no grupo sotatercepte em comparação ao placebo, 7/86 *versus* 13/86, com HR de 0,42 (IC95% 0,17 a 1,07), embora o intervalo de confiança inclua ausência de efeito. Os eventos adversos graves provavelmente foram menos frequentes com sotatercepte, ocorrendo em 46/86 pacientes no grupo intervenção e em 55/86 no grupo placebo (RR 0,84; IC95% 0,65 a 1,08), equivalente a aproximadamente 10 eventos adversos graves a menos por 100 pacientes tratados, embora a estimativa também seja compatível com pouca ou nenhuma diferença. A descontinuação por eventos adversos pode ser menos frequente com sotatercepte, sem eventos no grupo intervenção e 4/86 eventos no grupo placebo, mas com importante imprecisão. Para qualidade de vida, avaliada pelo EQ-5D-5L, o sotatercepte pode proporcionar pequena melhora, embora a interpretação seja limitada pela ausência de estimativa comparativa formal e pela não imputação de dados ausentes. De modo geral, a certeza da evidência variou de moderada a baixa entre os desfechos críticos avaliados.

Avaliação econômica: Na reanálise da avaliação econômica conduzida pelo NATS, o sotatercepte em adição à terapia de base demonstrou maior efetividade clínica em comparação à terapia de base isolada, porém associado a custos superiores. Na análise de custo-utilidade, foram estimados ganhos incrementais de 6,27 AVAQ e 7,11 anos de vida ganhos (AVG). A RCEI foi de R\$ 1.173.823/AVAQ com fator de correção e R\$ 1.009.254/AVAQ sem fator de correção. Para AVG, as RCEIs foram de R\$ 1.034.912/AVG com fator de correção e R\$ 889.818/AVG sem fator de correção, valores superiores aos limiares de disposição a pagar usualmente considerados no SUS. As análises de sensibilidade probabilística demonstraram resultados consistentes, com RCEI média em torno de R\$ 1,07 milhão/AVAQ. Nas análises de cenário, alterações na taxa de desconto e na distribuição paramétrica para mortalidade produziram impacto limitado sobre os resultados, mantendo as estimativas de custo-efetividade acima de R\$ 1 milhão/AVAQ na maior

parte dos cenários avaliados. Esses achados indicam que, embora o sotatercepte apresente benefício clínico incremental, sua incorporação não se mostra custo-efetiva no cenário analisado.

Análise de impacto orçamentário: Na reanálise do impacto orçamentário conduzida pelo NATS, foi adotada uma abordagem combinada de demanda aferida e epidemiológica. Inicialmente, a população adulta com HAP foi estimada a partir de registros do DATASUS/SIA-SUS, sendo posteriormente aplicados parâmetros epidemiológicos da literatura para prevalência, incidência, distribuição por classe funcional e esquema terapêutico, conforme proposto pelo demandante. Para a atualização da análise, consideraram-se exclusivamente os custos de aquisição dos medicamentos, bem como a utilização exclusiva dos dados clínicos do estudo ZENITH. O horizonte temporal compreendeu os anos de 2027 a 2031, comparando-se o cenário de referência sem sotatercepte ao novo cenário com incorporação do medicamento em associação à terapia de base. A incorporação do sotatercepte resultou em impacto orçamentário incremental acumulado de R\$ 150.371.134 em cinco anos, sendo R\$ 36.450.958 relacionados à terapia dupla e R\$ 113.920.176 à terapia tripla. No primeiro ano de incorporação (2027), o impacto incremental estimado foi de R\$ 16.980.896, alcançando R\$ 45.981.479 no quinto ano (2031), demonstrando crescimento progressivo do dispêndio ao longo do horizonte temporal. O maior impacto concentrou-se no cenário de terapia tripla, responsável por aproximadamente 75,8% do impacto incremental acumulado total. Em relação ao impacto de aquisição do sotatercepte estimou-se custo anual por paciente de R\$ 414.355,38 no primeiro ano e de R\$ 438.095,43 nos anos subsequentes. Para o cálculo do desembolso global, considerou-se a população efetiva elegível (prevalente e incidente), associada às proporções de *market share* adotadas na análise de impacto orçamentário. Dessa forma, estima-se gasto de R\$ 17.402.925,96 no primeiro ano de incorporação (2027), alcançando R\$ 102.076.235,19 no quinto ano (2031).

Recomendações internacionais: O sotatercepte encontra-se em avaliação por agências internacionais, como o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), ainda sem recomendação final publicada. Por outro lado, a *Canada's Drug Agency* CAD-AMC emitiu recomendação favorável ao reembolso, condicionada ao cumprimento de critérios clínicos específicos e ao uso em combinação com a terapia padrão em pacientes adultos com HAP em classes funcionais II ou III.

Patentes vigentes: PI0618947 (formulação e novo uso, vigência prevista até 22/11/2026); PI0720476 (novo uso, vigência prevista até 18/12/2027); PI0807506 (novo uso e formulação, vigência prevista até 01/02/2028); PI0808164 (produto (macromolécula), vigência prevista até 04/02/2028) e BR112019000790 (formulação e novo uso, vigência prevista até 14/07/2037). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas três tecnologias no horizonte: frespaciguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, de administração inalatória; ralinepague, um agonista de prostaciclina, de uso oral; e seralutinibe, inibidor do fator de crescimento derivado de plaquetas, de uso inalatório. Todas em fase 3 de desenvolvimento e sem aprovação sanitária na Anvisa, EMA ou FDA.

Considerações finais: Os resultados sugerem que o sotatercepte, em adição à terapia de base, provavelmente reduz eventos de morbimortalidade, o risco de morte e eventos adversos graves. Em relação à qualidade de vida, a evidência sugere possível melhora discreta, embora com maior incerteza. Ainda assim, esses achados devem ser interpretados com cautela, diante da interrupção precoce do estudo, da imprecisão nas análises e das limitações metodológicas identificadas. A avaliação econômica demonstra que o sotatercepte, embora mais eficaz, apresenta RCEI elevada, superando os limiares usuais, não sendo, portanto, custo-efetivo; as análises de sensibilidade confirmam a robustez desses resultados, e seria necessária redução de preço superior a 85% para atingir o limiar de R\$ 120.000/AVAQ. Na análise de impacto orçamentário, a reanálise do NATS estimou impacto incremental acumulado de R\$ 150.371.134 em cinco anos, com crescimento progressivo dos gastos até R\$ 45.981.479 no quinto ano, indicando que, apesar do ganho clínico, a incorporação da tecnologia implica elevado impacto financeiro para o SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 38/2026 esteve aberta de 14/04/2026 a 23/04/2026 e duas pessoas se inscreveram. No relato, a participante contou que teve diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar em 2018, aos 33 anos, com piora progressiva da capacidade funcional, internações frequentes e dependência de familiares para atividades cotidianas. Após diferentes tratamentos, iniciou o uso de sotatercepte em abril de 2026, obtido por decisão judicial provisória, e estava na quinta aplicação no momento do relato. Informou melhora significativa da condição de saúde, com impacto importante na autonomia, suspensão do uso de oxigênio e retomada de atividades cotidianas. Como evento adverso, apresentou apenas cefaleia leve nas três primeiras aplicações.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: O Comitê de Medicamentos reconheceu benefício do sotatercepte no desfecho composto de morbimortalidade, principalmente pela redução de hospitalizações. Contudo, destacou incertezas relacionadas à interrupção precoce do estudo ZENITH, à magnitude do efeito e à imprecisão dos

resultados de mortalidade. Também foram considerados a elevada razão de custo-efetividade incremental, superior aos limiares usualmente adotados no SUS, e o impacto orçamentário incremental relevante.

Recomendação inicial da Conitec: Na 153ª Reunião Ordinária, realizada em 1º de julho de 2026, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, pela disponibilização da matéria para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do sotatercepte, em adição à terapia de base, para o tratamento de pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar, em classes funcionais III ou IV, com risco intermediário a alto de morte, em uso de terapia dupla (intolerantes às prostaciclinas) ou terapia tripla, em associação à terapia de base.

Relatório Preliminar

4. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar, resultando em elevação da pressão na circulação pulmonar (1). Define-se por pressão arterial pulmonar média (PAPm) > 20 mmHg, mensurada por cateterismo cardíaco direito em repouso (1–3). A HP compreende um grupo heterogêneo de condições, classificadas em cinco grupos clínicos de acordo com características fisiopatológicas, hemodinâmicas, clínicas e terapêuticas: (i) hipertensão arterial pulmonar (grupo 1); (ii) HP associada a doenças do coração esquerdo (grupo 2); (iii) HP associada a doenças pulmonares e/ou hipóxia (grupo 3); (iv) HP tromboembólica crônica e outras obstruções da circulação pulmonar (grupo 4); e (v) HP com mecanismos multifatoriais e/ou pouco claros (grupo 5) (1–3). Dentre esses, a Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), correspondente ao grupo 1, caracteriza-se por remodelamento vascular progressivo e aumento da resistência vascular pulmonar (1,2). A HAP impõe um fardo clínico e econômico substancial em todo o mundo, sendo uma doença complexa e progressiva (4).

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Como já relatado, a OMS classifica a hipertensão pulmonar em 5 grupos clínicos com base na fisiopatologia, características hemodinâmicas, manifestações clínicas e tratamento (1). A classificação clínica da HP é apresentada de forma resumida no Quadro 1, com o objetivo de facilitar a compreensão dos principais grupos. Além disso, a HP possui um esquema de classificação hemodinâmica que pode auxiliar no diagnóstico (3). Uma PAPm superior a 20 mmHg está acima do limite superior da normalidade, no entanto, somente a PAPm elevada é insuficiente para definir hipertensão pulmonar (1,3). Assim, o 6º Simpósio Mundial sobre Hipertensão Pulmonar e as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Doenças Respiratórias (ESC/ERS) também classificaram a hipertensão pulmonar com base na resistência vascular pulmonar (RVP) e na pressão de oclusão da artéria pulmonar (POCP) (Tabela 1) (1–3).

Quadro 1. Classificação clínica da hipertensão pulmonar

Grupo 1 Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)	Grupo 2: HP devido a doença cardíaca esquerda (HP-DCE)	Grupo 3: HP por doenças pulmonares e/ou hipóxia	Grupo 4: HP por obstruções da artéria pulmonar	Grupo 5: HP com Mecanismos Não Esclarecidos ou Multifatoriais
1.1 Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI) 1.1.1 Pacientes que não respondem ao teste de vasorreatividade 1.1.2 Pacientes com resposta aguda ao teste de vasorreatividade	2.1 Insuficiência cardíaca 2.1.1 Com fração de ejeção preservada 2.1.2 Com fração de ejeção reduzida	3.1 Doença pulmonar obstrutiva	4.1 Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC)	5.1 Distúrbios hematológicos

1.2 Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária	2.2 Doença cardíaca valvular	3.2 Doença pulmonar restritiva	4.2 Outras obstruções da artéria pulmonar	5.2 Distúrbios sistêmico
1.3 HAP induzido por drogas e toxinas	2.3 Condições cardiovasculares congênitas e adquiridas que levam à hipertensão pulmonar pós-capilar	3.3 Doenças pulmonares com padrões mistos restritivos e obstrutivos		5.3 Distúrbios metabólicos
1.4 HAP associado a: 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo (DTC) 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doença cardíaca congênita (DCC) 1.4.5 Esquistossomose		3.4 Síndromes de hipoventilação		5.4 Insuficiência renal crônica com e sem hemodiálise
1.5 HAP com características evidentes de envolvimento venoso ou capilar, ou seja, doença veno-oclusiva pulmonar e hemangiomatose capilar pulmonar.		3.5 Hipóxia sem doença pulmonar		5.5 Microangiopatia trombótica tumoral pulmonar

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde do Brasil (PCDT Hipertensão Pulmonar) (1) e *StatPearls Pulmonary Hypertension* (2).

Conforme apresentado na Tabela 1, a hipertensão pulmonar pode ser classificada hemodinamicamente em formas pré-capilar, pós-capilar isolada ou combinada (1). Essa distinção é fundamental para a compreensão dos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A classificação clínica deve considerar a causa subjacente predominante do aumento da pressão pulmonar (1,2). A HAP, por sua vez, caracteriza-se tipicamente por um padrão pré-capilar, embora outras condições, como aquelas dos grupos 3 e 4, também possam cursar hipertensão pré-capilar (1–3).

Tabela 1. Definição hemodinâmica de hipertensão pulmonar

Definição	PAPm	POCP	RVP	Grupos clínicos
HP Pré-capilar	>20 mmHg	≤15 mmHg	>2 WU	1, 3, 4 e 5
HP pós-capilar isolada	>20 mmHg	>15 mmHg	≤2 WU	2 e 5

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde do Brasil (PCDT Hipertensão Pulmonar) (1) e *StatPearls Pulmonary Hypertension* (2).

Legenda: PAPm: pressão arterial pulmonar média; POCP: pressão de oclusão capilar pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.

A hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo 1) é caracterizada por perda e remodelamento obstrutivo do leito vascular pulmonar (1). A elevação crônica da resistência vascular pulmonar leva à sobrecarga do ventrículo direito (VD), podendo evoluir para disfunção progressiva e insuficiência ventricular direita (1).

A HAP pode ter diferentes etiologias, incluindo formas idiopática e hereditária, além de estar associada à exposição a toxinas ou a outras condições clínicas (1). A história natural da HAP idiopática foi descrita no registro do *National Institutes of Health* (NIH) sobre hipertensão pulmonar primária, no qual a sobrevida média dos pacientes foi de aproximadamente 2,8 anos após o diagnóstico (5).

A incidência mundial da HAP é de aproximadamente 6 casos por milhão de adultos, e a prevalência é de cerca de 49 a 55 casos por milhão de adultos. Inicialmente, acreditava-se que a HAP afetava predominantemente mulheres jovens (2). No entanto, dados recentes mostram que a condição também é prevalente em pacientes com 65 anos ou mais com comorbidades cardiovasculares, equilibrando a distribuição por sexo (6).

No contexto brasileiro, os dados epidemiológicos sobre HAP ainda são limitados, sendo majoritariamente provenientes de registros regionais. O estudo multicêntrico RESPIRAR, conduzido na região Sul do Brasil, incluiu 370 pacientes com HAP e demonstrou predomínio do sexo feminino (78,5%) e idade média de $41,8 \pm 18,8$ anos (7). No momento do diagnóstico, a maioria dos pacientes encontrava-se nas classes funcionais II e III da OMS (80,2%). O tipo de HAP diagnosticado com maior frequência foi o idiopático (33,4%), seguido pela HAP associada a cardiopatia congênita (HAP-CC, 30,2%) e pela HAP associada a doença do tecido conjuntivo (HAP-DTC, 23,5%). As taxas de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram de 92,4%, 83,1% e 78,2% para pacientes com HAP (7).

A esquistossomose afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a terceira doença parasitária mais prevalente, após a malária e as amebíases, com distribuição endêmica em diversas regiões, incluindo África, Brasil, Oriente Médio e Sudeste Asiático (8). Trata-se de uma causa bem estabelecida de doença vascular pulmonar, podendo evoluir para HAP. No Brasil, estimativas frequentemente citadas sugerem que entre 7,7% e 10,7% dos indivíduos infectados possam desenvolver alguma forma de hipertensão pulmonar associada à esquistossomose (8).

Um estudo clássico conduzido em área endêmica brasileira por Barbosa et al. (1996) identificou prevalência de hipertensão pulmonar de aproximadamente 25% entre indivíduos com esquistossomose, com base em avaliação por ecocardiografia Doppler (9). No entanto, esses achados não foram confirmados por cateterismo cardíaco direito, limitando a precisão diagnóstica e a comparabilidade com os critérios atuais de hipertensão arterial pulmonar.

4.2. Avaliação clínica e estratificação de risco

Após a confirmação diagnóstica da hipertensão pulmonar, é fundamental a avaliação da gravidade da doença e da estratificação do risco de mortalidade, especialmente na HAP (1). A avaliação prognóstica pode ser realizada por diferentes abordagens, incluindo a calculadora de risco derivada do registro REVEAL, bem como modelos de estratificação de risco desenvolvidos a partir de coortes europeias, como os registros sueco e COMPERA, além do modelo simplificado baseado no registro francês (1). Em todas as consultas, recomenda-se a avaliação da classe

funcional do paciente, de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA/OMS) (Quadro 2), bem como da capacidade funcional por meio da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWD) (1).

Quadro 2. Classificação funcional da HAP da Organização Mundial da Saúde

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

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde do Brasil (PCDT Hipertensão Pulmonar) (1) e *StatPearls Pulmonary Hypertension* (2).

4.3. Fatores de risco

Os fatores de risco para HAP incluem doenças do tecido conjuntivo, HIV, histórico familiar de HAP e hipertensão portal (2).

4.4. Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico de HP é complexo e requer um conjunto extenso de avaliação clínica, laboratorial e radiológica (1). Uma avaliação cuidadosa do histórico médico e familiar, condição física, ecocardiograma e parâmetros hemodinâmicos é essencial para diagnosticar e caracterizar as diferentes formas de HP de forma eficaz (1). Em caso de suspeita de HAP ou HPTEC, há a necessidade de confirmação diagnóstica invasiva via cateterismo cardíaco direito (1,3). Além disso, o tratamento deve ser iniciado de acordo com o resultado do teste de vasorreatividade e da estratificação de risco (1).

Segundo o PCDT da Hipertensão Pulmonar de 2023 (1), o tratamento geralmente é dividido em três etapas principais: 1) medidas gerais ou tratamento de suporte, para todos os grupos; 2) tratamento medicamentoso específico por grupo, quando houver indicação; 3) tratamento cirúrgico, com transplante de pulmão, para os casos de resposta terapêutica inadequada. Dessa forma, o processo de tratamento deve considerar uma estratégia complexa, envolvendo a avaliação inicial da gravidade e o acompanhamento da resposta ao tratamento (1).

De acordo com Miranda et al. (2025) (10), o tratamento da HP baseia-se em três principais vias terapêuticas: a da endotelina, a do óxido nítrico e a da prostaciclina. Os fármacos que atuam nessas vias exercem efeitos vasodilatadores e antiproliferativos, contribuindo para o controle dos sintomas e a melhora da qualidade de vida dos pacientes (10). Atualmente, cinco classes de medicamentos são utilizadas no manejo da doença: antagonistas dos receptores de endotelina (ERA), inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i), estimuladores da guanilato ciclase solúvel, análogos da prostaciclina e agonistas do receptor de prostaciclina (10).

A escolha do medicamento dependerá de fatores como perfil de eventos adversos, interação medicamentosa, comorbidades, disponibilidade e custo (1). Segundo o PCDT da Hipertensão Pulmonar de 2023 (1), dentre os fármacos disponíveis para uso em monoterapia estão ambrisentana, bosentana, iloprosta, sildenafil ou selexipague. Deve-se seguir o escalonamento adequado conforme cada caso e a indicação em bula dos medicamentos.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sotatercepte, primeiro medicamento de sua classe a atuar na via da superfamília TGF-beta, recebeu a designação de terapia inovadora pela FDA e foi aprovado em março de 2024 (10). No Brasil, o medicamento foi aprovado pela Anvisa em dezembro de 2024.

Como mencionado, o sotatercepte atua na via da superfamília TGF-beta, cuja desregulação está implicada na fisiopatologia da hipertensão arterial pulmonar. Nessa condição, há predomínio da sinalização mediada por activina e fatores de diferenciação do crescimento, associada à ativação de vias intracelulares proliferativas, em detrimento da sinalização mediada por proteínas morfogenéticas ósseas, que possui efeito antiproliferativo (10). O sotatercepte é uma proteína de fusão recombinante que se liga a ligantes circulantes dessa via, como a activina, reduzindo sua disponibilidade para interação com os receptores celulares e, conseqüentemente, a ativação das vias proliferativas. Esse mecanismo contribui para o reequilíbrio da sinalização celular e para a modulação do remodelamento vascular pulmonar.

No Quadro 3 são apresentados os dados da descrição técnica do medicamento.

Quadro 3. Descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Sotatercepte
Nome comercial	Winrevair®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de: - 45 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 1 frasco-ampola, 1 seringa preenchida de diluente, 1 adaptador, 1 seringa, 1 agulha e 4 envelopes com lenços umedecidos com álcool. - 45 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 2 frascos-ampolas, 2 seringas preenchidas de diluente, 2 adaptadores, 1 seringa, 1 agulha e 8 envelopes com lenços umedecidos com álcool. - 60 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 1 frasco-ampola, 1 seringa preenchida de diluente, 1 adaptador, 1 seringa, 1 agulha e 4 envelopes com lenços umedecidos com álcool. - 60 mg de sotatercepte em frasco-ampola de dose única em embalagem com 2 frascos-ampolas, 2 seringas preenchidas de diluente, 2 adaptadores, 1 seringa, 1 agulha e 8 envelopes com lenços umedecidos com álcool.
Detentor do registro/ Número de registro na ANVISA	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Registro: 101710238
Fabricante	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Sotatercepte, associado a outras terapias, é indicado para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP, Grupo 1 da Organização Mundial da Saúde [OMS]) para aumentar a capacidade de exercício e retardar a progressão da doença.

Indicação proposta	Pacientes adultos com HAP em CF III ou IV e risco de mortalidade intermediário a alto, apesar do tratamento otimizado com terapia dupla (ERA + PDE5i) e intolerância às prostaciclina ou terapia tripla (ERA+PDE5i + selexipague ou iloprost). Sotatercepte deve ser utilizado em associação à terapia existente.
Posologia e Forma de Administração	Dosagem inicial recomendada em adultos: Sotatercepte é administrado uma vez a cada 3 semanas por injeção subcutânea (SC) de acordo com o peso do paciente. A dose inicial de sotatercepte é de 0,3 mg/kg. Obtenha a hemoglobina (Hb) e a contagem de plaquetas antes da primeira dose de sotatercepte. Foram observados aumentos rápidos de Hb superiores a 2 g/dL após o início do tratamento. Não é recomendado iniciar o tratamento se a contagem de plaquetas for < 50.000/mm³ (< 50,0 x 10⁹ /L). Dose alvo recomendada em adultos: A dose alvo de sotatercepte é de 0,7 mg/kg administrada a cada 3 semanas. Obtenha e analise a hemoglobina (Hb) e a contagem de plaquetas antes de aumentar para a dose alvo de 0,7 mg/kg. Continuar o tratamento a 0,7 mg/kg a cada 3 semanas, a menos que sejam necessários ajustes posológicos. Dose esquecida, superdose ou subdose Se uma dose de sotatercepte for esquecida, administrar o mais rápido possível. Se a dose esquecida de sotatercepte não for aplicada dentro de 3 dias da data programada, ajuste o cronograma para manter intervalos de dosagem de 3 semanas. Em caso de superdose ou subdose, considere retrainar o paciente ou o cuidador sobre a administração adequada, conforme apropriado. Em caso de superdose, monitorar a eritrocitose. Modificações na dosagem em adultos devido ao aumento da hemoglobina ou diminuição da contagem de plaquetas Foram observados aumentos na Hb para níveis superiores a 2 g/dL acima do limite superior da normalidade (LSN) e reduções na contagem de plaquetas < 50.000/mm³ (< 50,0 x 10⁹ /L). Verifique a contagem de Hb e plaquetas antes de cada dose para as primeiras 5 doses, ou por mais tempo se os valores estiverem instáveis. Depois disso, monitore a Hb e a contagem de plaquetas periodicamente. Considere a avaliação do risco-benefício individualizada para o paciente para determinar se a modificação da dose é adequada
Patente	PI0618947 (formulação e novo uso, vigência prevista até 22/11/2026); PI0720476 (novo uso, vigência prevista até 18/12/2027); PI0807506 (novo uso e formulação, vigência prevista até 01/02/2028); PI0808164 (produto (macromolécula), vigência prevista até 04/02/2028) e BR112019000790 (formulação e novo uso, vigência prevista até 14/07/2037). *Para mais informações, consultar o apêndice 3.

Fonte: MSD. Bula do medicamento Winrevair® (sotatercepte); 2025 (11).

Contraindicações:

O sotatercepte está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente do medicamento (11).

Advertência e precauções:

Eritrocitose: Foram observados aumentos de hemoglobina (Hb) em pacientes durante o tratamento com sotatercepte. A eritrocitose grave pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos ou síndrome de hiperviscosidade (11).

Trombocitopenia grave: Foi observada diminuição da contagem de plaquetas em alguns pacientes usando sotatercepte e foi observada trombocitopenia grave (contagem de plaquetas < 50.000/mm³ (< 50,0 x 10⁹ /L)). A

trombocitopenia ocorreu com maior frequência em pacientes que também estavam recebendo infusão de prostaciclina (11).

Sangramento grave: Em estudos clínicos, foram relatados casos graves de hemorragia (por exemplo, hemorragia gastrointestinal, intracraniana) em 4% dos pacientes em terapia com sotatercepte e em 1% daqueles que receberam placebo. Os pacientes com eventos hemorrágicos graves tinham maior probabilidade de estar em terapia com prostaciclina e/ou agentes antitrombóticos, ou apresentar contagens baixas de plaquetas (11).

Toxicidade embriofetal: Com base em achados em estudos de reprodução animal, sotatercepte pode causar danos fetais quando administrado a uma gestante. Aconselhar as gestantes sobre o risco potencial para o feto. Aconselhar mulheres com potencial reprodutivo a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com sotatercepte e por, pelo menos, 4 meses após a dose final (11).

Fertilidade prejudicada: Com base em achados em animais, sotatercepte pode prejudicar a fertilidade feminina e masculina. Aconselhar os pacientes sobre os potenciais efeitos na fertilidade (11).

Casos específicos

Gravidez: Não há dados disponíveis sobre o uso de sotatercepte em gestantes para informar um risco associado ao medicamento de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo. No entanto, com base em estudos de toxicidade embriofetal animal, sotatercepte pode causar perda pós-implantação ou danos fetais quando administrado a uma gestante (11).

Mães lactantes: Não existem dados sobre a presença de sotatercepte no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Uma vez que não se sabe se o sotatercepte é excretado no leite materno, evite o uso de sotatercepte em lactantes e por 4 meses após a última dose (11).

Uso Pediátrico: A segurança e eficácia de sotatercepte não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade (11).

Uso geriátrico: Nenhum ajuste de dose de sotatercepte é necessário com base na idade.

Insuficiência renal: Não é necessário ajuste posológico de sotatercepte com base na insuficiência renal leve ou moderada. Dados limitados estão disponíveis sobre o uso de sotatercepte em pacientes com HAP e com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²) (11).

Insuficiência hepática: A utilização de sotatercepte não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática (Classificação de Child-Pugh A a C). Não é esperado que a insuficiência hepática influencie o metabolismo do sotatercepte, uma vez que o sotatercepte é metabolizado através do catabolismo celular (11).

Reações adversas

As reações adversas relatadas são de experiência em ensaios clínicos, como eles são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática (11).

Os dados a seguir refletem a exposição a sotatercepte no estudo clínico STELLAR: Reação muito comum (>1/10): Cefaleia; Epistaxe; Telangiectasia; Diarreia; Tontura; Erupção cutânea; Trombocitopenia. Reação comum (>1/100 e <1/10): Aumento da hemoglobina; Aumento da pressão arterial; Eritema (11).

Cuidados de armazenamento do medicamento

Armazenar sotatercepte em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar. Manter na embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Após preparo, utilize a solução reconstituída o mais rapidamente possível, em até 4 horas após a reconstituição, em temperatura de até 30°C. A estabilidade por até 4 horas foi comprovada para os aspectos físico-químicos do medicamento. Do ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o medicamento seja utilizado imediatamente após a reconstituição (11).

5.1 Preço proposto para a incorporação

Realizaram-se consultas nas plataformas Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 09/04/2026, considerando-se os menores preços de compras públicas, bem como o preço do sotatercepte sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Tabela 2). Não foram encontrados registros de compras públicas do medicamento sotatercepte. O demandante apresentou proposta de preço para a apresentação de 45 mg, correspondente a um desconto de 37,23% em relação ao Preço Fábrica (PF) sem impostos, ou de 54,05% em relação ao PF com ICMS de 18% (PF18%). Para a apresentação de 60 mg, o preço proposto não foi explicitado de forma clara pelo demandante. Entretanto, com base na estrutura e disposição das informações apresentadas no dossiê, o NATS interpretou que o valor proposto para a unidade da apresentação de 60 mg corresponde a R\$ 28.004,82.

Tabela 2. Preço da tecnologia proposta

Medicamento	Apresentação	Preço apresentação CMED (PMGV 18%)	Custo proposto pelo demandante
Sotatercepte	45 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + ADAPT + AGU + SER + 4 ENV LEN	R\$ 40.292,79	R\$ 21.003,62
	60 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 1,3 ML + ADAPT + AGU + SER + 4 ENV LEN	R\$ 53.723,69	R\$ 28.004,82

Fonte: Lista de Preços de Medicamentos – CMED, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (12) ; Posologia baseada no estudo ZENITH (15).

6. DEMANDA

Em dezembro de 2025, foi solicitado à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), pela empresa MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA, a avaliação da incorporação do sotatercepte para pacientes adultos com HAP em CF III ou IV e risco de mortalidade intermediário a alto, apesar do tratamento otimizado com terapia dupla (ERA + PDE5i) e intolerância às prostaciclina ou terapia tripla (ERA+PDE5i + selexipague ou iloprostá). Sotatercepte deve ser utilizado em associação à terapia existente.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório tem como objetivo avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e análise de impacto orçamentário apresentadas pelo demandante do sotatercepte em adição à terapia de base para pacientes adultos com HAP em CF III ou IV e risco de mortalidade intermediário a alto, em tratamento otimizado com terapia dupla e intolerância às prostaciclina ou terapia tripla, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

7.1 Definições da pergunta PICOS e estratégia de busca do demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Um comparativo entre a abordagem metodológica do demandante e do parecerista é apresentado no Quadro 4 e detalhado no Apêndice 1.

Quadro 4. Estratégia de busca e definição da pergunta PICOS do demandante e a análise crítica do parecerista

Descrição	Demandante	Comentário do Parecerista
Pergunta de pesquisa: População	Adultos com hipertensão arterial pulmonar	Inadequado para responder diretamente à pergunta de incorporação. A população definida na PICO da revisão (“adultos com hipertensão arterial pulmonar”) é mais ampla do que a população-alvo da proposta de incorporação, que se restringe a pacientes adultos com HAP em classe funcional III ou IV, risco de mortalidade intermediário a alto, em terapia dupla com intolerância às prostaciclina ou em terapia tripla. Essa discrepância compromete a aderência da revisão à pergunta decisória e favorece a inclusão de evidência indireta.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Sotatercepte + terapia de base	Adequado. A intervenção foi definida como sotatercepte associado à terapia de base, em concordância com a estratégia terapêutica avaliada nos estudos incluídos. O relatório descreve ainda que os ensaios consideraram o uso da tecnologia na posologia aprovada em bula, em adição à terapia de base estável. Como aprimoramento de clareza, recomenda-se explicitar, no componente da intervenção ou em nota explicativa, a posologia

		avaliada e o contexto de uso em associação à terapia de base.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Terapia de base + placebo; ausência de tratamento (no caso de estudos de extensão)	Inadequado para responder diretamente à pergunta de incorporação. A inclusão de “ausência de tratamento” como comparador não é compatível com a indicação avaliada, na qual os pacientes permanecem em terapia de base otimizada. Estudos de extensão abertos não devem definir o comparador do PICO, sendo mais adequados como evidência complementar de segurança e manutenção do efeito.
Pergunta de pesquisa: Desfechos	• Eficácia: Tempo até piora clínica; Sobrevida global; Sobrevida livre de transplante; Distância percorrida no TC6M; Melhora na CF da OMS; Melhora no escore de risco; NT-proBNP; Resistência vascular pulmonar; Pressão arterial pulmonar média; Qualidade de vida. • Segurança: Eventos adversos graves; Descontinuação por eventos adversos; Eventos adversos resultando em morte; Eventos adversos de interesse ou de interesse especial.	Parcialmente adequado. Embora os desfechos contemplados sejam pertinentes, a lista é extensa e não apresenta priorização entre desfechos clínicos críticos, desfechos importantes e marcadores substitutos. Essa falta de hierarquização reduz a clareza da síntese e da interpretação dos achados. Desfechos selecionados pelo parecerista: Primários: Sobrevida global; Desfecho composto primário; Qualidade de vida. Secundários: Eventos adversos graves; Descontinuação do tratamento por eventos adversos.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado de fase III, estudos de extensão e revisões sistemáticas com metanálise	Parcialmente adequado. Ensaio clínico randomizado de fase III são o desenho mais apropriado para responder à pergunta de intervenção. A inclusão de estudos de extensão abertos e de revisões sistemáticas no próprio PICO introduz heterogeneidade metodológica desnecessária. Na presença de ECRs, estudos de extensão sem comparador adequado não devem compor a base principal da evidência de eficácia comparativa, sendo mais apropriados como fonte complementar de segurança e durabilidade do efeito.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	MEDLINE (via PubMed) Embase Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) Também foi realizada consulta a especialistas para a identificação de estudos não identificados em outras fontes ou publicados após a realização da busca.	Adequado. As bases consultadas são adequadas e a estratégia ampla favorece a sensibilidade. Como aprimoramento, recomenda-se incorporar à estratégia termos relacionados à população-alvo, para maior alinhamento entre a busca e a pergunta da revisão.
Critérios de Elegibilidade	Foram incluídos estudos que avaliaram à questão PICOS de interesse, no formato de artigo completo, publicados em inglês,	Parcialmente adequado. Há inconsistência na descrição dos critérios de elegibilidade quanto ao idioma. Em um trecho, os autores informam inclusão

	português ou espanhol. Não foram realizadas restrições quanto à data da publicação.	de estudos publicados em inglês, português ou espanhol; em outro, afirmam que a busca não teve restrição por idioma. Essa divergência reduz a clareza e a reprodutibilidade do método.
Estudos incluídos	Entre os quatro estudos incluídos, três são ECR de fase III (STELLAR, ZENITH e HYPERION) e um é estudo de extensão, aberto e de longo prazo, que acompanha pacientes oriundos de ECR anteriores (SOTERIA)	Inadequado para responder diretamente à pergunta de incorporação. Embora tenham sido incluídos três ensaios clínicos randomizados de fase III e um estudo de extensão, apenas o estudo ZENITH contempla diretamente a população-alvo definida na proposta de incorporação, isto é, pacientes com HAP em classe funcional III ou IV. Os estudos STELLAR e HYPERION incluíram pacientes em classe funcional II ou III, configurando evidência indireta para a pergunta de interesse. Já o SOTERIA, por se tratar de estudo de extensão aberto, é mais apropriado como evidência complementar de segurança e manutenção do efeito do que como evidência comparativa principal de eficácia (Quadro 5).

Fonte: Elaborado pelos autores com base no dossiê

7.2 Evidências incluídas pelo demandante

Na avaliação das evidências clínicas apresentadas pelo demandante, observou-se que os estudos STELLAR, HYPERION e SOTERIA fazem parte do programa clínico do sotatercepte e trazem informações relevantes sobre eficácia, segurança e seguimento em longo prazo. No entanto, esses estudos apresentam limitações importantes de aplicabilidade em relação à população definida na PICO desta avaliação, composta por pacientes adultos com HAP em classe funcional III ou IV da OMS, em risco intermediário a alto, em tratamento otimizado.

Os estudos STELLAR e HYPERION incluíram pacientes em classe funcional II ou III da OMS, sem inclusão de pacientes em classe funcional IV. Dessa forma, seus resultados globais refletem populações mistas, apenas parcialmente sobrepostas à população-alvo da submissão. Embora ambos tenham incluído pacientes em classe funcional III, os dados específicos para esse subgrupo foram identificados de forma limitada nos materiais suplementares. No HYPERION, há resultado estratificado por classe funcional para o desfecho primário composto de tempo até piora clínica; entretanto, essa análise é apresentada como análise de subgrupo, e os próprios autores destacam que os intervalos de confiança não devem ser interpretados como evidência definitiva de efeito na ausência de teste estatístico formal. Além disso, para os demais desfechos priorizados nesta avaliação (sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos graves/sérios e descontinuação por eventos adversos) não foram identificados resultados estratificados especificamente para pacientes em classe funcional III.

No caso do STELLAR, os dados de subgrupo disponíveis no material suplementar se referem principalmente a desfechos funcionais ou laboratoriais, como distância caminhada em 6 minutos, resistência vascular pulmonar e NT-proBNP. Não foram identificados resultados estratificados por classe funcional III para os desfechos críticos definidos na PICO. Assim, a inclusão desses estudos na síntese principal exigiria extrapolar resultados da população total, que

também inclui pacientes em classe funcional II, ou utilizar seletivamente apenas alguns resultados de subgrupo disponíveis.

O estudo SOTERIA, por sua vez, apresenta limitações metodológicas distintas. Trata-se de um estudo de extensão aberto, sem randomização própria e sem grupo comparador concorrente, que incluiu participantes oriundos de estudos prévios com sotatercepte, incluindo STELLAR, PULSAR, ZENITH e HYPERION. Além disso, a população incluída é heterogênea quanto à classe funcional, ao histórico terapêutico e ao estudo de origem. Por essas características, o SOTERIA não permite estimar adequadamente o efeito comparativo do sotatercepte em relação à terapia de base ou placebo para a população definida na PICO. Seus resultados são mais apropriados como evidência complementar de segurança, tolerabilidade e manutenção de resposta em longo prazo, e não como evidência principal de eficácia comparativa.

Diante disso, entende-se que o estudo ZENITH constitui a evidência clínica mais diretamente aplicável à população-alvo desta avaliação, por incluir pacientes em classe funcional III ou IV e alto risco de mortalidade. Os estudos STELLAR, HYPERION e SOTERIA podem ser mencionados de forma descritiva, como evidência contextual ou complementar do programa clínico do sotatercepte, mas não foram considerados adequados para compor a síntese principal da evidência clínica nem a avaliação GRADE dos desfechos priorizados. Essa decisão busca preservar a consistência metodológica da análise e evitar que evidências indiretas, exploratórias ou não comparativas sejam interpretadas como evidência direta para a população-alvo da submissão.

No Quadro 5, apresenta-se uma visão geral das evidências incluídas pelo demandante, bem como as justificativas para sua não inclusão pelo parecerista na análise.

Quadro 5. Evidências incluídas pelo demandante e análise crítica do parecerista

Estudo	Incluída pelo demandante	Elegível para o PICOS	Decisão do parecerista	Justificativa
STELLAR (13)	Sim	Não	Excluir da análise	O estudo não foi desenhado para avaliar a população-alvo definida na submissão, uma vez que incluiu apenas pacientes em classe funcional II ou III da OMS e não incluiu pacientes em classe funcional IV. Assim, seus resultados globais refletem uma população mista e parcialmente distinta da PICO. Eventuais análises de subgrupo em pacientes em classe funcional III fornecem apenas evidência complementar e limitada, não sendo suficientes para substituir evidência direta na população-alvo completa, composta por pacientes em classe funcional III ou IV.
HYPERION (14)	Sim	Não	Excluir da análise	O estudo não foi desenhado para avaliar a população-alvo definida na submissão, uma vez que incluiu apenas pacientes em classe funcional II ou III da OMS e não incluiu pacientes em classe funcional IV. Assim, seus resultados globais refletem uma população mista e parcialmente distinta da PICO. Eventuais análises de subgrupo em pacientes em classe funcional III fornecem apenas evidência complementar e limitada, não sendo suficientes para substituir evidência direta na população-alvo completa, composta por pacientes em classe funcional III ou IV.
ZENITH (15)	Sim	Sim	Incluir	População elegível.

SOTERIA (16)	Sim	Não	Excluir da análise	O estudo incluiu participantes provenientes de estudos prévios com sotatercepte, como STELLAR, PULSAR, ZENITH e HYPERION. Por se tratar de estudo de extensão aberto, sem randomização própria e sem grupo comparador concorrente, com população heterogênea quanto à classe funcional, seus resultados não respondem diretamente à pergunta comparativa da submissão.
--------------	-----	-----	--------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores

7.3 Evidência clínica apresentada pelo parecerista

Os principais aprimoramentos metodológicos implementados nesta análise foram:

- Reformulação da pergunta de pesquisa, com delimitação mais precisa da população de interesse e foco em ensaios clínicos randomizados como desenho principal para responder à pergunta de intervenção, em consonância com a proposta de incorporação e com a natureza comparativa da revisão.
- Revisão da estratégia de busca, com inclusão do componente população na formulação da busca, atualização formal das buscas em 01 de abril de 2026 e ampliação das fontes consultadas, incluindo MEDLINE, LILACS, Embase, CENTRAL e ClinicalTrials.gov, a fim de aumentar a sensibilidade e a especificidade na identificação de estudos relevantes.
- Padronização dos critérios de elegibilidade, com definição mais clara do tipo de estudo elegível e restrição da análise principal aos ensaios clínicos randomizados, por serem o delineamento mais apropriado para responder à pergunta de eficácia comparativa.
- Separação entre evidência confirmatória e evidência exploratória, distinguindo claramente os resultados oriundos de análises primárias daqueles provenientes de análises de subgrupos ou de estudos de extensão, os quais não devem sustentar, isoladamente, inferências confirmatórias para a população-alvo.
- Revisão e hierarquização dos desfechos, com priorização de um conjunto mais enxuto de desfechos críticos para a tomada de decisão clínica, distinguindo desfechos clínicos relevantes de marcadores substitutos e alinhando a análise às recomendações metodológicas do Cochrane Handbook e do Guia para elaboração de PTC.
- Reavaliação do risco de viés por desfecho, em conformidade com a ferramenta RoB 2, considerando que o julgamento global uniforme por estudo, adotado pelo demandante, não captava adequadamente variações importantes entre os diferentes desfechos avaliados.
- Reavaliação da certeza da evidência com foco nos desfechos críticos, aplicando o GRADE de forma coerente com os desfechos priorizados e não sustentando a classificação de alta certeza proposta pelo demandante para todos os desfechos, uma vez que a evidência variou entre moderada e baixa na presente análise.
- Exclusão de revisões sistemáticas da síntese de evidências e tratamento separado dos estudos de extensão, de modo a evitar sobreposição de dados, dupla contagem e confusão entre evidência comparativa principal e evidência complementar de segurança e durabilidade do efeito.

A seguir, são apresentados os ajustes realizados na seleção dos estudos, e a reavaliação crítica das evidências incluídas.

7.3.1 Pergunta de pesquisa

O acrônimo PICOS foi estruturado com foco em ensaios clínicos controlados randomizados, e a estratégia de busca foi elaborada com base nos elementos da pergunta de pesquisa. Optou-se pela inclusão do componente população (P), visando aumentar a sensibilidade e a especificidade na recuperação de estudos relevantes. Essa abordagem está alinhada às recomendações do *Cochrane Handbook*, que orienta que as estratégias de busca sejam guiadas pelos critérios de elegibilidade e desenhadas para maximizar a identificação de evidências pertinentes (17). A estratégia de busca completa encontra-se descrita no Apêndice 2. As buscas foram conduzidas no dia 01 de abril de 2026 nas bases MEDLINE (via PubMed), LILACS (via BVS), EMBASE (via Elsevier), CENTRAL (via Cochrane Library) e no ClinicalTrials.gov, totalizando 341 referências (Figura 1). Após a remoção de duplicatas e a triagem por título e resumo, seis estudos foram selecionados para leitura na íntegra e um estudo foi elegível. Todas as etapas do processo foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores, com o auxílio da plataforma Rayyan.

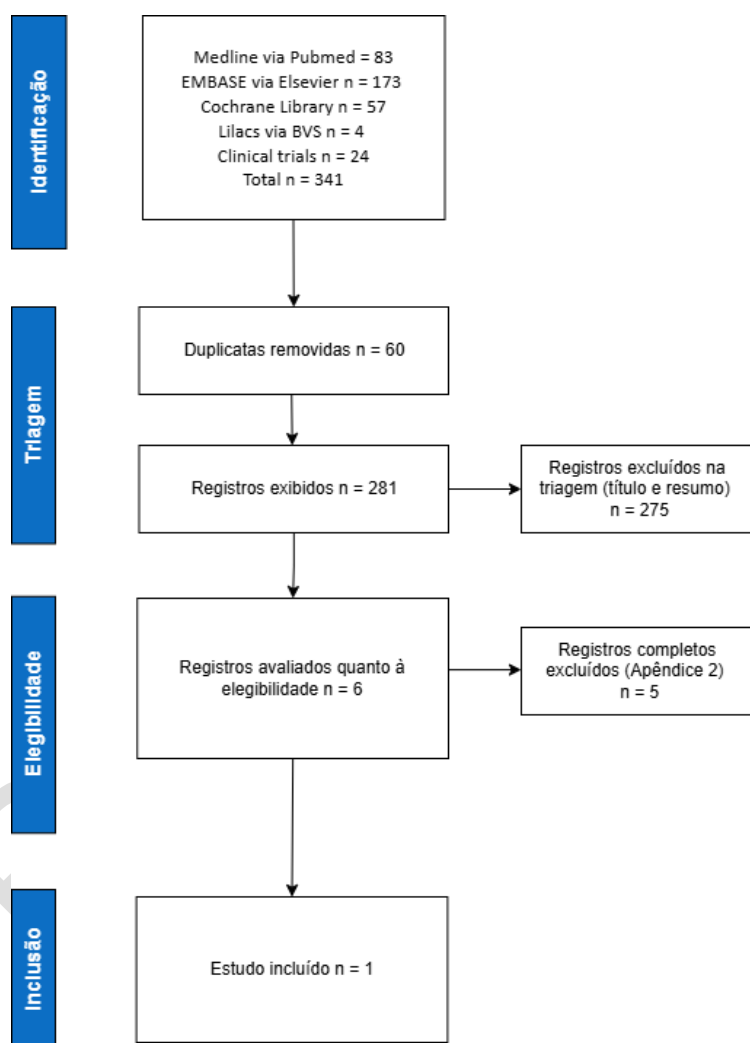


Figura 1. Fluxograma Prisma

Fonte: Elaborado pelos autores

7.3.2 Descrição do estudo selecionado

As principais características metodológicas e clínicas do estudo ZENITH encontram-se sumarizadas no Quadro 6.

Quadro 6. Características metodológicas e clínicas do estudo ZENITH

Itens	Descrição
Estudo	ZENITH – <i>Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death</i>
Delineamento	Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
População	Adultos (18–75 anos) com hipertensão arterial pulmonar (grupo 1), classe funcional III ou IV da Organização Mundial da Saúde, alto risco (REVEAL Lite 2 $\geq$ 9), em terapia de base otimizada
Intervenção	Sotatercepte subcutâneo (0,3 mg/kg inicial, titulado até 0,7 mg/kg) a cada 3 semanas, associado à terapia de base
Comparador	Placebo associado à terapia de base
Duração	Seguimento mediano de 10,6 meses (sotatercepte) e 7,1 meses (placebo); administração a cada 21 dias
Desfechos primários	Composto: morte por qualquer causa, transplante pulmonar ou hospitalização $\geq$ 24h por piora da HAP (tempo até o primeiro evento)
Desfechos secundários	Sobrevida global; sobrevida livre de transplante; mortalidade; escore REVEAL Lite 2; NT-proBNP; pressão arterial pulmonar média; resistência vascular pulmonar; classe funcional; teste de caminhada de 6 minutos; qualidade de vida (EQ-5D-5L)
Total de participantes	172 pacientes (86 no grupo sotatercepte; 86 no grupo placebo)
Principais resultados	Redução de 76% no risco do desfecho primário (HR 0,24; IC95% 0,13–0,43).

Fonte: Elaborado pelos autores com base no estudo Zenith (15)

7.3.2.1 Humbert M et al., 2025 (ZENITH)

Trata-se de ensaio clínico randomizado de fase 3, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança do sotatercepte em pacientes com hipertensão arterial pulmonar avançada e alto risco de morte. Foram incluídos 172 pacientes adultos com HAP do grupo 1, em classe funcional III ou IV da OMS, com escore REVEAL Lite 2 $\geq$ 9, apesar do uso de terapia de base otimizada, dupla ou tripla. Os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para receber sotatercepte subcutâneo ou placebo, administrados a cada 3 semanas, em adição ao tratamento padrão. As análises de eficácia foram conduzidas na população *intention-to-treat*.

O desfecho primário foi um composto de morte por qualquer causa, transplante pulmonar ou hospitalização por piora da HAP com duração mínima de 24 horas, avaliado como tempo até o primeiro evento e adjudicado por comitê independente e cego. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, sobrevida livre de transplante, mudança no escore REVEAL Lite 2, NT-proBNP, pressão arterial pulmonar média, resistência vascular pulmonar, classe funcional da OMS, distância no teste de caminhada de 6 minutos e qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D-5L, segundo estratégia hierárquica pré-especificada.

Resultados

O dossiê do demandante apresentou múltiplos desfechos de eficácia e segurança, sem distinção clara entre desfechos primários e secundários, e o risco de viés foi sumarizado por estudo, sem avaliação transparente por desfecho. Por essa razão, nesta análise crítica, os resultados foram organizados a partir de um conjunto previamente

definido de desfechos críticos, selecionados por sua maior relevância clínica e decisória, sobre os quais também se concentraram a reavaliação do risco de viés e da certeza da evidência. Diante disso, na presente análise, optou-se por priorizar os seguintes desfechos críticos: sobrevida global, desfecho composto primário, qualidade de vida (EQ-5D-5L), eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos. Esses desfechos foram selecionados por sua maior relevância clínica e decisória, e sobre eles se concentraram a apresentação dos resultados, a reavaliação do risco de viés e a reclassificação da certeza da evidência, apresentados nos próximos itens do relatório.

Desfechos de eficácia

Desfecho composto primário

O desfecho composto primário, definido como morte por qualquer causa, transplante pulmonar ou hospitalização por piora da hipertensão arterial pulmonar, ocorreu em 15/86 pacientes no grupo sotatercepte + terapia de base e em 47/86 pacientes no grupo placebo + terapia de base, correspondendo a um *Hazard ratio* (HR) de 0,24 (IC95% 0,13 a 0,43). Em termos absolutos observados no estudo, isso correspondeu a riscos de 17,4% e 54,7%, respectivamente, com diferença absoluta aproximada de 37 pontos percentuais a favor do sotatercepte. Esse resultado sugere redução importante da ocorrência de eventos de morbimortalidade no grupo intervenção. Entretanto, a magnitude do efeito foi predominantemente influenciada pela redução de hospitalizações por piora da HAP (9,3% vs. 50,0%), enquanto os componentes morte (8,1% vs. 15,1%) e transplante pulmonar (1,2% vs. 7,0%) foram menos frequentes. Além disso, os componentes do desfecho não foram capturados de forma totalmente homogênea ao longo do seguimento, o que reforça a necessidade de interpretação cautelosa.

Sobrevida global

Observou-se menor número de óbitos no grupo sotatercepte + terapia de base em comparação ao grupo placebo + terapia de base (7/86 vs. 13/86), com HR 0,42 (IC95% 0,17 a 1,07). Em termos absolutos observados no estudo, os riscos foram de 8,1% e 15,1%, respectivamente, correspondendo a diferença absoluta aproximada de 7 pontos percentuais a favor do sotatercepte. Como o intervalo de confiança incluiu a ausência de efeito, o resultado deve ser interpretado com cautela.

Qualidade de vida (EQ-5D-5L)

Para qualidade de vida, os dados foram apresentados como mudança mediana observada, sem estimativa comparativa formal entre os grupos. No grupo sotatercepte, a mudança mediana foi de 0,060 (variação: -1,020 a 0,512), enquanto no grupo placebo foi de 0,007 (variação: -0,358 a 0,740), sugerindo diferença de pequena magnitude de que o sotatercepte pode melhorar a qualidade de vida. A interpretação desse resultado é limitada pela ausência de estimativa comparativa formal e pelo fato de os dados ausentes não terem sido imputados.

Desfechos de segurança

Evento adverso grave

No estudo ZENITH, evento adverso grave foi definido como qualquer ocorrência médica indesejável que resultasse em morte, representasse ameaça à vida, exigisse hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente, resultasse em incapacidade ou invalidez persistente ou significativa, estivesse associada a anomalia congênita ou malformação congênita, ou exigisse intervenção para prevenir deficiência ou dano permanente.

A evidência de certeza moderada sugere que eventos adversos graves provavelmente são menos frequentes com sotatercepte. Foram observados 46/86 (53,5%) eventos no grupo sotatercepte + terapia de base e 55/86 (64%) no grupo placebo + terapia de base, correspondendo a um *Relative risk* (RR) de 0,84 (IC95% 0,65 a 1,08). Em termos absolutos observados no estudo, isso corresponde a cerca de 54 *versus* 64 eventos por 100 pacientes, ou aproximadamente 10 eventos adversos graves a menos por 100 pacientes tratados, com intervalo de confiança variando de 22,4 eventos a menos a 5,1 eventos a mais por 100 pacientes. No entanto, o intervalo de confiança também é compatível com pouca ou nenhuma diferença entre os grupos, alcançando no limite superior um possível aumento próximo ao limiar de relevância clínica definido para desfechos de segurança.

Os principais eventos adversos graves relatados incluíram eventos cardíacos, como fibrilação atrial, taquicardia e insuficiência cardíaca; eventos gastrointestinais, como dor abdominal, colite ulcerativa e gastrite hemorrágica; eventos hepatobiliares, como cálculo em ductos biliares e insuficiência hepática; além de infecções, úlcera de pele e fadiga, entre outros.

Descontinuação por evento adverso

Descontinuação por eventos adversos pode ser menos frequente com sotatercepte. Não houve descontinuações no grupo sotatercepte e ocorreram 4/86 no grupo placebo (RR 0,11; IC95% 0,01 a 2,03), o que corresponde, em termos absolutos observados no estudo, a cerca de 5 descontinuações a menos por 100 pacientes. Entretanto, a estimativa é imprecisa.

7.3.2.2 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés apresentada pelo demandante apresenta inconsistências metodológicas. Embora os autores informem que essa avaliação foi conduzida com base nos “desfechos primários da revisão sistemática”, tais desfechos não foram claramente definidos no contexto da pergunta PICO, tampouco houve distinção explícita entre desfechos primários e secundários ao longo do relatório.

Além disso, o risco de viés foi apresentado de forma sumarizada por estudo, sem detalhamento por desfecho, o que diverge das recomendações da ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2), que preconiza avaliação específica para cada desfecho (18). Essa abordagem limita a identificação de eventuais variações

no risco de viés entre os diferentes resultados analisados. O demandante também considerou o estudo como baixo risco de viés para todos os domínios, o que diverge da análise crítica do NATS.

Diante dessas limitações, procedeu-se à reclassificação dos desfechos, em conformidade com as recomendações do *Cochrane Handbook*, que orienta a seleção de um conjunto limitado de desfechos críticos (idealmente até sete), priorizando aqueles mais relevantes para a tomada de decisão clínica (17). Também, em conformidade com o Guia para elaboração de PCDT, que enfatiza a priorização de desfechos clinicamente relevantes e centrados no paciente, tais como mortalidade, sobrevida e qualidade de vida, em detrimento de desfechos substitutos ou intermediários (19). Assim, os desfechos considerados nesta análise foram: sobrevida global, desfecho composto primário, qualidade de vida (EQ-5D-5L), eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Com base nessa reavaliação, não se concorda integralmente com o julgamento realizado pelo demandante de baixo risco de viés em todos os domínios e para todos os desfechos do estudo ZENITH. Concorde-se com o baixo risco nos domínios referentes ao processo de randomização (domínio 1) e aos desvios da intervenção pretendida (domínio 2), considerando que o estudo foi randomizado, conduzido em regime duplo-cego e analisado, para os principais desfechos de eficácia, segundo o princípio da intenção de tratar.

Para os desfechos sobrevida global e desfecho composto primário, o risco de viés foi considerado baixo. A sobrevida global é um desfecho objetivo, pouco suscetível a viés de mensuração, e não foram identificadas perdas em magnitude suficiente para comprometer a estimativa do efeito. O desfecho composto também foi considerado de baixo risco de viés, uma vez que foi pré-especificado, avaliado como tempo até o primeiro evento e composto por eventos clínicos objetivos, com mensuração semelhante entre os grupos. Apesar disso, a interpretação clínica do desfecho composto requer cautela. O resultado combina componentes de gravidade e frequência distintas, incluindo morte, transplante pulmonar e hospitalização por piora da HAP, e o efeito observado foi predominantemente influenciado pelo componente hospitalização. Assim, essa limitação foi considerada como aspecto relevante para a interpretação da magnitude e importância clínica do efeito.

Para qualidade de vida, avaliada pelo EQ-5D-5L, o julgamento considerado mais apropriado foi alto risco de viés, principalmente no domínio de dados ausentes. Esse desfecho é autorrelatado, dependente do preenchimento pelos participantes e, portanto, particularmente vulnerável ao impacto de perdas ou baixa completude das respostas. Nessa situação, é plausível que os dados ausentes estejam relacionados ao estado clínico dos participantes e/ou ao efeito da intervenção, o que pode introduzir viés na estimativa do efeito. Por esse motivo, considerou-se que a baixa completude/compliance dos dados compromete a confiabilidade da estimativa comparativa de qualidade de vida.

Para eventos adversos graves, o julgamento global foi de algumas preocupações. A preocupação não se refere principalmente à definição ou mensuração dos eventos, que são clinicamente relevantes e relativamente objetivos, mas à comparabilidade do tempo de exposição e seguimento entre os grupos. Como participantes expostos ou acompanhados por mais tempo têm maior oportunidade de apresentar e ter eventos adversos registrados, diferenças no tempo de observação podem influenciar a comparação entre os grupos, especialmente quando os resultados são apresentados como proporção de participantes com evento. Para descontinuação do tratamento por eventos

adversos, também se considerou julgamento global de algumas preocupações. Além do possível impacto do tempo desigual de exposição e seguimento, esse desfecho envolve uma decisão clínica de interrupção do tratamento, potencialmente influenciada por tolerabilidade, alterações laboratoriais, gravidade clínica e eventos intercorrentes.

Dessa forma, o julgamento proposto para o estudo ZENITH foi: baixo risco de viés para sobrevida global e desfecho composto primário; alto risco de viés para qualidade de vida; e algumas preocupações para eventos adversos graves e descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Os julgamentos do demandante são apresentados no Apêndice 1 e a nova avaliação realizada pelo NATS é apresentada na Figura 2.

<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>	
Sobrevida Global	+	+	+	+	+	+	+
Desfecho composto	+	+	+	+	+	+	!
Qualidade de Vida	+	+	-	!	+	-	-
Evento adverso grave	+	+	!	+	+	!	!
Descontinuação por evento adverso	+	+	!	+	+	!	!

+ Baixo risco
! Algumas preocupações
- Alto risco

D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Dados ausentes do desfecho
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

Figura 2. Risco de viés elaborado pelo NATS.

Fonte: elaboração própria através do site www.riskofbias.info

7.3.2.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência elaborada pelo demandante apresenta algumas limitações metodológicas. Embora o relatório informe que a avaliação foi conduzida com base nos desfechos primários da revisão sistemática, tais desfechos não foram claramente definidos ao longo do texto. Além disso, a própria revisão foi estruturada de forma ampla para pacientes adultos com HAP, resultando na inclusão de estudos com populações distintas daquelas previstas na proposta de incorporação, como STELLAR e HYPERION, que incluíram pacientes em classe funcional II ou III, ao passo que a indicação pleiteada se restringe a pacientes em classe funcional III ou IV (Apêndice 1). Ainda assim, o demandante não explicitou rebaixamento por indireção decorrente dessa discrepância populacional.

Essa limitação é relevante porque a extrapolação de resultados obtidos em pacientes com HAP em classe funcional II–III para a população-alvo da incorporação, composta por pacientes em classe funcional III–IV, não é metodologicamente neutra. Trata-se de populações com gravidade clínica diferente, e a simples sobreposição parcial em classe funcional III não autoriza inferência confirmatória para todo o grupo de interesse. Assim, para a presente análise, entendeu-se que a evidência diretamente aplicável à população-alvo deriva prioritariamente do estudo ZENITH, enquanto os demais estudos têm caráter indireto ou complementar.

O demandante informou ainda que, sempre que possível e conforme a disponibilidade de dados, a análise da imprecisão foi conduzida com base em abordagem minimamente contextualizada, utilizando diferenças mínimas clinicamente importantes definidas a partir de revisão da literatura. Foram adotados os seguintes limiares: 10% para mudança na classe funcional, 1% para mortalidade, 5% para eventos adversos graves e 33 metros para o teste de caminhada de 6 minutos. No mesmo trecho, o relatório afirma que a certeza da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados. Contudo, essa conclusão não se mostrou integralmente coerente com a apresentação subsequente dos resultados, nem com a necessidade de considerar a indireção da população para parte importante do corpo de evidência incluído.

Diante dessas limitações, procedeu-se à reavaliação da certeza da evidência com foco nos desfechos críticos previamente priorizados nesta análise e tomando como principal base a evidência diretamente aplicável à população-alvo, isto é, o estudo ZENITH. Os julgamentos foram conduzidos segundo os domínios do método GRADE, utilizando, para a análise da imprecisão, os mesmos limiares de importância clínica adotados pelo demandante.

Para o desfecho de sobrevida global, a certeza da evidência foi classificada como moderada, com rebaixamento em um nível por imprecisão, uma vez que, considerando o limiar de 1% adotado para mortalidade, o intervalo de confiança de 95% incluiu a ausência de efeito e não permitiu afastar efeito inferior ao clinicamente importante.

Para o desfecho composto primário, a certeza da evidência também foi classificada como moderada, com rebaixamento em um nível por limitações metodológicas, considerando que o efeito observado foi predominantemente influenciado pelo componente hospitalização e que os componentes do desfecho não foram capturados de forma totalmente homogênea ao longo do seguimento.

Para qualidade de vida, avaliada pelo EQ-5D-5L, a certeza da evidência foi classificada como baixa, com rebaixamento em dois níveis por limitações metodológicas muito sérias, uma vez que os dados ausentes não foram imputados, aumentando o risco de viés e comprometendo a confiabilidade das estimativas.

Para eventos adversos graves, a certeza da evidência foi classificada como moderada, com rebaixamento em um nível por imprecisão, dado que, à luz do limiar de 5% adotado pelo demandante, o intervalo de confiança de 95% abrangeu desde benefício clinicamente relevante até pouca ou nenhuma diferença entre os grupos.

Para descontinuação do tratamento por eventos adversos, a certeza da evidência foi classificada como baixa, com rebaixamento em dois níveis por imprecisão muito séria, em razão do número muito reduzido de eventos, da ausência de eventos em um dos grupos e do amplo intervalo de confiança, compatível tanto com benefício importante quanto com possível dano.

De modo geral, a certeza da evidência variou entre moderada e baixa nos desfechos críticos avaliados. Assim, não se sustenta a classificação uniforme de alta certeza proposta pelo demandante, tampouco a ausência de rebaixamento por indireção quando considerados estudos com população distinta da solicitação de incorporação. A tabela 3, apresenta o julgamento realizado pelo parecerista.

Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência pela abordagem GRADE.

	Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Desfechos	Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[sotatercepte]	[placebo]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global	1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	7/86 = 8,1%	13/86 = 15,1%	HR 0,42 (IC95% 0,17 a 1,07)	8,5 óbitos a menos por 100; (de 12,4 a menos a 1,0 a mais)	Moderada ⊕⊕⊕○
Desfecho composto primário	1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	15/86 = 17,4%	47/86 = 54,7%	HR 0,24 (IC95% 0,13 a 0,43)	37,4 eventos a menos por 100; (de 44,9 a menos a 25,8 a menos)	Moderada ⊕⊕⊕○
Qualidade de vida (EQ-5D-5L)	1	Ensaio clínico randomizado	muito grave ^c	não grave	não grave	Não avaliado*	nenhum	Mediana: 0,060	Mediana: 0,007	Não aplicável	Diferença mediana observada: 0,053 ponto a favor do sotatercepte; IC95% não disponível	Baixa ⊕⊕○○
Evento adverso grave	1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	46/86 = 53,5%	55/86 = 64,0%	RR 0,84 IC95% 0,65 a 1,08	10,2 eventos a menos por 100; (de 22,4 a menos a 5,1 a mais)	Moderada ⊕⊕⊕○
Descontinuação por EA	1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	0/86 = 0%	4/86 = 4,7%	RR 0,11 IC95% 0,01 a 2,03	4,1 descontinuações a menos por 100; (de 4,6 a menos a 4,8 a mais)	Baixa ⊕⊕○○

Justificativas:

- rebaixado em 1 nível por imprecisão: o IC95% incluiu ausência de efeito. Considerando limiar de importância clínica de 1% para mortalidade, os dados não permitem confirmar com segurança benefício clinicamente importante.
- rebaixada em um nível por imprecisão/fragilidade da estimativa, considerando o número limitado de participantes e eventos, além da interrupção precoce do estudo por benefício em análise interina, o que pode superestimar a magnitude do efeito.
- rebaixado em 2 níveis por limitações metodológicas muito sérias: a dados incompletos para EQ-5D-5L, desfecho autorrelatado, com baixa completude/compliance das respostas e potencial viés associado aos dados ausentes.
- rebaixado em 1 nível por imprecisão séria. Considerando limiar de diferença absoluta de 5 pontos percentuais para desfechos de segurança, o IC95% abrange desde redução clinicamente relevante de eventos adversos graves até possível aumento próximo ou ligeiramente acima do limiar de relevância clínica.
- rebaixado em 2 níveis por imprecisão muito séria. Embora a estimativa pontual sugira menor ocorrência de descontinuação por eventos adversos com sotatercepte, houve número pequeno de eventos (0/86 vs 4/86) e o IC95% foi muito amplo, cruzando a linha de nulidade e sendo compatível tanto com benefício quanto com possível dano.

*Não rebaixado adicionalmente por imprecisão, pois não houve estimativa comparativa formal com IC95% para julgamento adequado da precisão. A incerteza foi considerada principalmente no domínio de risco de viés, devido à baixa completude dos dados.

7.4 Consideração da evidência

A evidência clínica diretamente aplicável à população-alvo desta análise deriva do estudo ZENITH, único ensaio clínico randomizado incluído que avaliou pacientes com HAP em classe funcional III ou IV e alto risco de mortalidade, em uso de terapia de base otimizada. Nesse estudo, o sotatercepte em adição à terapia de base apresenta uma provável redução de eventos de morbimortalidade, de risco de morte e de eventos adversos graves. Para qualidade de vida, a evidência sugere que o sotatercepte pode proporcionar melhora, embora com maior incerteza. De modo geral, a certeza da evidência variou de moderada a baixa entre os desfechos críticos avaliados.

Entretanto, a interpretação desses achados requer cautela. O estudo foi interrompido precocemente por benefício, o que pode estar associado à superestimação do efeito do tratamento. Além disso, o benefício observado no desfecho composto primário foi predominantemente impulsionado pela redução de hospitalizações por piora da HAP, ao passo que os componentes morte e transplante pulmonar apresentaram menor frequência. Também foram identificadas limitações metodológicas relevantes, especialmente relacionadas a dados ausentes, ao desequilíbrio no tempo de seguimento entre os grupos e à maior incerteza em desfechos autorrelatados, como qualidade de vida. Assim, os resultados do estudo ZENITH sugerem benefício clínico do sotatercepte na população avaliada, mas a magnitude desse benefício e sua interpretação em desfechos mais críticos devem ser consideradas com cautela, à luz das limitações metodológicas identificadas e da certeza da evidência, que não sustenta classificação uniforme de alta certeza apresentada pelo demandante.

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentados a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS COCHRANE BRAZIL.

8.1. Avaliação econômica

O Quadro 7 mostra as principais características do modelo econômico para avaliar o sotatercepte em adição à terapia de base para hipertensão arterial pulmonar no tratamento de pacientes adultos em classe funcional III ou IV, risco intermediário a alto e em terapia dupla (intolerantes às prostaciclina) ou tripla em comparação à utilização da terapia de base (terapia dupla ou tripla) no SUS.

Quadro 7. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade e custo-utilidade	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: Sotatercepte em associação à terapia de base dupla ou tripla Comparadores: Terapia de base dupla ou tripla	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Adultos (≥ 18 anos), com HAP CF da OMS III ou IV, risco intermediário a alto e em terapia dupla intolerante à prostaciclina ou terapia tripla.	Parcialmente adequado. A população descrita (pacientes com HAP classe funcional III–IV, risco intermediário a alto, em terapia de base) está alinhada à PICO. Entretanto, o modelo incorpora dados combinados dos estudos STELLAR e ZENITH, sendo que apenas o estudo ZENITH reflete adequadamente a população-alvo de maior gravidade (classe III–IV e alto risco). O estudo STELLAR incluiu predominantemente pacientes com classe funcional II–III, o que introduz heterogeneidade clínica e potencial viés na estimativa de efetividade.
Desfecho(s) de saúde utilizados	AVAQ incrementais AVG incrementais Hospitalizações evitadas Transplantes evitados	Adequado.
Horizonte temporal	Toda vida (Horizonte de vida 49,8 anos)	Parcialmente adequado. Horizonte efetivo de vida 45,6 anos.
Taxa de desconto	5% para custos e qualidade de vida	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de Vida ajustados por qualidade (AVAQ) Anos de Vida Ganhos (AVG)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos: das intervenções, administração dos medicamentos, custos de acompanhamento e dos eventos de saúde.	Adequado. Foram considerados custos diretos médicos, compatíveis com a perspectiva do SUS.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Markov	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes com 50,2 anos	Inadequado. A utilização de média ponderada entre os estudos STELLAR e ZENITH para definição da idade da coorte não é apropriada, uma vez que o estudo STELLAR não representa a população-alvo da PICO. Considerando que o estudo ZENITH é o que melhor reflete a população de interesse, a idade inicial mais adequada para o modelo seria de 54,4 anos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

Fonte: Elaboração própria

8.1.1. População

A população avaliada consiste em pacientes adultos (≥ 18 anos) com HAP sintomática, classificados como CF III ou IV de acordo com a OMS, com risco de mortalidade intermediário a alto e em uso de terapia de base dupla e intolerância às prostaciclina ou terapia de base tripla.

As características demográficas e antropométricas da população (idade média de 50,2 anos) foram derivadas de média ponderada dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15) para idade e de dados de peso corporal (66,1 kg) e proporção de mulheres (70,6%) do DataSUS (2024).

Análise do NATS:

O NATS considerou inadequada a utilização dos parâmetros antropométricos derivados da combinação dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15), uma vez que essa abordagem não reflete adequadamente a população definida na pergunta PICOS. Destaca-se que o estudo STELLAR incluiu predominantemente pacientes com menor gravidade clínica (classe funcional II–III), não sendo representativo da população-alvo do modelo, composta por pacientes com maior gravidade (classe funcional III–IV) (13).

8.1.2. Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, em conformidade com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (20).

8.1.3. Horizonte temporal

O demandante utilizou idade média ponderada (50,2 anos) derivada dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15) para definição da idade inicial da coorte e, conseqüentemente, do horizonte temporal do modelo.

Análise do NATS:

Destaca-se, contudo, que a idade média observada no estudo ZENITH (15) (54,4 anos) é a mais representativa da população-alvo, implicaria redução do horizonte temporal efetivo, o que pode influenciar marginalmente a estimativa de custos e desfechos ao longo do tempo. Entretanto, essa escolha tem impacto limitado nos resultados, uma vez que o modelo adota horizonte de vida inteira com limite máximo de idade de 100 anos.

Apesar da inconsistência na definição da idade inicial da coorte, o impacto sobre os resultados tende a ser limitado, uma vez que o modelo adota horizonte de vida inteira com limite máximo de idade de 100 anos e aplica taxa de desconto de 5% ao ano, reduzindo a influência de eventos em horizontes mais longos.

8.1.4. Intervenção e comparador

Intervenção – sotatercepte em adição à terapia de base:

Fase de tratamento: Administração de sotatercepte por via subcutânea, em associação à terapia de base. A dose inicial recomendada é de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas, com escalonamento para a dose alvo de 0,7 mg/kg a cada 3 semanas, conforme o peso do paciente e tolerabilidade. O medicamento é apresentado como pó liofilizado para solução injetável, em frascos-ampola de dose única nas concentrações de 45 mg ou 60 mg.

Manutenção: Após o período inicial, recomenda-se a continuidade do tratamento na dose de 0,7 mg/kg a cada 3 semanas, salvo necessidade de ajustes posológicos.

Comparador – terapia de base (dupla ou tripla):

Terapia dupla: Combinação de antagonista do receptor de endotelina (ERA), incluindo bosentana (125 mg duas vezes ao dia) ou ambrisentana (10 mg uma vez ao dia), associada a inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i), como sildenafil (20 mg três vezes ao dia), administrados por via oral de forma contínua.

Terapia tripla: Combinação de ERA (bosentana ou ambrisentana) e PDE5i (sildenafil), associada a um agonista do receptor de prostaciclina, como selexipague (1,6 mg duas vezes ao dia, via oral), ou um análogo de prostaciclina, como iloprost (5 mcg por inalação, administrado de seis a nove vezes ao dia).

Duração do tratamento: As terapias de base são administradas de forma contínua, conforme prática clínica e protocolos estabelecidos para o manejo da hipertensão arterial pulmonar, conforme adotado nos estudos clínicos STELLAR e ZENITH (13,15)

Análise do NATS:

Do ponto de vista clínico, a definição do comparador como terapia de base combinada está alinhada às recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de HAP (1), que orienta a intensificação terapêutica de acordo com a gravidade da doença, incluindo o uso de terapia dupla ou tripla em pacientes com maior risco, como aqueles em classe funcional (CF) III–IV. No entanto, segundo o próprio PCDT, a classe funcional orienta a estratégia terapêutica (número de medicamentos), mas não determina diretamente a dose dos fármacos. A titulação

das terapias é realizada de forma individualizada, considerando a resposta clínica, a tolerabilidade e a ocorrência de eventos adversos.

Nesse contexto, fármacos frequentemente utilizados na HAP apresentam esquemas de titulação progressiva e nem sempre são mantidos nas doses máximas de bula. O selexipague, por exemplo, é escalonado até a dose máxima tolerada; a bosentana requer fase de indução antes da manutenção; e o iloprostá pode ter frequência de administração ajustada conforme tolerabilidade. Assim, não é clinicamente apropriado presumir, sem justificativa explícita, que todos os pacientes em terapia de base utilizem de forma contínua e uniforme as doses máximas de todos os componentes do comparador.

Na avaliação econômica apresentada pelo demandante, a composição da terapia de base é descrita, mas não há detalhamento suficiente sobre as doses efetivamente adotadas no modelo, tampouco se foram utilizadas doses médias, doses alvo, doses máximas ou valores derivados de prática clínica real. Essa ausência de transparência limita a reprodutibilidade do modelo e dificulta a avaliação da aderência dos custos do comparador à prática assistencial e aos estudos clínicos utilizados como base.

No estudo ZENITH (15), os pacientes estavam em uso de doses máximas toleradas do tratamento de fundo, o que pressupõe titulação individualizada e não uso padronizado de doses máximas fixas para todos os pacientes. Além disso, ajustes terapêuticos ocorreram a critério clínico, reforçando a variabilidade esperada nesse contexto.

Do ponto de vista metodológico, a adoção de doses elevadas ou máximas de forma fixa e uniforme para todos os pacientes da terapia de base pode superestimar os custos do comparador. Caso isso tenha ocorrido, haveria viés a favor do sotatercepte, com redução artificial do custo incremental e consequente favorecimento da RCEI. Assim, embora a escolha da terapia de base como comparador seja adequada, a forma como suas doses foram operacionalizadas no modelo econômico apresenta limitação de transparência e pode impactar os resultados apresentados (13,15).

8.1.5. Metodologia e Pressuposto

Segundo o dossiê, a avaliação econômica foi conduzida por meio de um modelo de coorte de Markov desenvolvido para representar a trajetória clínica da HAP, estimando custos e desfechos associados à melhora, manutenção ou piora da classe funcional da OMS, além da ocorrência de transplante e morte. O modelo foi estruturado com seis estados de saúde mutuamente exclusivos: classe funcional I, II, III, IV, pós-transplante cardíaco ou pulmonar e morte, sendo este último um estado absorvivo. Os pacientes ingressam no modelo apenas nos estados CF III e CF IV, em consonância com a população-alvo proposta. Ao longo dos ciclos, os indivíduos podem permanecer no estado atual, transitar entre as quatro classes funcionais, migrar para pós-transplante a partir de CF III ou CF IV, ou morrer, conforme a **Erro! Fonte de referência não encontrada.** (21).

A duração dos ciclos foi definida com base nas visitas dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15). Assim, o primeiro ciclo teve duração de 3 semanas, o segundo de 9 semanas e os ciclos subsequentes de 12 semanas. No modelo, foi

aplicada correção de meio de ciclo, assumindo que os eventos ocorrem, em média, na metade de cada ciclo. O modelo foi conduzido com horizonte de vida inteira, com limite máximo etário de 100 anos, taxa de desconto de 5% para custos e efetividade e perspectiva do SUS (21).

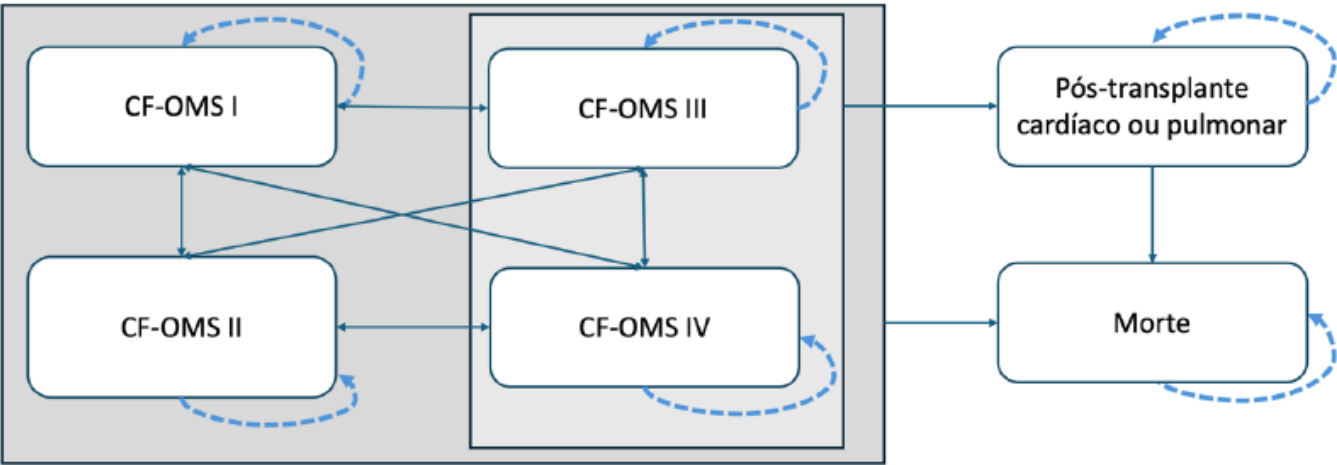


Figura 3. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade
Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)
Legenda: CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

Para o caso base, a distribuição inicial dos pacientes entre os estados de saúde foi obtida a partir do estudo de vida real Adelphi LATAM (Orozco-Levi et al., 2024) (22). O proponente informa que, entre os pacientes CF III e IV, as proporções foram normalizadas para 100%, resultando em 81% dos pacientes iniciando em CF III e 19% em CF IV, conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada.** (21).

Tabela 4. Proporção de pacientes por estado de saúde

Estado de Saúde	Proporção original de pacientes	Fonte	Proporção de pacientes no modelo ^a
CF da OMS I	28%	Orozco-Levi et al., 2024 (22)	0%
CF da OMS II	51%	Orozco-Levi et al., 2024 (22)	0%
CF da OMS III	17%	Orozco-Levi et al., 2024 (22)	81%
CF da OMS IV	4%	Orozco-Levi et al., 2024 (22)	19%

^a As proporções de interesse (CF da OMS III e IV) foram normalizadas para 100%. Por exemplo, a proporção de CF da OMS III foi calculada como 17% / (17% + 4%) = 81%.
CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; NA: não aplicável.
Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

As probabilidades de transição entre os estados CF I–IV foram definidas a partir da combinação dos dados observados nos estudos STELLAR e ZENITH, considerando a movimentação dos pacientes entre classes funcionais até a semana 24. Para períodos após a semana 24, foi adotada a abordagem *last observation carried forward* (LOCF) ao longo do restante do horizonte temporal, assumindo manutenção do efeito do tratamento. O proponente também assumiu que pacientes em CF III ou IV, com piora apesar de tratamento farmacológico otimizado, poderiam realizar transplante de coração ou pulmão e migrar para o estado pós-transplante, conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada.** (21).

Tabela 5. Probabilidade de transição entre as diferentes CF da OMS

	Sotatercepte + terapia de base				Terapia de base			
	CF da OMS I	CF da OMS II	CF da OMS III	CF da OMS IV	CF da OMS I	CF da OMS II	CF da OMS III	CF da OMS IV
De CF da OMS I para^a								
Semana 0-3	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Semana 3-12	100%	0%	0%	0%	100%	0%	0%	0%
Semana 12-24	83,3%	16,7%	0%	0%	83,3%	16,7%	0%	0%
Semana 24+ ^b	83,3%	16,7%	0%	0%	83,3%	16,7%	0%	0%
De CF da OMS II para								
Semana 0-3	1,3%	92,3%	6,4%	0%	0%	93,5%	6,5%	0%
Semana 3-12	7,1%	88,2%	4,7%	0%	0%	90,9%	9,1%	0%
Semana 12-24	7,4%	82,8%	9,0%	0,8%	4,4%	81,1%	13,3%	1,1%
Semana 24+ ^b	7,4%	82,8%	9,0%	0,8%	4,4%	81,1%	13,3%	1,1%
De CF da OMS III para								
Semana 0-3	0%	9,1%	90,2%	0,7%	0%	4,3%	95,0%	0,7%
Semana 3-12	0,7%	33,3%	65,9%	0%	0%	15,2%	80,4%	4,3%
Semana 12-24	3,3%	25,0%	68,5%	3,3%	0%	14,3%	78,1%	7,6%
Semana 24+ ^b	3,3%	25,0%	68,5%	3,3%	0%	14,3%	78,1%	7,6%
De CF da OMS IV para								
Semana 0-3	0%	5,0%	40,0%	55,0%	0%	0%	36,4%	63,6%
Semana 3-12	0%	8,3%	50,0%	41,7%	0%	13,3%	26,7%	60,0%
Semana 12-24	0%	20,0%	40,0%	40,0%	0%	0%	45,5%	54,5%
Semana 24+ ^b	0%	20,0%	40,0%	40,0%	0%	0%	45,5%	54,5%

a Devido ao pequeno número de pacientes que saiu do estado CF da OMS I nos estudos, assumiu-se que os pacientes permaneceram neste estado até que houvesse número suficiente para cálculo da probabilidade de transição.

b Dados observados dos estudos STELLAR e ZENITH das semanas 12 a 24 foram usados para informar as probabilidades de transição após a semana 24 usando a abordagem LOCF (*last observation carried forward*).

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O modelo incorporou a possibilidade de transplante cardíaco ou pulmonar para pacientes em condições mais graves (CF III e IV) que apresentem piora clínica apesar do tratamento farmacológico otimizado. Nesses casos, os indivíduos podem transitar para o estado pós-transplante, em alinhamento com diretrizes clínicas que recomendam essa intervenção para pacientes com HAP de risco intermediário a alto (21).

Devido ao baixo número de eventos de transplante observados nos estudos STELLAR e ZENITH, bem como à limitada disponibilidade de dados na literatura — considerando a raridade do procedimento nessa população —, o proponente utilizou fontes externas para parametrização. As probabilidades de transplante foram obtidas a partir de dados de mundo real provenientes do registro COMPERA (não publicado), enquanto a mortalidade pós-transplante foi baseada no estudo de Bernstein et al. (2018) (23). Esses parâmetros foram aplicados de forma independente do braço de tratamento, conforme apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 6. Probabilidades de transição para transplante e mortalidade pós-transplante

Parâmetro	Valor (ciclo de 12 semanas)	Distribuição (EP)	Fonte
Probabilidade de transplante			

De CF da OMS I	0%	Não variado	Assumido
De CF da OMS II	0%	Não variado	Assumido
De CF da OMS III	0,04%	Beta (0,02%)	Merck data on file (2023) - COMPERA
De CF da OMS IV	0,09%	Beta (0,13%)	Merck data on file (2023) - COMPERA
Mortalidade pós-transplante	2,8%	Beta (0,6%)	Bernstein, 2018 (23)

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; EP: erro padrão.

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O demandante adotou uma hierarquia no cálculo das probabilidades de transição, de modo que a soma das probabilidades em cada ciclo totalizasse 100%. Inicialmente, aplicaram-se as probabilidades de mortalidade por todas as causas, seguidas pelas probabilidades de transplante. As probabilidades remanescentes foram então distribuídas entre as transições entre classes funcionais da OMS.

Por fim, o demandante assumiu que todas as terapias de base apresentariam eficácia semelhante, independentemente da combinação de tratamentos utilizada, sendo esse pressuposto aplicado uniformemente no modelo.

Em relação à mortalidade, o dossiê indica que foram utilizados parâmetros específicos para mortalidade por classe funcional, com base em evidências externas, representadas graficamente por curva de sobrevida segundo o estudo REVEAL e pela curva de sobrevida utilizada no modelo com distribuição Gamma, conforme a **Erro! Fonte de referência não encontrada.** e a **Erro! Fonte de referência não encontrada..** Além disso, o demandante utilizou a tábua de mortalidade do IBGE e considerou que a utilização do sotatercepte reduzia o risco de morte constantemente entre as classes funcionais I-IV, utilizando desta forma, um HR 0,36 em combinação a terapia base, valor este extraído da combinação dos dados dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15).

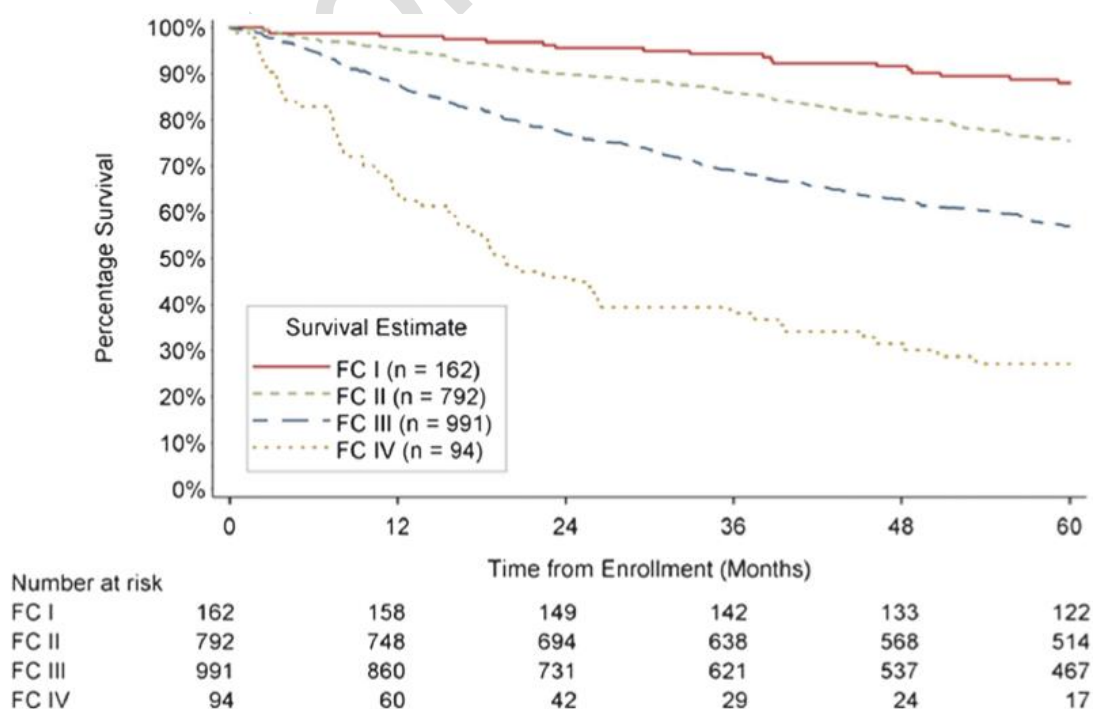


Figura 4. Curva de sobrevida por classe funcional de acordo com o estudo REVEAL (24).
Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

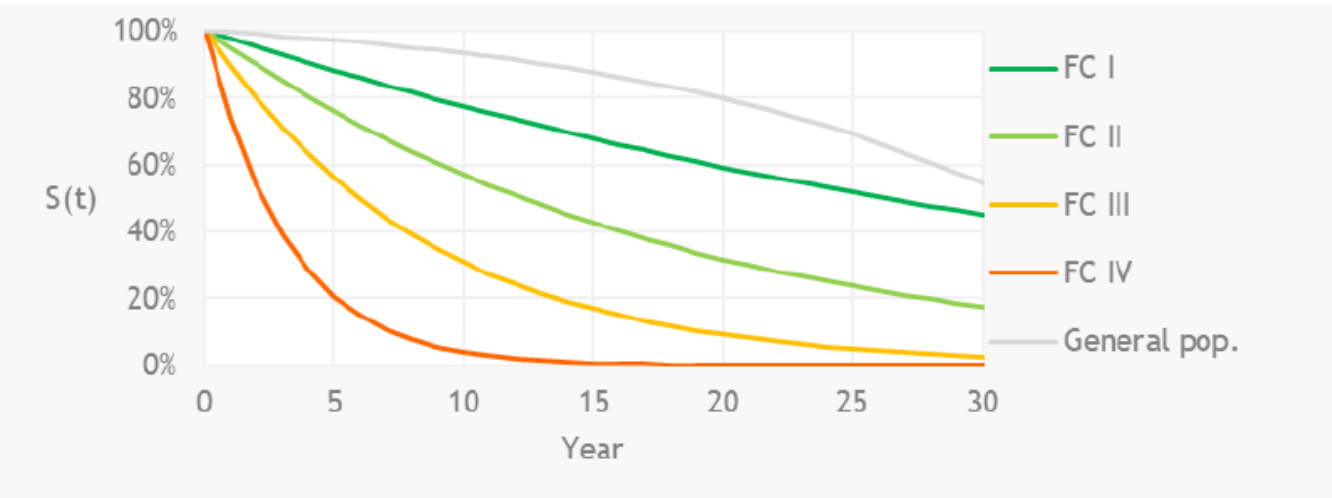


Figura 5. Curva de sobrevida utilizada no modelo, utilizando a distribuição Gamma.
Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Em relação à hospitalização, o modelo incorporou probabilidades específicas por estado de saúde, considerando que pacientes com HAP apresentam risco crescente de hospitalização conforme a progressão da doença. Essas probabilidades foram baseadas nos dados do estudo de Klok et al. (2024) (25). Para o estado pós-transplante, assumiu-se, de forma conservadora, a mesma probabilidade de hospitalização observada para pacientes em classe funcional I da OMS, conforme **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

O efeito do sotatercepte na redução do risco de hospitalização foi modelado como constante entre as diferentes classes funcionais, por meio da aplicação de um *hazard ratio* (HR) de 0,13 em comparação à terapia de base, estimado a partir dos dados combinados dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15).

Tabela 7. Parâmetros de hospitalização utilizados no modelo

Parâmetro	Valor (ciclo de 12 semanas)	Distribuição (EP)	Fonte
Probabilidade de hospitalização			
CF da OMS I	4,5%	Beta (0,5%)	Klok, 2024 (25)
CF da OMS II	6,7%	Beta (0,3%)	
CF da OMS III	12,9%	Beta (0,2%)	
CF da OMS IV	20,5%	Beta (0,7%)	
Pós-transplante cardíaco ou pulmonar	4,5%	Beta (1,3%)	Assumido como igual a CF da OMS I

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (26)

Quanto aos eventos adversos, o proponente informa que o modelo não incorporou parâmetros relacionados à incidência de eventos adversos, sob a justificativa de que os desfechos de segurança teriam apresentado padrão semelhante entre os grupos, especialmente no estudo STELLAR (13). O dossiê também apresenta, de forma descritiva, as frequências de eventos adversos graves e sérios observadas nos estudos STELLAR e ZENITH (13,15), sem traduzi-las em custos ou desutilidades incorporadas ao modelo (21).

Análise do NATS:

O NATS considerou adequada a estrutura do modelo de Markov utilizada, bem como a duração do ciclo conforme preconizado no ensaio clínico ZENITH. Em relação à distribuição inicial de pacientes, o NATS considerou parcialmente adequada, pois o demandante utilizou, no caso-base, a distribuição inicial entre CF III e CF IV derivada da subamostra do estudo Adelphi LATAM, com normalização das proporções para 100%, resultando em 81% dos pacientes iniciando em CF III e 19% em CF IV. O procedimento matemático adotado está correto (22) .

Contudo, a escolha da fonte para o caso-base é metodologicamente questionável, uma vez que o Adelphi LATAM representa uma população mais ampla de pacientes com HAP, predominantemente em CF I–II, e não a população-alvo específica da PICO. Considerando que o estudo ZENITH incluiu exclusivamente pacientes em CF III–IV e alto risco, sob terapia de base otimizada, sua distribuição basal (74,4% em CF III e 25,6% em CF IV) seria mais apropriada para parametrizar o caso-base, por maior coerência entre a população do modelo e a evidência clínica de efetividade (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 8. Proporção de pacientes por estado de saúde atualizado pelo NATS

Estado de Saúde	Proporção original de pacientes	Erro Padrão	Fonte
CF da OMS I	0%	NA	ZENITH (15)
CF da OMS II	0%	NA	ZENITH (15)
CF da OMS III	74,4%	3,3%	ZENITH (15)
CF da OMS IV	25,6%	3,3%	ZENITH (15)

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; NA: não aplicável.

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

As probabilidades de transição entre classes funcionais foram apresentadas como derivadas dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15), estratificadas por intervalos temporais. Contudo, a documentação disponibilizada pelo demandante não permitiu rastrear de forma plenamente transparente e reproduzível todas as etapas intermediárias de sua construção, incluindo contagens por estado de origem e destino, tratamento de observações ausentes, critérios de análise por casos completos e regras utilizadas para extrapolação após as janelas observadas.

Adicionalmente, a planilha econômica continha vínculos internos e abas auxiliares de difícil rastreabilidade, o que dificultou a auditoria independente dos cálculos e a reprodução integral das matrizes de transição. Em avaliações econômicas baseadas em modelos de Markov, a transparência na derivação das probabilidades de transição é um elemento importante para garantir a validade estrutural, a reprodutibilidade e a adequada interpretação dos resultados.

Nesse contexto, a construção das matrizes de transição foi considerada apenas parcialmente adequada, não necessariamente por impropriedade matemática, mas pela limitação de transparência metodológica e pela dependência de pressupostos e bases intermediárias não integralmente documentadas no material principal. Foi realizada a substituição da fonte de dados utilizada no modelo, passando da análise agregada para os dados individuais

do estudo ZENITH, com consequente atualização das probabilidades de transição e dos resultados derivados (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 9. Probabilidade de transição entre as diferentes CF da OMS atualizada pelo NATS

	Sotatercepte + terapia de base				Terapia de base			
	CF da OMS I	CF da OMS II	CF da OMS III	CF da OMS IV	CF da OMS I	CF da OMS II	CF da OMS III	CF da OMS IV
De CF da OMS I para^a								
Semana 0-3	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Semana 3-12	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Semana 12-24	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Semana 24+ ^b	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
De CF da OMS II para								
Semana 0-3	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Semana 3-12	16,7%	83,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%
Semana 12-24	23,8%	66,7%	9,5%	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%
Semana 24+ ^b	23,8%	66,7%	9,5%	0,0%	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%
De CF da OMS III para								
Semana 0-3	0,0%	7,9%	90,5%	1,6%	0,0%	1,6%	96,7%	1,6%
Semana 3-12	1,6%	27,9%	70,5%	0,0%	0,0%	8,3%	86,7%	5,0%
Semana 12-24	6,8%	15,9%	72,7%	4,5%	0,0%	15,6%	77,8%	6,7%
Semana 24+ ^b	6,8%	15,9%	72,7%	4,5%	0,0%	15,6%	77,8%	6,7%
De CF da OMS IV para								
Semana 0-3	0,0%	5,0%	40,0%	55,0%	0,0%	0,0%	36,4%	63,6%
Semana 3-12	0,0%	8,3%	50,0%	41,7%	0,0%	13,3%	26,7%	60,0%
Semana 12-24	0,0%	20,0%	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%	55,6%	44,4%
Semana 24+ ^b	0,0%	20,0%	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%	55,6%	44,4%

a Devido ao pequeno número de pacientes que saiu do estado CF da OMS I nos estudos, assumiu-se que os pacientes permaneceram neste estado até que houvesse número suficiente para cálculo da probabilidade de transição.

b Os dados observados dos estudos ZENITH das semanas 12 a 24 foram usados para estimar as probabilidades de transição após a semana 24, utilizando a abordagem LOCF (*last observation carried forward*).

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde.

Fonte: Adaptado a partir dos dados Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

No que se refere à parametrização do transplante cardiopulmonar em pacientes com HAP, observa-se que, embora o cálculo matemático empregado pelo demandante para converter taxas anuais em probabilidades por ciclo de 12 semanas esteja correto, permanecem limitações quanto à adequação e à transparência das fontes utilizadas. As probabilidades de transplante foram derivadas de dados não publicados do registro COMPERA, o que impede a auditoria independente da população analisada, dos critérios de elegibilidade adotados e do método de estimação empregado. De modo semelhante, a mortalidade pós-transplante foi baseada no estudo de Bernstein et al. (2018) (23), cujo objetivo foi comparar a sobrevida após transplante pulmonar entre adultos com HAP associada a doenças reumáticas autoimunes e adultos com HAP (27–29) sem essa associação, não permitindo avaliar diferenças segundo classe funcional, gravidade clínica no momento do transplante ou tipo e intensidade do tratamento prévio. Dessa forma, não é possível determinar, a partir dessa fonte, se os pacientes avaliados eram comparáveis à população-alvo do modelo, caracterizada por indivíduos com HAP em CF III–IV, sob terapia de base otimizada dupla ou tripla. Desta forma, o NATS, manteve os dados apresentados pelo demandante.

Além disso, estudos observacionais adicionais indicam que o transplante em HAP constitui evento raro e frequentemente tardio, mesmo em populações graves; contudo, tais estudos não fornecem parâmetros diretamente intercambiáveis para modelagem por classe funcional e por ciclo. Assim, ainda que essas evidências reforcem a plausibilidade clínica da inclusão do transplante no modelo, elas não são suficientes para substituir, de forma imediata, os valores adotados pelo demandante.

Outro pressuposto adotado pelo demandante foi considerar que todas as combinações de terapia de base apresentariam eficácia semelhante, independentemente do esquema utilizado. Embora essa simplificação possa ter sido motivada pela ausência de estimativas publicadas estratificadas por combinação terapêutica no ZENITH, trata-se de um pressuposto forte (15). No estudo ZENITH, os pacientes recebiam dose máxima tolerada de terapia dupla ou tripla, definida conforme julgamento clínico e prática local, com diferentes combinações. Além disso, ajustes dessas terapias durante o seguimento eram permitidos. Assim, a população do estudo era clinicamente heterogênea quanto ao tratamento de base. Embora o suplemento do estudo ZENITH preveja análises de subgrupo para terapia dupla *versus* tripla e uso de prostaciclina em infusão, o estudo não apresenta estimativas detalhadas de eficácia para cada combinação específica de tratamento. Dessa forma, a suposição de eficácia equivalente entre todos os esquemas de terapia de base não é diretamente sustentada pelos dados clínicos disponíveis e deve ser interpretada como simplificação estrutural, com potencial para introduzir incerteza relevante nos resultados do modelo. Assim, o NATS manteve a análise considerando a eficácia das terapias semelhantes, devido à única fonte disponível de dados não apresentar a análise estratificada.

No que se refere à modelagem da mortalidade por classe funcional, o uso do estudo REVEAL como fonte para representar o gradiente prognóstico entre as classes funcionais da OMS é, em princípio, plausível, uma vez que esse registro demonstra piora progressiva da sobrevida conforme o avanço da classe funcional. Contudo, a justificativa apresentada pelo demandante para a escolha da distribuição Gamma como caso-base não se mostra integralmente consistente com os resultados exibidos no Apêndice. Embora o dossiê afirme que a distribuição Gamma apresentou melhor qualidade de ajuste, os valores de critério de informação de Akaike (AIC) e de critério bayesiano de Schwartz (BIC) mostrados nas figuras indicam melhor desempenho estatístico de outras distribuições, como log-normal e *generalized gamma*. Assim, a escolha da Gamma parece ter dependido não apenas do ajuste estatístico, mas também de julgamento clínico acerca da plausibilidade do comportamento do HR no longo prazo. Essa decisão pode ser aceitável, mas deveria ter sido descrita de forma mais transparente, explicitando que a seleção ocorreu entre as distribuições consideradas clinicamente plausíveis, e não por superioridade estatística global. Assim, o NATS manteve a escolha da distribuição Gamma. Com os novos ajustes para a escolha, considerando apenas o estudo ZENITH, a curva apresentou uma ligeira mudança conforme mostrada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

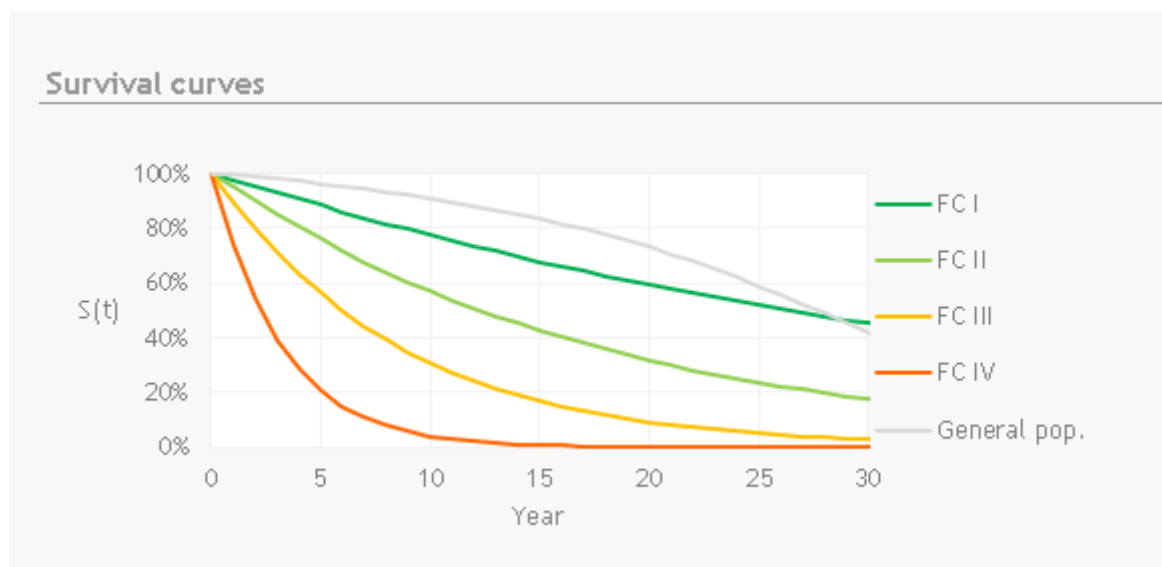


Figura 6 Curva de sobrevivência utilizada no modelo, utilizando a distribuição Gamma atualizada pelo NATS.
Fonte: Adaptado Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O pressuposto de que o efeito do sotatercepte sobre a mortalidade seria constante entre todas as classes funcionais constitui limitação metodológica. No modelo do demandante, foi aplicado um HR fixo de 0,36 derivado da combinação dos estudos STELLAR e ZENITH, embora se trate de populações clinicamente distintas: o STELLAR incluiu pacientes menos graves, em CF II–III, enquanto o ZENITH avaliou pacientes em CF III–IV, com alto risco de morte e em dose máxima tolerada de terapia dupla ou tripla. Dessa forma, a agregação desses estudos pode comprometer a validade externa da estimativa para a população-alvo do modelo. Em reanálise exploratória, o NATS substituiu esse parâmetro agregado pelo HR de sobrevivência global observado no estudo ZENITH (HR = 0,42; IC95% 0,17–1,07), por maior aderência à população da PICO. Ainda assim, esse parâmetro permanece limitado, por não estar estratificado por classe funcional e por apresentar incerteza importante, uma vez que deriva de desfecho secundário com intervalo de confiança amplo.

Por fim, a aplicação de um HR fixo sobre curvas paramétricas extrapoladas pode, em determinados ciclos, reduzir a mortalidade modelada da HAP a níveis inferiores à mortalidade esperada da população geral. Nesses casos, o modelo substitui a estimativa específica da doença pelos valores da tabela de mortalidade do IBGE (30).

No que se refere à modelagem da hospitalização, a adoção de probabilidades crescentes conforme a progressão da classe funcional é plausível e encontra suporte no estudo de Klok et al. (2024) (25), no qual a média anual de hospitalizações relacionadas à HAP aumentou progressivamente de CF I para CF IV. Contudo, a principal limitação metodológica reside no pressuposto de que o efeito do sotatercepte sobre hospitalização seria constante entre todas as classes funcionais, mediante aplicação de um HR fixo em comparação à terapia de base. No modelo do demandante, esse parâmetro foi originalmente representado por HR de 0,13 derivado da combinação dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15). Em reanálise, o NATS substituiu esse valor pelo HR de 0,14 obtido a partir do estudo ZENITH, por maior aderência à população-alvo da PICO. Ainda assim, o problema estrutural permanece, uma vez que o ZENITH não apresenta estimativas de efeito sobre hospitalização estratificadas por classe funcional, de modo que a aplicação

de um único HR para CF I, II, III e IV deve ser interpretada como simplificação do modelo, e não como parâmetro diretamente demonstrado pela evidência clínica disponível. Ademais, a probabilidade de hospitalização atribuída ao estado pós-transplante, assumida como igual à observada para CF I, também representa pressuposto conservador, porém não diretamente sustentado por dados empíricos específicos.

A exclusão dos eventos adversos é apenas parcialmente adequada. Embora o perfil global de segurança tenha sido semelhante entre os grupos, o sotatercepte apresentou eventos adversos específicos potencialmente relevantes, como epistaxe, telangiectasia, aumento de hemoglobina, trombocitopenia e sangramentos. Assim, a justificativa apresentada não é suficiente para exclusão completa do modelo, sendo mais adequado ao menos discutir seu possível impacto sobre custos e qualidade de vida.

Utilidade

Os valores de utilidade utilizados no modelo foram atribuídos conforme o estado de saúde e obtidos a partir dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15), com adaptação para a população brasileira com base nas normas propostas por Santos et al. (2016) (30). Para o estado pós-transplante, o demandante assumiu a mesma utilidade da classe funcional I da OMS, sob a justificativa de que, embora haja melhora clínica após o transplante, não seria plausível atribuir utilidade equivalente à da população geral. Segundo o dossiê, essa escolha também decorreu da ausência de dados específicos para esse estado nos estudos clínicos e na literatura (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 10. Utilidade usadas no cenário base

Estados de saúde	Utilidade	Distribuição (EP)	Fonte
CF da OMS I	0,81	Beta (0,04)	STELLAR e ZENITH (12,14)
CF da OMS II	0,78	Beta (0,01)	
CF da OMS III	0,61	Beta (0,01)	
CF da OMS IV	0,52	Beta (0,03)	
Pós-transplante cardíaco ou pulmonar	0,81	Beta (0,04)	Assumido
Desutilidade por Hospitalização	-0,105	Normal (0,021)	Di Tanna, 2020 (32)
Desutilidade por transplante	-0,105	Normal (0,021)	Assumido

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; EP: erro padrão. *Assumiu-se uma desutilidade para o transplante igual a da hospitalização por falta de dados específicos (estimativa conservadora).

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

Os valores de utilidade adotados pelo demandante estão em linha com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, que recomendam priorizar utilidades obtidas com instrumento genérico validado e ajustadas para o contexto brasileiro. Para o estado pós-transplante, o demandante assumiu a mesma utilidade da CF I da OMS. Esse pressuposto foi considerado adequado, por ser clinicamente plausível e conservador, uma vez que o pós-transplante pode gerar melhora sintomática importante, mas não corresponde à utilidade da população geral. Além disso, a diretriz recomenda manter coerência entre a gravidade do estado de saúde e os valores de utilidade atribuídos.

Em relação às desutilidades, o demandante atribuiu o mesmo valor para hospitalização e transplante (0,105), utilizando como referência Di Tanna et al., (2021) (32) para hospitalização e assumindo valor idêntico para transplante por ausência de dados específicos. Essa escolha é apenas parcialmente adequada. A desutilidade de 0,105 encontra respaldo na literatura para hospitalização, inclusive com descrição de maior impacto no período imediatamente após o evento e redução ao longo do tempo. Contudo, a adoção do mesmo valor para transplante constitui pressuposto simplificador, não diretamente sustentado por evidência empírica, uma vez que o transplante representa evento clínico distinto, de maior complexidade e potencial impacto diferente sobre a qualidade de vida. Assim, embora a escolha possa ser compreendida como conservadora diante da ausência de dados, ela introduz incerteza adicional ao modelo. O NATS manteve os valores utilizados pelo demandante.

Custos

No caso-base, o demandante incluiu apenas custos médicos diretos, contemplando custos com medicamentos e sua administração, custos de acompanhamento clínico e custos de eventos em saúde. Os custos foram apresentados em reais, ano-base 2024.

Análise do NATS:

O NATS considerou adequados os custos utilizados pelo demandante, realizando a atualização dos valores para o ano de 2026 e aplicando um cenário com a correção do fator 2,8 relacionado aos gastos das outras esferas públicas não federais (26).

Custos das intervenções

Os custos de aquisição dos medicamentos utilizados como terapia de base e do sotatercepte foram estimados a partir do SIGTAP, do Banco de Preços em Saúde (BPS) e da CMED, conforme a origem do dado e a esfera de compra considerada pelo demandante. As informações de posologia dos medicamentos da terapia de base foram obtidas do PCDT de hipertensão pulmonar, enquanto a posologia do sotatercepte seguiu os estudos STELLAR e ZENITH (13,15). O demandante assumiu que os pacientes permaneceram em tratamento até a transição para o estado pós-transplante cardíaco ou pulmonar ou morte e não considerou períodos de titulação, sob a justificativa de que esse intervalo seria curto e de pouco impacto no modelo (**Erro! Fonte de referência não encontrada.** e **Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 11. Custo dos medicamentos administrados como terapia de base atualizado pelo NATS

Medicamento	Código SIGTAP	Administração	Posologia	Dosagem por unidade	Custo por unidade	Custo por ano	Ajuste com fator de correção (2,8) - anual
Bosentana	06.04.75.004-8 - BOSENTANA 125MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO)	Oral	125 mg duas vezes ao dia	125 mg	SIGTAP ^a : R\$ 8,83	R\$ 6.450	R\$ 18.061
					BPS ^b : R\$ 7,37	R\$ 5.384	NA
Ambrisentana	06.04.75.002-1 - AMBRISENTANA 10MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO)	Oral	10 mg ao dia	10 mg	SIGTAP ^a : R\$ 25,72	R\$ 9.394	R\$ 26.304
					BPS ^c : R\$ 40,10	R\$ 14.647	NA
Sildenafil	06.04.35.001-5 - SILDENAFILA 20 MG (POR COMPRIMIDO)	Oral	20 mg três vezes ao dia	20 mg	SIGTAP ^a : R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
					BPS ^d : 3,30	R\$ 3.616	NA
Iloprost	06.04.33.001-4 - ILOPROSTA 10 MCG/ML SOLUÇÃO PARA NEBULIZAÇÃO (AMPOLA DE 1 ML)	Inalação	5 mcg de seis a nove vezes por dia	0,01 mg	SIGTAP ^a : R\$ 23,44	R\$ 64.211	R\$ 179.791
					BPS ^e : 26,61	R\$ 72.895	NA
Selexipague	06.04.33.010-3 - SELEXIPAGUE 1600 MCG (POR COMPRIMIDO)	Oral	1,6 mg duas vezes ao dia	1,6 mg	SIGTAP ^a : R\$ 133,20	R\$ 97.303	R\$ 272.447
					BPS ^f : 134,58	R\$ 98.311	NA

Legenda: a- valores obtidos no SIGTAP Abril/2026; b- CATMAT: 280115, mediana de preço, valores pesquisados em Abril/2026; c-CATMAT404656, mediana de preço, valores pesquisados em Abril/2026; d-Pregão Eletrônico com Sistema de Registro de Preços, CT - 232/2025, Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; e-CATMAT 294881, mediana de preço, valores pesquisados em Abril/2026; f- CATMAT 464164, mediana de preço, valores pesquisados em Abril/2026. **Fonte:** Adaptado Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Tabela 12 Custo do sotatercepte

Medicamento	Apresentação	Preço apresentação CMED (PMGV 18%)	Administração	Posologia	Dosagem por unidade	Custo proposto pelo demandante	Custo por ano
Sotatercepte	45 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + ADAPT + AGU + SER + 4 ENV LEN	R\$ 40.292,79	Injeção SC	Dose inicial: 0,3 mg/kg	45,0 mg	R\$ 21.003,62	R\$ 414.355,38 (ano 1) R\$ 438.095,43 (anos subsequentes)
	60 MG PO LIOF SOL INJ SC CT FA VD TRANS + DIL SER PREENC VD TRANS X 1,3 ML + ADAPT + AGU	R\$ 53.723,69		0,7 mg/kg a cada 21 dias	45,0 mg	R\$ 21.003,62	
					60,0 mg	R\$ 28.004,82	
					90,0 mg	R\$ 42.007,23	
					120,0 mg	R\$ 56.009,65	

	+ SER + 4 ENV LEN						
--	----------------------	--	--	--	--	--	--

Fonte: Adaptado Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Para o sotatercepte, os custos dependentes do peso corporal foram estimados com base no peso médio de 66,06 kg (DP 16,36), obtido do DataSUS. A partir desse valor, o demandante assumiu distribuição lognormal com 10.000 iterações para estimar a proporção de pacientes em uso das apresentações de 45 mg, 60 mg, 90 mg ou 120 mg. Para a terapia de base, a proporção de uso de cada medicamento foi definida a partir de dados do DataSUS referentes ao ano de 2024, considerando registros do SIA/SUS para os CID I270 (Hipertensão Pulmonar Primária), I272 (Outra Hipertensão Pulmonar Secundária) e I278 (Outras doenças pulmonares do coração especificadas) (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 13 Proporção de uso de cada medicamento

Medicamento	Sotatercepte + terapia de base	Terapia de base	Fonte
Sotatercepte	100 %	0%	DataSUS
Bosentana	43,0%	43,0%	
Ambrisentana	57,0%	57,0%	
Sildenafil	100,0%	100,0%	
Iloprost	75,0%	75,0%	
Selexipague	25,0%	25,0%	

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Custos de administração

Os custos de administração dos medicamentos foram considerados zerados pelo demandante, com base nos valores registrados no SIGTAP para administração subcutânea, inalatória e oral, todos apresentados como R\$ 0,00, esses dados foram confirmados pelo NATS (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 14 Custo com administração dos medicamentos fornecidos pelo demandante.

Administração	Procedimento	Valor	Fonte
Injeção subcutânea	03.01.10.022-5 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA SUBCUTÂNEA (SC)	R\$ 0,00	SIGTAP
Inalação	03.01.10.010-1 - INALAÇÃO / NEBULIZAÇÃO	R\$ 0,00	
Oral	03.01.10.021-7 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR VIA ORAL	R\$ 0,00	

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Custos de acompanhamento

Os custos relacionados ao acompanhamento clínico, incluindo consultas e exames, foram estimados por microcusteio conforme as necessidades de cada estado de saúde. O demandante apresentou custos por ciclo de 12

semanas para CF I, CF II, CF III, CF IV e pós-transplante cardíaco ou pulmonar, com valores mais elevados para CF III, CF IV e pós-transplante. Os custos resumidos são apresentados na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 15 Custos de acompanhamento conforme estado de saúde atualizada pelo NATS *versus* demandante

Estado de saúde	Valor apresentado pelo demandante (por ciclo de 12 semanas)	Valor (por ciclo de 12 semanas) sem fator de correção (NATS)	Distribuição Gamma (EP)	Valor (por ciclo de 12 semanas) com fator de correção (NATS)	Distribuição (EP)	Fonte
CF da OMS I	R\$ 5,88	R\$ 5,88	R\$ 0,59	R\$ 16,46	R\$ 1,65	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hipertensão Pulmonar
CF da OMS II	R\$ 5,88	R\$ 5,88	R\$ 0,59	R\$ 16,46	R\$ 1,65	
CF da OMS III	R\$ 201,47	R\$ 211,30	R\$ 21,13	R\$ 591,64	R\$ 59,16	
CF da OMS IV	R\$ 201,47	R\$ 211,30	R\$ 21,13	R\$ 591,64	R\$ 59,16	
Pós-transplante cardíaco ou pulmonar	R\$ 1.455,66	R\$ 811,67	R\$ 81,17	R\$ 1.017,16	R\$ 101,72	

CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; EP: erro padrão.

Fonte: Adaptado Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

As discrepâncias observadas entre os valores estimados pelo demandante e aqueles calculados pelo NATS para os estados de saúde CF da OMS III e IV decorreram, principalmente, da atualização do custo do procedimento de cateterismo cardíaco, componente incluído na composição de custos desses estados de saúde. O demandante considerou, em sua planilha, o valor de R\$ 730,04, referente à realização do procedimento em ambiente ambulatorial. Contudo, o NATS entendeu que, em razão da gravidade clínica associada a esses estados de saúde, o procedimento seria mais adequadamente realizado em ambiente hospitalar, adotando, portanto, o valor de R\$ 772,80.

No estado de saúde pós-transplante cardíaco ou pulmonar, as divergências identificadas decorreram da atualização dos custos dos medicamentos com base nos valores do BPS, bem como do ajuste realizado no cálculo do medicamento ciclosporina.

Os custos de eventos em saúde

Para hospitalização, transplante e morte, o demandante aplicou um custo por evento multiplicado pela proporção de pacientes que vivenciaram o evento em cada ciclo do modelo. Os custos foram estimados a partir de dados do SIH/SUS, com base no valor médio da AIH dos procedimentos selecionados. Para hospitalização e transplante, foram excluídas as AIHs com registro de óbito; para o evento morte, foram consideradas apenas AIHs com registro de óbito associadas ao procedimento de tratamento de hipertensão pulmonar (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 16 Custo por evento em saúde atualizada pelo NATS *versus* demandante

Eventos	Procedimento considerado na AIH	Valor demandante	Distribuição Gamma (EP)	Valor sem fator de correção	Distribuição Gamma (EP)	Fonte
---------	---------------------------------	------------------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------	-------

Hospitalização	0303060174 TRATAMENTO DE HIPERTENSAO PULMONAR	R\$ 2.440,38 ^a	R\$ 244,04	R\$ 2.507,80 ^a	R\$ 250,78	SIH/SUS, 2025
Transplante	0505020084 TRANSPLANTE DE PULMAO UNILATERAL	R\$ 98.999,29 ^a	R\$ 9.899,93	R\$ 67.877,53 ^a	R\$ 6.787,75	
	0505020122 TRANSPLANTE DE PULMAO BILATERAL					
	05.05.02.004- 1 - TRANSPLANTE DE CORACAO	-	-			
Hospitalização complicada com morte	0303060174 - TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR	R\$ 4.827,85 ^b	R\$ 169,29	R\$ 4.827,85 ^b	R\$ 169,29	

Legenda: a-Exclui AIHs com registro de óbito. b-Inclui somente AIHs com registro de óbito. AIH: autorização de internação hospitalar; EP: erro padrão; SIH/SUS; Sistema de Informações Hospitalares do SUS.

Fonte: Adaptado Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

De forma geral, a parametrização dos custos foi considerada adequada, com inclusão de custos médicos diretos compatíveis com a perspectiva adotada e uso de fontes coerentes com o contexto do SUS, como SIGTAP, BPS, SIH/SUS e DataSUS. Os custos das intervenções, do acompanhamento e dos eventos em saúde foram discriminados de forma estruturada e compatível com os estados do modelo. Na reanálise, o NATS auditou e atualizou os parâmetros de custo, verificando os valores vigentes no SIGTAP para o ano corrente, aplicando o fator de correção de 2,8 e realizando busca complementar no BPS também para outros medicamentos, e não apenas para a sildenafila. Adicionalmente, alguns custos de acompanhamento apresentavam códigos SIGTAP incorretos, que foram posteriormente ajustados pelo NATS.

Como principal ressalva, observou-se limitação de rastreabilidade em parte dos custos de eventos. O custo de hospitalização por HAP pôde ser reproduzido a partir do procedimento 0303060174 no SIH/SUS. Entretanto, o valor atribuído ao transplante não pôde ser integralmente auditado, pois o montante apresentado pelo demandante foi superior aos valores médios identificados no SIH/SUS para transplante pulmonar unilateral e bilateral. Além disso, na reanálise, o NATS incluiu também o transplante de coração na composição desse evento, por se tratar de procedimento compatível com a modelagem proposta, mas, ainda assim, a forma exata de obtenção do valor utilizado pelo demandante não ficou transparente. Assim, embora a estrutura geral dos custos seja adequada, permanece incerteza quanto à reprodutibilidade do custo do evento transplante.

8.1.6. Resultados

Para estimar os resultados do modelo, o demandante comparou sotatercepte em associação à terapia de base *versus* terapia de base isolada, considerando horizonte de toda a vida e taxa de desconto de 5% para custos e efetividade. Os valores apresentados pelo demandante no dossiê foram divergentes do apresentado na planilha Excel elaborada pela empresa. Assim, o NATS considerou, para fins de elaboração do relatório, os valores apresentados no Excel. No modelo, considerando os resultados descontados por paciente, o grupo tratado com sotatercepte + terapia de base acumulou 12,64 anos de vida e 9,17 AVAQ, enquanto o grupo de terapia de base acumulou 6,63 anos de vida e 4,19 AVAQ, resultando em ganhos incrementais de 6,01 anos de vida e 4,98 AVAQ. Em termos de custos, a estratégia com sotatercepte apresentou custo total de R\$ 6.702.102, em comparação a R\$ 628.799 para terapia de base isolada, com incremento de R\$ 6.073.303. Os resultados completos foram apresentados pelo demandante na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 17. Resultados de custo-efetividade demandante atualizados pelo NATS

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI
AVG					
Terapia de base	628.799	6,63	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	6.702.102	12,64	6.073.303	6,01	1.010.973
AVAQ					
Terapia de base	628.799	4,19	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	6.702.102	9,17	6.073.303	4,98	1.219.867

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

Na reanálise de custo-efetividade conduzida pelo NATS, o sotatercepte em associação à terapia de base apresentou maior efetividade, porém com incremento expressivo de custos em comparação à terapia de base isolada, independentemente da aplicação do fator de correção (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Considerando os resultados em anos de vida ganhos (AVG), com aplicação do fator de correção, o sotatercepte + terapia de base acumulou 13,11 anos de vida *versus* 6,00 anos no comparador, resultando em ganho incremental de 7,11 AVG e RCEI de R\$ 1.034.912 por AVG. Sem o fator de correção, o RCEI foi de R\$ 889.818 por AVG.

Em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com fator de correção, o sotatercepte + terapia de base apresentou 9,78 AVAQ frente a 3,51 AVAQ da terapia de base, com ganho incremental de 6,27 AVAQ e RCEI de R\$ 1.173.823 por AVAQ. Sem o fator de correção, a RCEI foi de R\$ 1.009.254 por AVAQ.

De forma geral, os resultados indicam que, embora o sotatercepte proporcione ganhos em sobrevida e qualidade de vida, esses benefícios estão associados a elevado incremento de custos, resultando em razões de custo-efetividade incremental superiores aos limiares usualmente considerados no contexto do SUS.

Tabela 18. Resultados de custo-efetividade atualizada pelo NATS

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
AVG					
Com fator de correção					
Terapia de base	1.389.026	6,00	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	8.744.112	13,11	7.355.085	7,11	1.034.912
Sem fator de correção					
Terapia de base	517.484	6,00	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	6.841.392	13,11	6.323.908	7,11	889.818
AVAQ					
Com fator de correção					
Terapia de base	1.389.026	3,51	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	8.744.112	9,78	7.355.085	6,27	1.173.823
Sem fator de correção					
Terapia de base	517.484	3,51	-	-	-
Sotatercepte + Terapia de base	6.841.392	9,78	6.323.908	6,27	1.009.254

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

8.1.7. Análise de sensibilidade

Para avaliação da robustez do modelo, o demandante realizou análise de cenários, análise de sensibilidade determinística univariada e análise de sensibilidade probabilística. Na análise de cenários, foram avaliadas variações na taxa de desconto, de 5% no caso-base para 0% e 7%, além da substituição da distribuição paramétrica de mortalidade de Gama para Weibull. Na análise determinística univariada e na análise probabilística, os parâmetros foram variados dentro de intervalos considerados estatisticamente plausíveis, com base na estimativa média, erro padrão e distribuição de incerteza apropriada. Quando o erro padrão não estava disponível, o demandante adotou valor equivalente a 20% da média. Para as probabilidades de transição entre estados, foram utilizadas distribuições de Dirichlet, e, para os parâmetros dos modelos paramétricos de mortalidade, as amostragens correlacionadas na análise probabilística foram obtidas a partir das matrizes de variância-covariância via decomposição de Cholesky.

Análise do NATS:

O NATS considerou adequadas as análises de sensibilidades realizadas pelo demandante, mantendo essas análises.

8.1.7.1. Análise de cenários

Na análise de cenários, o demandante avaliou as variações na taxa de desconto e na distribuição paramétrica utilizada para modelar a mortalidade. Segundo o demandante, a substituição da distribuição Gamma por Weibull para as curvas de classes funcionais produziu impacto mínimo sobre os resultados, sugerindo robustez do modelo frente a essa escolha estrutural. Por outro lado, observou-se que os resultados foram mais sensíveis à variação da taxa de desconto, indicando que o benefício incremental do sotatercepte é fortemente influenciado por esse parâmetro (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 19. Resultados da análise de cenários do demandante

Parâmetro	Caso base	Análise de cenário	Desfechos incrementais		
			Custos (R\$)	AVAQ	RCEI
Caso base	-	-	6.054.376	4,98	1.216.097
Taxa de desconto	5.0%	0.0%	12.209.221	11,77	1.036.889
		7,0%	4.925.577	3,82	1.290.687
Distribuição paramétrica para mortalidade	Gama	Weibull	6.073.303	4,98	1.219.867

Fonte: Adaptado de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

O NATS realizou uma reanálise a partir dos dados imputados apenas do ensaio clínico ZENITH e com os ajustes relacionados ao fator de correção do SIGTAP, bem como a atualização dos valores, conforme demonstrado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Os resultados demonstram que os fatores que mais impactaram foram a taxa de desconto, quando aplicada no caso-base com e sem fator de correção.

Tabela 20. Resultados da reanálise de cenários realizada pelo NATS

Tabela 20: Resultados da Realização de cenários realizada pelo NARS					
Parâmetro	Caso base	Análise de cenário	Desfechos incrementais		
			Custos (R\$)	AVAQ	RCEI
Com fator de correção					
Caso base	-	-	7.355.085	6,27	1.173.823
Taxa de desconto	5.0%	0.0%	14.961.360	14,07	1.063.173
		7,0%	5.922.391	4,85	1.221.880
Distribuição paramétrica para mortalidade	Gama	Weibull	7.345.885	6,24	1.177.105
Sem fator de correção					
Caso base	-	-	6.323.908	6,27	1.009.254
Taxa de desconto	5.0%	0.0%	12.513.192	14,07	889.203
		7,0%	5.143.682	4,85	1.061.220

Distribuição paramétrica para mortalidade	Gama	Weibull	6.321.066	6,24	1.012.888
--	------	---------	-----------	------	------------------

Fonte: Adaptado de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

8.1.7.2. Análise de sensibilidade determinística

Os diagramas de tornado indicam que os parâmetros com maior influência sobre a razão de custo-efetividade incremental foram os HR de mortalidade por todas as causas associados ao sotatercepte nas classes funcionais II, III e IV da OMS. Também se destacaram, entre as variáveis mais influentes, a proporção de uso de iloprost no baseline, a utilidade atribuída ao estado de saúde correspondente à CF I, o HR de mortalidade por todas as causas na CF I, a desutilidade associada à hospitalização por HAP, a proporção de uso de selexipague e o HR de hospitalização por HAP na CF II. De forma geral, a análise determinística univariada sugere que os resultados do modelo são particularmente sensíveis aos parâmetros relacionados à mortalidade e, em menor magnitude, a pressupostos de utilização de terapia de base e utilidade (Figura 7).

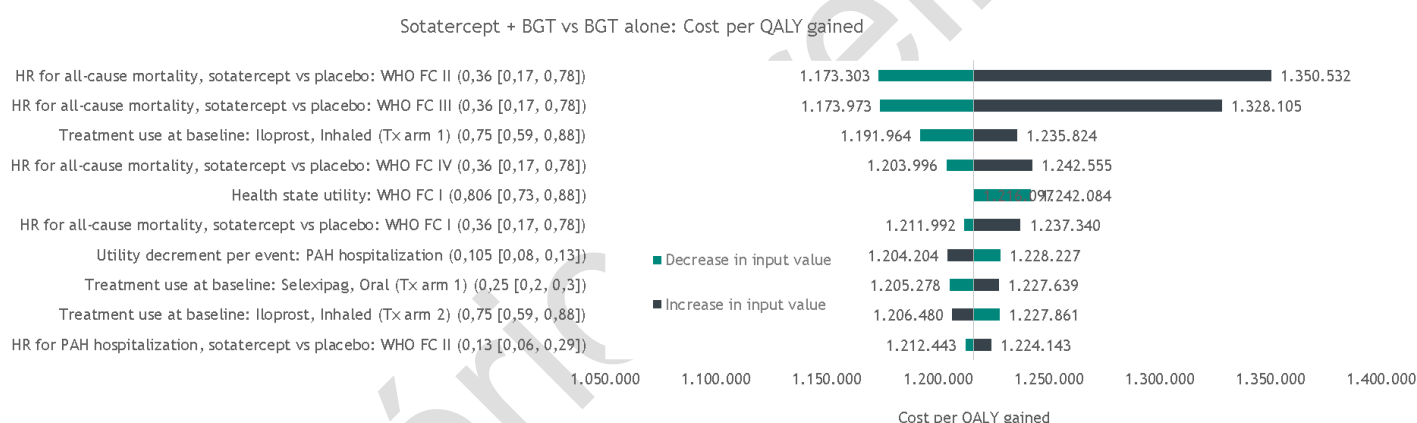


Figura 7. Diagrama de tornado análise de sensibilidade determinística do demandante

Legenda: BGT: *Background therapy* (Terapia de base).

Fonte: Adaptado de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

Na reanálise de sensibilidade determinística univariada conduzida pelo NATS, observou-se que, tanto com quanto sem a aplicação do fator de correção dos custos, os resultados do modelo foram predominantemente influenciados por parâmetros relacionados à utilidade, mortalidade e perfil de utilização da terapia de base. Especificamente, com aplicação do fator de correção, destacaram-se como principais determinantes da RCEI a utilidade do estado de saúde correspondente à CF I da OMS, a proporção de uso de iloprost no baseline no braço intervenção e o HR de mortalidade por todas as causas associado ao sotatercepte na CF I, além de variáveis como a proporção de uso de selexipague, a utilidade da CF III, o uso de iloprost no comparador, os HR de mortalidade nas CF III e IV e a desutilidade associada à hospitalização por HAP. De forma semelhante, na análise sem fator de correção, manteve-se o predomínio de parâmetros clínicos como principais influenciadores, com destaque para os HR de

mortalidade por todas as causas nas CF II, III e IV, a utilidade dos estados de saúde (especialmente CF I e CF III), e as proporções de uso de terapias de base, como iloprostá e selexipag. Em conjunto, esses achados indicam que, independentemente da aplicação do fator de correção nos custos, a incerteza do modelo é majoritariamente direcionada por parâmetros clínicos e de qualidade de vida, enquanto os custos exercem influência relativamente menor sobre a variabilidade dos resultados. (Figuras 8 e 9).

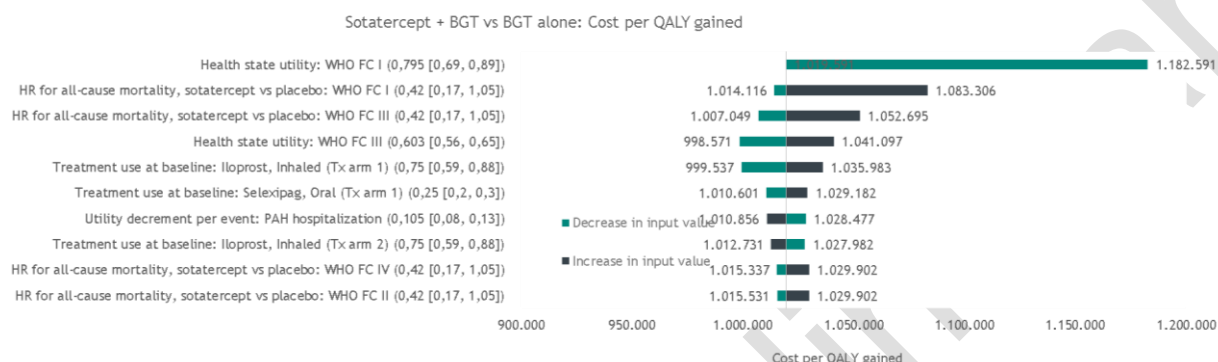


Figura 8. Diagrama de tornado reanálise conduzida pelo NATS com correção

Legenda: BGT: *Background therapy* (Terapia de base).

Fonte: Adaptado de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

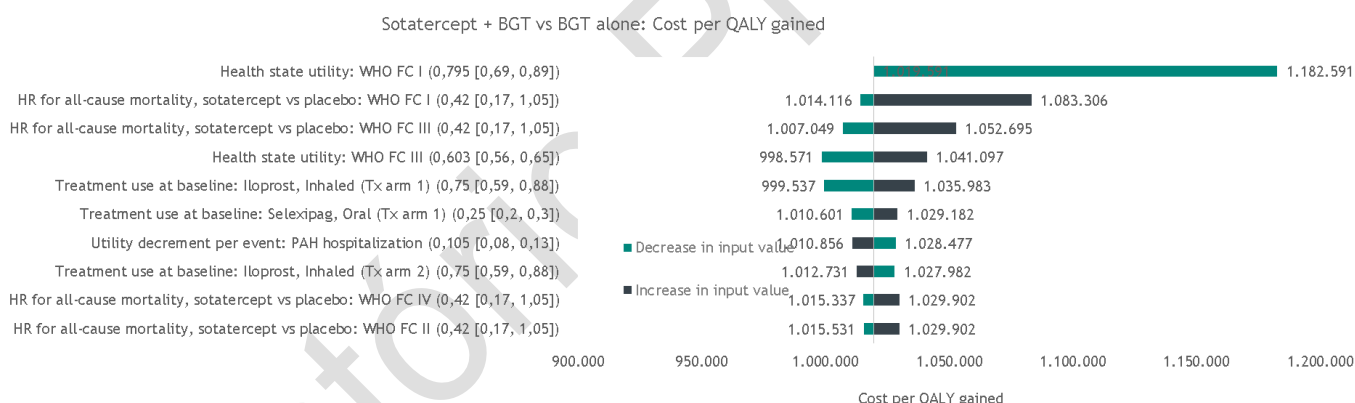


Figura 9. Diagrama de tornado reanálise conduzida pelo NATS sem correção

Legenda: BGT: *Background therapy* (Terapia de base).

Fonte: Adaptado de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

8.1.7.3. Análise de sensibilidade probabilística

Na análise de sensibilidade probabilística, o demandante realizou 1.000 simulações, considerando limiar de disposição a pagar de R\$ 120.000 por AVAQ. Os resultados médios indicaram custo total de R\$ 6.651.480 para sotatercepte + terapia de base e de R\$ 636.449 para terapia de base isolada. Em termos de efetividade, os valores médios foram de 9,12 AVAQ e 4,27 AVAQ, respectivamente, resultando em custo médio por AVAQ de R\$ 1.240.403 para a estratégia com sotatercepte (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 21. Resultados da análise de sensibilidade probabilística realizada pelo demandante

Análise	Sotatercepte + terapia de base		Terapia de base		RCEI (R\$/AVAQ)
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	
Média	6.651.480	9,12	636.449	4,27	1.240.403
ICr95% - Limite inferior	5.644.314	7,54	535.556	3,40	-
ICr95% - Limite superior	7.408.524	10,34	763.692	5,47	-

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O gráfico de dispersão mostrou que as simulações se concentraram no quadrante de maior custo e maior efetividade, indicando que o sotatercepte esteve associado, de forma consistente, a ganho de AVAQ acompanhado de incremento expressivo de custos (Figura 10).

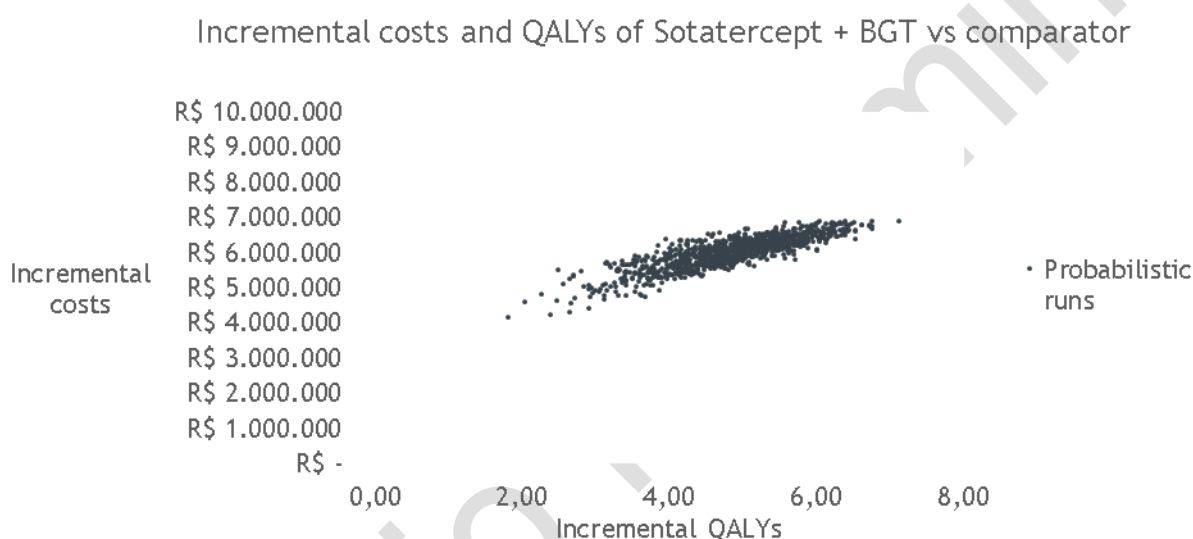


Figura 10 Gráfico de dispersão realizado pelo demandante

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Análise do NATS:

Na reanálise de sensibilidade probabilística conduzida pelo NATS, com aplicação do fator de correção nos custos, o sotatercepte em associação à terapia de base apresentou custo médio de R\$ 8.517.990 e efetividade média de 9,40 AVAQ, enquanto a terapia de base isolada apresentou custo médio de R\$ 1.423.883 e efetividade média de 3,66 AVAQ. A razão de custo-efetividade incremental média foi de R\$ 1.237.070 por AVAQ ganho. Os intervalos de confiança de 95% variaram de R\$ 7.459.984 a R\$ 9.093.525 para os custos e de 7,96 a 10,16 para os AVAQ no grupo sotatercepte, e de R\$ 1.202.679 a R\$ 1.705.017 para os custos e de 2,86 a 4,89 para os AVAQ no grupo terapia de base (Erro! Fonte de referência não encontrada.).

Tabela 22. Resultados da reanálise de sensibilidade probabilística realizada pelo NATS – com fator de correção

Análise	Sotatercepte + terapia de base		Terapia de base		RCEI (R\$/AVAQ)
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	
Média	8.517.990	9,40	1.423.883	3,66	1.237.070
ICr95% - Limite inferior	7.459.984	7,96	1.202.679	2,86	-
ICr95% - Limite superior	9.093.525	10,16	1.705.017	4,89	-

O gráfico de dispersão mostrou concentração das simulações no quadrante de maior custo e maior efetividade, indicando que, mesmo sob incerteza paramétrica, a estratégia com sotatercepte permaneceu consistentemente mais efetiva, porém associada a incremento substancial de custos (Figura 11).

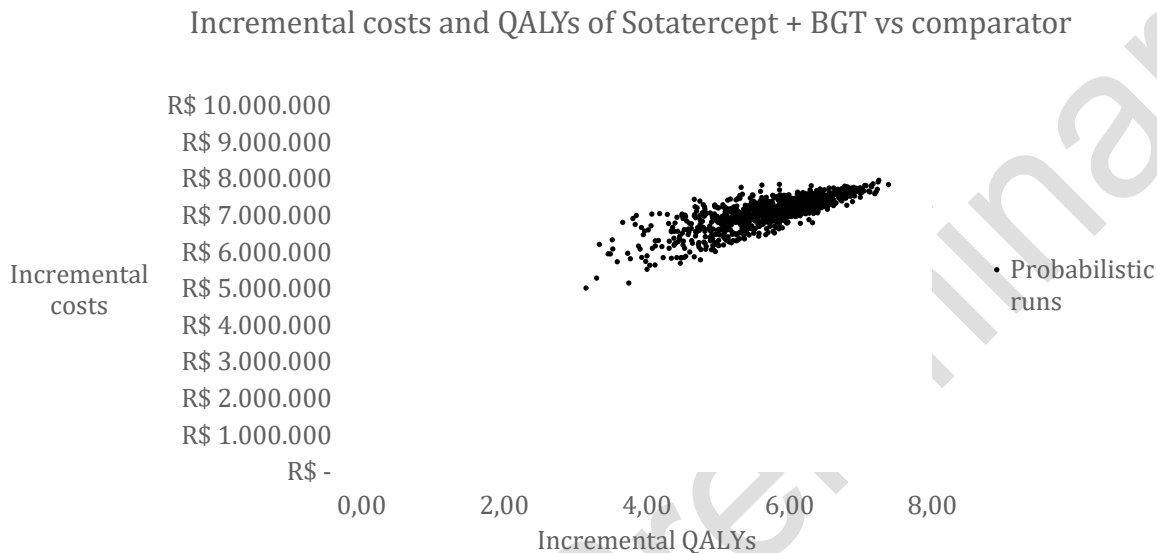


Figura 11 Gráfico de dispersão com correção
Fonte: Elaboração própria

Na reanálise de sensibilidade probabilística conduzida pelo NATS, sem aplicação do fator de correção nos custos, o sotatercepte em associação à terapia de base apresentou custo médio de R\$ 6.682.601 e efetividade média de 9,44 AVAQ, enquanto a terapia de base isolada apresentou custo médio de R\$ 531.060 e efetividade média de 3,66 AVAQ. A razão de custo-efetividade incremental média foi de R\$ 1.063.884/AVAQ ganho. Os intervalos de confiança de 95% variaram de R\$ 5.882.513 a R\$ 7.115.846 para os custos e de 8,12 a 10,17 para os AVAQ no grupo sotatercepte, e de R\$ 454.031 a R\$ 634.188 para os custos e de 2,84 a 4,87 para os AVAQ no grupo terapia de base (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Tabela 23. Resultados da reanálise de sensibilidade probabilística realizada pelo NATS – sem fator de correção

Análise	Sotatercepte + terapia de base		Terapia de base		RCEI (R\$/AVAQ)
	Custos	AVAQ	Custos	AVAQ	
Média	6.682.601	9,44	531.060	3,66	1.063.884
ICr95% - Limite inferior	5.882.513	8,12	454.031	2,84	-
ICr95% - Limite superior	7.115.846	10,17	634.188	4,87	-

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O gráfico de dispersão mostrou concentração das simulações no quadrante de maior custo e maior efetividade, indicando que, mesmo na ausência do fator de correção, a incerteza do modelo não altera a conclusão de que o sotatercepte proporciona ganhos de efetividade acompanhados de custos (Figura 12).

Incremental costs and QALYs of Sotatercept + BGT vs comparator

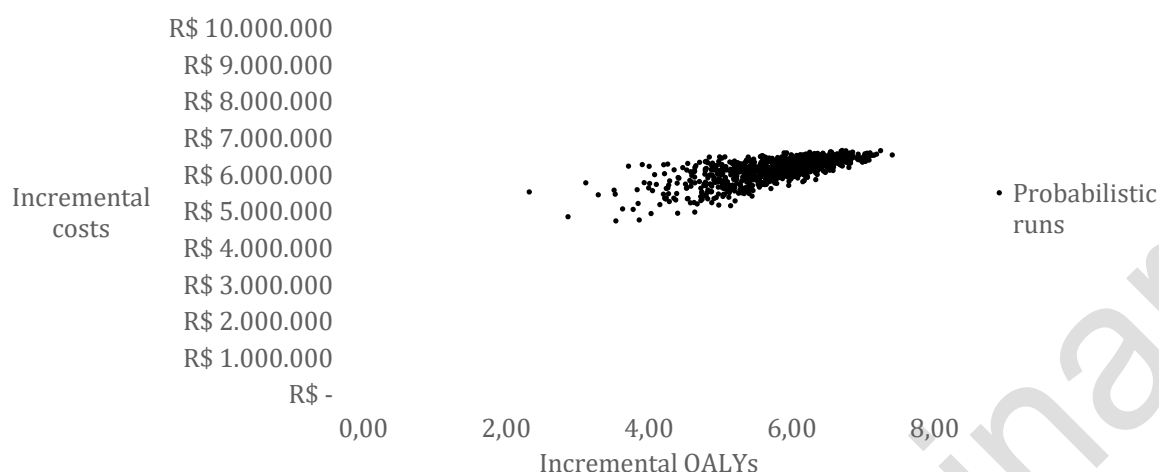


Figura 12 Gráfico de dispersão sem correção

Fonte: Elaboração própria

8.1.8. Limitações do modelo de custo-efetividade

A avaliação econômica apresenta limitações relevantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. No modelo originalmente apresentado pelo demandante, o efeito do sotatercepte sobre mortalidade e hospitalização foi assumido como constante entre as diferentes classes funcionais, a partir de estimativas agregadas dos estudos STELLAR e ZENITH (13,15). Essa simplificação não permite capturar possíveis variações do efeito conforme a gravidade da doença e é particularmente problemática diante da heterogeneidade clínica entre esses estudos. Em reanálise, o NATS optou por utilizar apenas dados do estudo ZENITH, por maior aderência à população-alvo da PICO.

No que se refere aos parâmetros clínicos, destaca-se a incerteza associada à estimativa de mortalidade utilizada na reanálise (HR = 0,42; IC95% 0,17–1,07), derivada de desfecho secundário e não estratificada por classe funcional. Essa limitação afeta diretamente as estimativas de ganho em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade.

Quanto às utilidades e desutilidades, embora os valores tenham sido ajustados para o contexto brasileiro, o modelo incorpora simplificações importantes, como a equivalência entre o estado pós-transplante e a classe funcional I, bem como a atribuição da mesma desutilidade para hospitalização e transplante. Tais pressupostos podem não refletir adequadamente o impacto diferencial desses estados e eventos sobre a qualidade de vida.

Por fim, embora os custos tenham sido revisados e atualizados pelo NATS, permanecem incertezas metodológicas, especialmente na estimativa dos custos de transplante e de óbito, em razão da limitada transparência na derivação desses valores a partir do SIH/SUS. Em conjunto, essas limitações indicam que os resultados da avaliação econômica devem ser interpretados com cautela, especialmente no que se refere à magnitude do benefício clínico projetado e ao impacto econômico estimado.

8.2. Impacto orçamentário

Na reanálise do impacto orçamentário pelo NATS, apenas custos de aquisição dos medicamentos foram considerados para uma projeção de 5 anos a partir de 2027, atualizando assim esses dados. A estimativa da população alvo realizada pelo demandante foi construída a partir de dados do DataSUS/SIA-SUS para pacientes adultos com HAP, combinados a parâmetros epidemiológicos da literatura para prevalência e incidência, além de proporções de classe funcional e esquema terapêutico conforme apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** para a população prevalente e na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** para a população incidente.

Tabela 24. População prevalente (2027) atualizada pelo NATS

Parâmetro	Valor	População estimada	Fonte
População brasileira (≥ 18 anos), 2024	-	161.673.118	IBGE
População brasileira (≥ 18 anos), 2027	-	169.485.837	
Pacientes com HAP no Brasil, 2024	-	5.513	DataSUS (2024)
Pacientes com HAP no Brasil, 2027	-	5.779	Calculado
Proporção com CF da OMS III	17,0%	982	LATAM Adelphi
Proporção com CF da OMS IV	4,0%	231	
Proporção com CF da OMS III em terapia dupla	36,6%	360	Adelphi
Proporção com CF da OMS IV em terapia dupla	50,0%	116	
Pacientes CF da OMS III ou IV em dose otimizada por intolerância a prostaciclina	14,3%	68	GRIPHON
População total em terapia dupla	-	68	Calculado
Proporção com CF da OMS III em terapia tripla	16,4%	161	Adelphi
Proporção com CF da OMS IV em terapia tripla	21,4%	49	
População total em terapia tripla	-	211	Calculado
Total de pacientes prevalentes	-	279	Calculado

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Para a estimativa de incidência, o demandante adotou uma taxa de 2,5 casos por 1.000.000 de habitantes, conforme dados da literatura. A partir dessa população incidente, considerou-se que 37,8% dos pacientes se encontram em classe funcional (CF) III e 9,5% em CF IV da OMS. Adicionalmente, foram aplicadas as proporções de pacientes em terapia dupla e tripla, bem como a fração de indivíduos em uso de terapia dupla otimizada com intolerância a prostaciclina. Com base nesses parâmetros, estimou-se um total de 45 novos pacientes elegíveis ao sotatercepte em 2028, sendo 11 em terapia dupla e 34 em terapia tripla.

No modelo, assumiu-se que os pacientes incidentes ingressam no início de cada ano e são acompanhados ao longo do tempo até o óbito. Nos anos subsequentes, a população total elegível resulta da soma entre os novos casos incidentes e os pacientes dos anos anteriores que permanecem vivos, configurando uma coorte dinâmica ao longo do horizonte temporal da análise.

Tabela 25. População incidente (2028) atualizada pelo NATS

Parâmetro	Valor	População estimada	Fonte
População brasileira (≥ 18 anos), 2028	-	170.824.689	IBGE
Incidência de HAP (por milhão)	2,5	427	Escribano-Subias et al. (2012) Jang et al. (2019) Frost et al (2011) Humbert et al. (2006)
CF da OMS III	37,8%	161	RESPHIRAR
CF da OMS IV	9,5%	41	
CF da OMS III em terapia dupla	36,6%	59	Adelphi
CF da OMS IV em terapia dupla	50,0%	20	
CF da OMS III ou IV com intolerância a prostaciclina	14,3%	11	GRIPHON
População total em terapia dupla	-	11	Calculado
CF da OMS III em terapia tripla	16,4%	26	Adelphi
CF da OMS IV em terapia tripla	21,4%	9	
População total em terapia tripla	-	35	Calculado
Total de pacientes incidentes	-	47	Calculado

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

O total de pacientes em todos os anos (2027-2031) é apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 26. Número total de pacientes em cada ano

Número de pacientes	2027	2028	2029	2030	2031
População total	169.485.837	170.824.689	172.138.164	173.427.443	174.673.647
Pacientes uso de terapia dupla otimizada	68	79	91	102	114
Pacientes em uso de terapia tripla otimizada	211	246	281	317	353
Pacientes em uso de terapia dupla ou tripla otimizada	279	325	372	419	467

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Para o *market share* com a terapia dupla, o demandante propõe a introdução gradual do sotatercepte como terapia complementar à terapia de base, com participação inicial de 15% no primeiro ano e expansão progressiva até

50% no quinto ano conforme apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** para terapia de base dupla e na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** para terapia de base tripla. Adicionalmente, foi considerado um cenário alternativo em análise de sensibilidade, com variação mais ampla, entre 40% e 80% ao longo do horizonte temporal.

Tabela 27. Market share do cenário atual e alternativo, com terapia de base dupla atualizado pelo NATS

Número de pacientes	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário referência sem sotatercepte					
Sotatercepte + ERAs + PDE-5i	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
ERAs + PDE-5i	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Novo cenário com sotatercepte					
Sotatercepte + ERAs + PDE-5i	15.0%	25.0%	35.0%	45.0%	50.0%
ERAs + PDE-5i	85.0%	75.0%	65.0%	55.0%	50.0%

Legenda: ERA composto por 43% de bosentana e 57% de ambrisentana. PDE5i composto 100% de sildenafila. Essas proporções são as mesmas nos dois cenários e acompanham o market share. ERA: antagonistas do receptor de endotelina; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PDE5i: fosfodiesterase tipo 5.

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Tabela 28. Market share do cenário atual e alternativo, com terapia de base tripla atualizado pelo NATS

Número de pacientes	2027	2028	2029	2030	2031
Cenário referência sem sotatercepte					
Sotatercept + ERAs + PDE-5i	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Selexipague + ERAs + PDE-5i	25.0%	40.0%	55.0%	65.0%	80.0%
Iloprosta + ERAs + PDE-5i	75.0%	60.0%	45.0%	35.0%	20.0%
Novo cenário com sotatercepte					
Sotatercepte + ERAs + PDE-5i	15.0%	25.0%	35.0%	45.0%	50.0%
Selexipague + ERAs + PDE-5i	21.3%	30.0%	35.8%	35.8%	40.0%
Iloprosta + ERAs + PDE-5i	63.8%	45.0%	29.3%	19.3%	10.0%

Legenda: ERA composto por 43% de bosentana e 57% de ambrisentana. PDE5i composto 100% de sildenafila. Essas proporções são as mesmas nos dois cenários e acompanham o market share.

ERA: antagonistas do receptor de endotelina; HAP: hipertensão arterial pulmonar; PDE5i: fosfodiesterase tipo 5;

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

Na reanálise conduzida pelo NATS, com atualização dos parâmetros de custos e utilização exclusiva dos dados do estudo ZENITH, observou-se incremento no impacto orçamentário em comparação ao cenário de referência sem sotatercepte. O impacto acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 150.371.134, sendo R\$ 36.450.958 atribuídos à terapia dupla e R\$ 113.920.176 à terapia tripla. Ao longo do horizonte temporal, verifica-se crescimento progressivo do impacto, atingindo R\$ 45.981.479 no quinto ano. As diferenças em relação aos resultados apresentados pelo demandante decorrem principalmente da atualização dos custos e da adoção de parâmetros clínicos mais aderentes à população de maior gravidade, o que resultou em variações nos valores estimados, sem alteração substancial na

tendência de aumento de gastos associada à incorporação da tecnologia, conforme é apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 29. Resultado AIO combinado (terapia dupla e tripla) atualizado pelo NATS

	2027	2028	2029	2030	2031	Total acumulado
Cenário referência sem sotatercepte						
Terapia dupla	R\$ 1.323.932	R\$ 1.394.563	R\$ 1.486.052	R\$ 1.584.154	R\$ 1.684.317	R\$ 7.473.018
Terapia tripla	R\$ 18.437.916	R\$ 19.702.551	R\$ 21.466.690	R\$ 23.446.537	R\$ 25.606.167	R\$ 108.659.861
Total	R\$ 19.761.848	R\$ 21.097.114	R\$ 22.952.742	R\$ 25.030.691	R\$ 27.290.484	R\$ 116.132.879
Novo cenário com sotatercepte						
Terapia dupla	R\$ 5.446.646	R\$ 6.740.427	R\$ 8.378.446	R\$ 10.500.984	R\$ 12.857.472	R\$ 43.923.956
Terapia tripla	R\$ 31.296.098	R\$ 36.468.059	R\$ 43.075.207	R\$ 51.326.183	R\$ 60.414.491	R\$ 222.580.038
Total	R\$ 36.742.744	R\$ 43.208.487	R\$ 51.453.653	R\$ 61.827.167	R\$ 73.271.963	R\$ 266.504.014
Impacto Orçamentário						
Terapia dupla	R\$ 4.122.714	R\$ 5.345.864	R\$ 6.892.394	R\$ 8.916.830	R\$ 11.173.155	R\$ 36.450.958
Terapia tripla	R\$ 12.858.181	R\$ 16.765.508	R\$ 21.608.517	R\$ 27.879.646	R\$ 34.808.324	R\$ 113.920.176
Total	R\$ 16.980.896	R\$ 22.111.372	R\$ 28.500.911	R\$ 36.796.476	R\$ 45.981.479	R\$ 150.371.134

Fonte: Adaptado dos dados de Merck Sharp & Dohme (MSD) (21)

8.2.1. Limitações da análise de impacto orçamentário

Assim como qualquer projeção, a análise de impacto orçamentário está sujeita a incertezas estruturais e paramétricas que podem influenciar a magnitude dos resultados estimados. A principal fonte de incerteza refere-se à estimativa da população elegível, uma vez que a ausência de dados nacionais robustos e específicos para a população-alvo — especialmente quanto à estratificação por gravidade e à elegibilidade para terapias avançadas — pode levar à sub ou superestimação do número de pacientes. Além disso, o impacto projetado depende de pressupostos sobre *market share* e composição da terapia de base, que podem variar na prática clínica.

8.2.2. Impacto do custo de aquisição do sotatercepte

Os custos de aquisição do sotatercepte no SUS podem variar conforme estratégias de compra, volume negociado e dinâmica de incorporação da tecnologia no componente especializado da assistência farmacêutica. Entretanto, considerando a possibilidade de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, é possível estimar maior previsibilidade dos preços e do impacto financeiro associado à incorporação da tecnologia. Para a estimativa do custo anual de aquisição do sotatercepte, foi utilizado o preço apresentado pelo demandante, considerando a posologia prevista em bula e o esquema de administração a cada 21 dias. O cálculo do custo por paciente/ano foi baseado em paciente com peso médio de 66,1 kg, aferido a partir dos dados do DATASUS para a população com HAP, além da proporção de utilização de cada dosagem conforme apresentado no dossiê.

Com base nessas premissas, estimou-se o custo anual por paciente de R\$ 414.355,38 no primeiro ano e de R\$ 438.095,43 nos anos subsequentes. Para o cálculo do desembolso global, considerou-se a população efetiva elegível (prevalente e incidente), associada às proporções de *market share* adotadas na análise de impacto orçamentário.

Dessa forma, estima-se um gasto de R\$ 17.402.925,96 no primeiro ano de incorporação (2027), alcançando R\$ 102.076.235,19 no quinto ano (2031), em decorrência do crescimento progressivo da população tratada e da expansão da participação de mercado da tecnologia ao longo do horizonte temporal analisado (Tabela 30).

Tabela 30. Custo de aquisição da tecnologia ano a ano elaborado pelo NATS

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo pessoa/ano	R\$ 414.355,38	R\$ 438.095,43	R\$ 438.095,43	R\$ 438.095,43	R\$ 438.095,43
População efetiva (prevalente + incidente) * market share	279 * 15% = 42	325 * 25% = 81	372 * 35% = 130	419 * 45% = 188	467 * 50% = 233
Desembolso (em reais)	17.402.925,96	35.485.729,83	56.952.405,90	82.361.940,84	102.076.235,19

Fonte: Elaborado pelo NATS. Nota: Custo por ano baseado em paciente com peso médio de 66,1 kg (aferido do DataSUS para a população com HAP) e na proporção da utilização de cada dosagem como apresentado pelo demandante no dossiê.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação econômica indica que o sotatercepte, em adição à terapia de base, apresenta maior efetividade clínica, porém associado a custos superiores. Na reanálise conduzida pelo NATS, a RCEI foi estimada em R\$ 1.173.823/AVAQ com fator de correção e R\$ 1.009.254/AVAQ sem fator de correção, valores acima dos limiares de disposição a pagar usualmente considerados no SUS (R\$ 40.000 a R\$ 120.000/AVAQ). Para anos de vida ganhos (AVG), as RCEIs foram de R\$ 1.034.912/AVG com fator de correção e R\$ 889.818/AVG sem fator de correção. As análises de sensibilidade demonstraram consistência dos resultados, com estimativa probabilística em torno de R\$ 1,07 milhão/AVAQ e predominância de cenários no quadrante de maior custo e maior efetividade. As análises de cenário também apresentaram impacto limitado sobre os resultados, mantendo as RCEIs acima de R\$ 1 milhão/AVAQ mesmo após alterações na taxa de desconto e na distribuição paramétrica da mortalidade. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000/AVAQ, seria necessária uma redução de preço próxima de 90% para que a tecnologia se aproximasse de um cenário custo-efetivo.

No que se refere ao impacto orçamentário, a reanálise atualizada pelo NATS estimou impacto incremental acumulado de R\$ 150.371.134 em cinco anos, considerando a incorporação do sotatercepte em associação à terapia de base para pacientes elegíveis no SUS. O maior impacto concentrou-se na terapia tripla, responsável por cerca de R\$ 113,9 milhões do total acumulado. Observou-se crescimento progressivo do impacto ao longo do horizonte temporal, atingindo R\$ 45.981.479 no quinto ano de análise.

A incorporação do sotatercepte ao SUS implicaria aumento expressivo dos gastos em saúde, principalmente em razão do elevado custo anual de aquisição da tecnologia e da ampliação progressiva da população tratada ao longo do tempo. Mesmo considerando cenário de aquisição centralizada, observou-se impacto orçamentário incremental relevante em cinco anos, com crescimento contínuo do dispêndio anual, o que pode representar importante pressão financeira para o sistema de saúde.

Em conjunto, os resultados indicam que, apesar do benefício clínico incremental, a incorporação do sotatercepte implica elevado impacto financeiro e não se mostra custo-efetiva no cenário analisado, devendo sua adoção ser cuidadosamente avaliada à luz das restrições orçamentárias e das incertezas inerentes às estimativas.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O sotatercepte encontra-se atualmente em avaliação por agências internacionais, como o *National Institute for Health and Care Excellence*, cujo processo ainda está em andamento, sem recomendação final publicada até o momento. Em contraste, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* já emitiu recomendação favorável ao reembolso, condicionada ao cumprimento de critérios clínicos específicos. Nessa recomendação, o uso do sotatercepte é indicado em combinação com a terapia padrão para hipertensão arterial pulmonar, no tratamento de adultos com HAP do Grupo 1 da Organização Mundial da Saúde e Classe Funcional II ou III, desde que não classificados como de baixo risco. Esse cenário indica que, embora haja reconhecimento do benefício clínico da tecnologia, sua incorporação permanece condicionada a critérios de elegibilidade bem definidos, refletindo um estágio ainda em consolidação no âmbito das avaliações de tecnologias em saúde.

11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP) de classe funcional (CF) III ou IV e risco de mortalidade intermediário a alto, apesar do tratamento otimizado com terapia dupla ((antagonista do receptor de endotelina (ERA) associado a inibidor de fosfodiesterase 5 – (PDE5i)) e intolerância às prostaciclinas ou tripla (ERA+PDE5i + selexipague ou iloprostá)(33-36). As buscas datam de fevereiro de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 I27, ensaios autorizados e iniciados, fase II, III e IV (35).
- (2) ClinicalTrials: Search Details: Pulmonary Arterial Hypertension | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Adult (18 - 64), Older adult (65+) | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (33).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Pulmonary artery hypertension) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical or phase 2 clinical))(34).

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (36-38). Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT

vigente da hipertensão arterial pulmonar (Portaria conjunta Saes/Sectics nº 10, de 18 de julho de 2023) (39). Assim, abaixo estão descritas as tecnologias identificadas no horizonte considerado nesta análise para tratamento de pessoas com HAP (Tabela 31).

Tabela 31. MHT para tratamento potencial de adultos com HAP, CF III ou IV e risco de mortalidade intermediário a alto

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Fases dos estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Frespaciguat	Estimulador da GCs	Inalatória	3	-	-
Ralinepague	Agonista de PI	Oral	3	-	-
Seralutinibe	Inibidor de PDGFR	Inalatória	3	-	-

Legenda: MHT – monitoramento do horizonte tecnológico; HAP – hipertensão arterial pulmonar; GCs - guanilato ciclase solúvel; PI – prostaciclina; PDGFR - fator de crescimento derivado de plaquetas;

Frespaciguat, um estimulador inalatório da guanilato ciclase solúvel (GCs), na forma de solução inalatória, foi avaliado em ensaio clínico de fase 2/3 para o potencial tratamento de adultos com HAP, CF II a IV, em uso de ERA e/ou PDE5i e/ou análogo ou agonista do receptor de prostaciclina. O risco de morte não foi descrito nos critérios de inclusão e exclusão do estudo. O desfecho primário foi a alteração da resistência vascular pulmonar (RVP) e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), entre outros. O estudo divulgou resultados primários em 2025, informando ser a maioria dos participantes com HAP idiopática (63,7%), em uso concomitantemente de PDE5i (93,5%) e em tratamento com terapia dupla ou tripla (85,1%). Entretanto, a estratificação da CF entre os grupos II, III e IV não foi descrita nos resultados do ClinicalTrials ou Cortellis (40–42).

Ralinepague é um agonista seletivo de prostaciclina (PGI₂) oral, proposto para dose única diária, avaliado em estudo de fase 3, com os seguintes critérios de inclusão: adultos, doença em CF II a IV, TC6M ≥150 metros, terapia estável com ERA e/ou PDE5-i ou sGC, porém sem a definição de risco de mortalidade. O desfecho principal foi o tempo até o primeiro evento de piora clínica e os secundários foram alteração nos níveis de NT-proBNP (peptídeo natriurético cerebral N-terminal), no TC6M, na CF, no escore de risco REVEAL (*Registry to Evaluate EARly and Long-term PAH disease management*), entre outros. O ensaio, que teve participação de centros de pesquisa no Brasil, foi concluído em 2025 e os dados são previstos para o primeiro semestre de 2026 (43-45).

Seralutinibe, bloqueador dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), por via inalatória, na forma de pó seco, foi avaliado pelo potencial de reduzir o estreitamento e espessamento dos vasos sanguíneos e minimizar os sintomas decorrentes da HAP em ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, concluído em 2025, que envolveu centros brasileiros (46). Entre os critérios de elegibilidade para participação no estudo estavam a CF II e III, o uso de ao menos um medicamento para tratar a doença, e escore REVEAL Lite 2 ≥ 5, risco intermediário.

Ademais, foram identificados outros ensaios, que incluíram pessoas em CF II-III, sem definição dos critérios de risco de mortalidade. Alguns apresentaram resultados de maior proporção de participantes com a CF II, a exemplo do NCT04456998 e NCT02279745 (47,48). Em virtude disso, pela impossibilidade de definição da amostra contida nesses ensaios, estes e outros foram desconsiderados neste MHT.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 38/2026 esteve aberta durante o período de 14/04/2026 a 23/04/2026 e recebeu nove inscrições. As representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A participante relatou conviver com Hipertensão Arterial Pulmonar - HAP desde os 33 anos, com início dos sintomas em 2017 e diagnóstico confirmado em 2018, após período de investigação. Relatou progressiva perda de capacidade funcional desde então, com dificuldade para caminhar pequenas distâncias, subir degraus, carregar objetos e realizar atividades cotidianas, chegando a depender de auxílio de familiares para tarefas básicas, como tomar banho, pentear o cabelo e apresentava cansaço constante. Descreveu sucessivas internações ao longo do tempo, associadas a piora do quadro, encontrando-se atualmente classificada em classe funcional III a IV.

Em relação aos impactos, relatou repercussões na autonomia, autoestima, vida profissional, relacionamentos e saúde emocional, caracterizando a condição como uma doença de baixa visibilidade externa, apesar da limitação funcional relevante. Relatou afastamento do trabalho desde a última internação, e associou a impossibilidade de retorno à atividade profissional à incerteza quanto à continuidade do tratamento em curso.

Em relação aos tratamentos, relatou uso inicial de oxigenoterapia domiciliar por cerca de seis meses, até a liberação do medicamento ambrisentana, utilizado em associação com sildenafila. Relatou também uso de iloprostá por período limitado, interrompido devido às reações adversas. No ano passado, houve necessidade de reiniciar a oxigenoterapia domiciliar em razão do agravamento do quadro.

Especificamente sobre o sotatercepte, relatou acesso ao medicamento por meio de decisão judicial provisória, com liminar concedida ao final de 2025 e liberação do medicamento em abril deste ano, estando na quinta aplicação no momento do relato. Descreveu como efeito adverso apenas leve cefaleia nas três primeiras doses, sem sintomas identificados nas duas aplicações seguintes. Relatou interrupção do uso de oxigênio cerca de uma semana após a primeira aplicação, com relato de retomada de atividades como tomar banho e subir degraus sem auxílio. Percebe que com o uso do sotatercepte os efeitos da doença regrediram, comparável ao período do início do tratamento.

Quanto ao acesso, relatou acompanhamento pelo SUS desde o diagnóstico, no Hospital de Clínicas do Paraná, com dispensação de medicamentos pela Farmácia Especial do estado. Relatou que o processo judicial para acesso ao sotatercepte foi orientado pela equipe médica assistente, com encaminhamento à Defensoria Pública e posterior acompanhamento por advogado, estando o processo em tramitação na Justiça Federal, com decisões desfavoráveis anteriores e recurso em curso. Relatou incerteza quanto à continuidade do tratamento, associando essa condição à impossibilidade de retorno ao trabalho e à ausência de previsão de disponibilização do medicamento pelo SUS.

Mencionou ainda o diagnóstico da filha, em 2023, aos 10 anos, com a mesma condição. Ela faz acompanhamento especializado, porém a paciente percebe a progressão da doença também nesse caso, com necessidade de internações. Relata que sente insegurança pela filha também.

O vídeo da 153ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

13. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 153ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 1º de julho de 2026, o Comitê de Medicamentos apreciou inicialmente a incorporação do sotatercepte, em adição à terapia de base, para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar em Classes Funcionais III ou IV da Organização Mundial da Saúde (OMS), risco de mortalidade intermediário a alto, em uso de terapia dupla, quando intolerantes às prostaciclinas, ou terapia tripla.

Durante a discussão, os membros do Comitê reconheceram que o sotatercepte apresentou resultados favoráveis para o desfecho composto de morbimortalidade. Entretanto, foi ressaltado que a evidência diretamente aplicável à população-alvo da demanda se baseou em um único ensaio clínico randomizado, o estudo ZENITH, interrompido precocemente por benefício. Esse aspecto foi considerado relevante por reduzir o número de participantes e de eventos observados, aumentando a incerteza sobre a magnitude real do efeito e a possibilidade de superestimação dos benefícios.

Também foi destacado que a redução observada no desfecho composto foi predominantemente influenciada pela diminuição de hospitalizações por piora da hipertensão arterial pulmonar, enquanto os resultados para mortalidade isolada permaneceram imprecisos. Assim, embora o benefício clínico incremental tenha sido reconhecido, os membros consideraram que sua magnitude e sua relevância clínica devem ser interpretadas com cautela.

No âmbito econômico, o Comitê considerou que a razão de custo-efetividade incremental estimada na reanálise permaneceu muito superior aos limiares usualmente considerados no SUS, mesmo nas análises de sensibilidade e de cenários. Adicionalmente, o impacto orçamentário incremental foi considerado relevante, configurando importante desafio para a sustentabilidade do sistema de saúde.

Os membros destacaram que a consulta pública poderá aportar contribuições adicionais de pacientes, profissionais de saúde, especialistas, sociedade e fabricante, especialmente quanto à relevância clínica da redução de hospitalizações, à sua possível relação com desfechos de maior gravidade, como mortalidade e transplante, e à experiência de uso da tecnologia na população-alvo. Também foi ressaltada a importância de apresentação, pelo fabricante, de proposta de preço substancialmente inferior, de modo a melhorar o perfil de custo-efetividade e a viabilidade de incorporação da tecnologia no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 153ª Reunião Ordinária, realizada no dia 1º de julho de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do sotatercepte, em adição à terapia de base, para o tratamento de adultos com hipertensão arterial pulmonar em Classes Funcionais III ou IV da Organização Mundial da Saúde, risco de mortalidade intermediário a alto, em uso de terapia dupla, quando intolerantes às prostaciclinas, ou terapia tripla.

Para essa recomendação, o Comitê de Medicamentos considerou o benefício clínico demonstrado para o desfecho composto de morbimortalidade, mas ponderou as incertezas relacionadas à magnitude do efeito, à interrupção precoce do estudo ZENITH e à contribuição predominante da redução de hospitalizações para o resultado observado. Também foram considerados a razão de custo-efetividade incremental elevada, superior aos limiares usualmente adotados no SUS, e o impacto orçamentário incremental relevante.

Relatório Preliminar

15. REFERÊNCIAS

1. [Internet]. PCDT Hipertensão Pulmonar — Ministério da Saúde [cited 2026 Apr 7]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/h/hipertensao-pulmonar/view>
2. Manek G, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. In: StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cited 2026 Apr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
4. Chen A, Zeng L, Yan Y, Gao G, Xie L. Global pulmonary arterial hypertension trends and projections to 2046: a multi-method analysis of epidemiologic and demographic drivers using GBD 2021. *J Thorac Dis*. 2025;17(7):4420–38. DOI: 10.21037/jtd-2025-305
5. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MCJ. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;133(1):183–9. DOI: 10.1378/chest.07-0592
6. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603–14. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.84
7. Spilimbergo FB, Pirath Rodrigues R, Credidio Dias-Pinto M, Blanco DC, Barbieri GM, Andrade-Lima M, et al. Risk assessment validation in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from a Southern Brazil registry (RESPIRAR study). *Pulm Circ*. 2023;13(1):e12193. DOI: 10.1002/pul2.12193
8. Butrous G. Pulmonary hypertension: From an orphan disease to a global epidemic. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020(1):e202005. DOI: 10.21542/gcsp.2020.5
9. Barbosa MM, Lamounier JA, Oliveira EC, Souza MV, Marques DS, Silva AA, et al. Pulmonary hypertension in schistosomiasis mansoni. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90(6):663–5. DOI: 10.1016/s0035-9203(96)90424-1
10. Miranda AC, Cornelio CK, Tran BAC, Fernandez J. Sotatercept: A First-In-Class Activin Signaling Inhibitor for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pharm Technol*. 2025;41(3):134–43. DOI: 10.1177/87551225251317957
11. [Internet]. Winrevair (Bula) [cited 2026 Apr 8]. Available from: <https://consultaremedios.com.br/winrevair/bula>
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED [Internet]. 2025 Nov 14. Listas de preços de medicamentos [cited 2025 Nov 14]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
13. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2023;388(16):1478–90. DOI: 10.1056/NEJMoa2213558
14. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2025;393(16):1599–611. DOI: 10.1056/NEJMoa2508170

15. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2025;392(20):1987–2000. DOI: 10.1056/NEJMoa2415160
16. Preston IR, Badesch D, Ghofrani H-A, Gibbs JSR, Gombert-Maitland M, Hoeper MM, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *Eur Respir J*. 2025;66(1):2401435. DOI: 10.1183/13993003.01435-2024
17. [Internet]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane [cited 2026 Apr 8]. Available from: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook>
18. [Internet]. Risk of bias tools - RoB 2 tool [cited 2026 Apr 8]. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>
19. Saúde M da. Guia de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: delimitação do escopo. Ms; 2018.
20. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ms; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
21. Vilela FC, Valério ID, Schneider NB, Migliavaca CB. Pacientes adultos em classe funcional III ou IV, risco intermediário a alto e em terapia dupla (intolerantes às prostaciclina) ou tripla.
22. Orozco-Levi M, Souza R, Bluro IM, Harley J, Hernández Oropeza JL, Lescano A, et al. Pathway to care, treatment and disease burden of pulmonary arterial hypertension: a real-world survey of physicians and patients in Latin America. *BMJ Open*. 2024;14(12):e087263. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-087263
23. Bernstein EJ, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic autoimmune rheumatic diseases and pulmonary arterial hypertension after lung transplantation. *Rheumatology (Oxford)*. Oxford, England; 2018;57(5):831–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kex527
24. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Rouzic EM-L, et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54. DOI: 10.1378/chest.15-0300
25. Klok R, Vizza C, Harley J, Small M, White J, Lautsch D. Rate of Physician Visits and Hospitalizations in Pulmonary Arterial Hypertension in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Elsevier; 2024;43(4):S312–3. DOI: 10.1016/j.healun.2024.02.462
26. Merck Sharp & Dohme (MSD). Pembrolizumabe Cancer de Mama Triplo Negativo em Estágio Inicial de alto risco. 2025.
27. Kolaitis NA, Singer JP, Bartolome S, Chakinala MM, Grinnan D, Hemnes AR, et al. The landscape of referrals for lung transplantation in pulmonary arterial hypertension: A report from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2026;45(1):125–36. DOI: 10.1016/j.healun.2025.06.019
28. Ishii S, Hatano M, Minatsuki S, Hirose K, Saito A, Yagi H, et al. Comprehensive Risk Assessment in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Referred for Lung Transplantation. *Circ J*. 2024;88(10):1610–7. DOI: 10.1253/circj.CJ-23-0790
29. [Internet]. López-Meseguer M, Quezada CA, Ramon MA, Lázaro M, Dos L, Lara A, et al. De Jesus Perez VA, editor. Lung and heart-lung transplantation in pulmonary arterial hypertension. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0187811. DOI: 10.1371/journal.pone.0187811
30. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. 2025 Mar 2. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [cited 2025 Mar 2]. Available from:

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>

31. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1):162. DOI: 10.1186/s12955-021-01671-6
32. Di Tanna GL, Urbich M, Wirtz HS, Potrata B, Heisen M, Bennison C, et al. Health State Utilities of Patients with Heart Failure: A Systematic Literature Review. Pharmacoeconomics. 2021;39(2):211–29. DOI: 10.1007/s40273-020-00984-6
33. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
34. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
35. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta ensaios clínicos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclnicos/c/?cid10=127&situacoesEstudo=2,3>
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
37. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
38. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
39. 393BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria Conjunta Saes/Sectics No 10, de 18 de julho de 2023. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de hipertensão pulmonar. [Internet]. [citado 24 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/h/hipertensao-pulmonar/view>
40. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-5475 in Adults With Pulmonary Arterial Hypertension [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2025 [citado 19 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT04732221. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732221>
41. Conference Report: frespaciguat [Internet]. [citado 19 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/sourcesConferenceDocument/4051025>
42. 4236 Drug Report: frespacigat [Internet]. [citado 19 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/113490>
43. 4337United Therapeutics. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ralinepag When Added to PAH Standard of Care or PAH Specific Background Therapy in Subjects With

WHO Group 1 PAH [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 6 de março de 2026]. Relatório N.: NCT03626688. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03626688>

44. 38Drug Report: ralinepag [Internet]. [citado 6 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/63895>

45. Drug Report: ralinepag 2 [Internet]. [citado 6 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/63895>

46. 40GB002, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Inhalation of Seralutinib for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; fevereiro de 2026 [citado 9 de março de 2026]. Relatório N.: NCT05934526. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05934526>

47. United Therapeutics. An Open-label Extension Study of Ralinepag in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; novembro de 2021 [citado 9 de março de 2026]. Relatório N.: NCT02279745. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02279745>

48. GB002, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Inhalation of GB002 for the Treatment of WHO Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [Clinical trial registration] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456998>

APÊNDICE 1 - Evidência clínica enviada pelo demandante

O demandante elaborou um dossiê com objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia e segurança da Sotatercepte, estando a pergunta de pesquisa estruturada na Figura 13 a seguir:

Componente	Descrição
P (população)	Adultos com hipertensão arterial pulmonar
I (intervenção)	Sotatercepte + terapia de base ^a
C (comparador)	Terapia de base ^a + placebo; ausência de tratamento (no caso de estudos de extensão)
O (desfecho)	• Eficácia: ○ Tempo até piora clínica; ○ Sobrevida global; ○ Sobrevida livre de transplante; ○ Distância percorrida no TC6M; ○ Melhora na CF da OMS; ○ Melhora no escore de risco; ○ NT-proBNP; ○ Resistência vascular pulmonar; ○ Pressão arterial pulmonar média; ○ Qualidade de vida. • Segurança: ○ Eventos adversos graves; ○ Descontinuação por eventos adversos; ○ Eventos adversos resultando em morte; ○ Eventos adversos de interesse ou de interesse especial.
T (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado de fase III, estudos de extensão e revisões sistemáticas com metanálise

Figura 13. Pergunta de pesquisa estruturada do demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

O demandante realizou busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em 02 de abril de 2025. Adicionalmente, foi conduzida busca na plataforma ClinicalTrials.gov na mesma data. Também foi realizada consulta a especialistas para a identificação de estudos não identificados em outras fontes ou publicados após a realização da busca (Figura 14).

Base de dados	Estratégia
PubMed	sotatercept OR "ACE-011"[Supplementary Concept] OR "ace 011" OR "ace011" OR "mk 7962" OR "mk7962" OR "rap 011" OR "rap011" OR "winrevair"
Embase	'sotatercept'/exp OR 'sotatercept' OR 'ace 011' OR 'ace011' OR 'mk 7962' OR 'mk7962' OR 'rap 011' OR 'rap011' OR 'winrevair'
Cochrane CENTRAL	sotatercept OR "ace 011" OR "ace011" OR "mk 7962" OR "mk7962" OR "rap 011" OR "rap011" OR "winrevair"
LILACS	sotatercept OR "ace 011" OR "ace011" OR "mk 7962" OR "mk7962" OR "rap 011" OR "rap011" OR "winrevair"
ClinicalTrials.gov	sotatercept OR "ace 011" OR "ace011" OR "mk 7962" OR "mk7962" OR "rap 011" OR "rap011" OR "winrevair"

Figura 14. Estratégia de busca do demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do software EndNote versão 20, os artigos foram inicialmente avaliados por meio da leitura de títulos e resumos usando o gerenciador de referências Rayyan. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram avaliados por meio da análise de texto completo, utilizando tabela de MS Excel para registro das decisões. Todo o processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor (Figura 15).

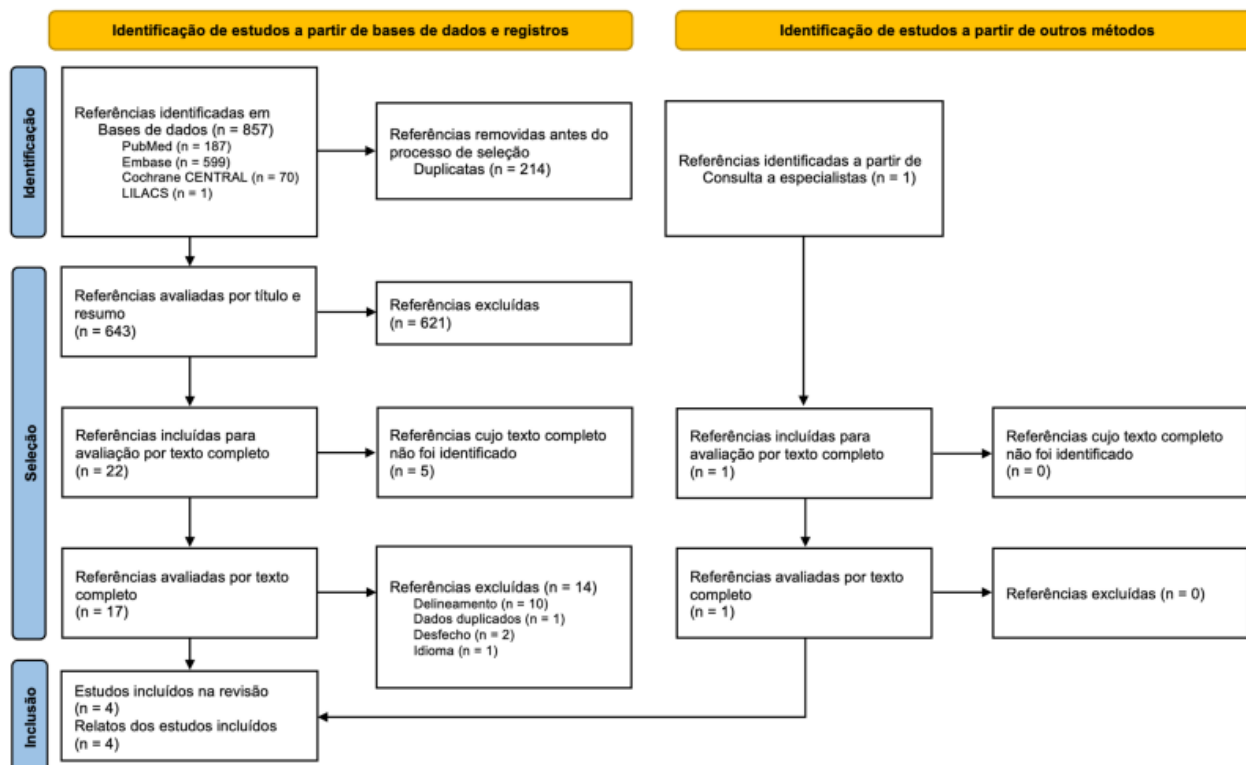


Figura 15. Seleção dos estudos realizada pelo demandante

Fonte: Extraído do dossiê do demandante

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da metodologia GRADE, considerando os desfechos primários da revisão sistemática, sendo conduzida por dois revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso ou por um terceiro revisor.

Tabela 32. Avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Sumário dos resultados (sotatercepte + terapia de base vs. terapia de base + placebo)
Tempo até piora clínica (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo; avaliado com: desfecho composto considerando óbito, transplante pulmonar ou hospitalização por HAP, HR entre os grupos)							
172 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,24 (IC95% 0,13 a 0,43)
Tempo até piora clínica (seguimento: mediano de 32,7 semanas; avaliado com: como morte por qualquer causa, listagem para transplante de pulmão ou coração-pulmão, início de terapia de resgate com um medicamento para HAP ou aumento da dose de prostaciclina em pelo menos 10%, septostomia atrial, hospitalização por piora da HAP (≥ 24 horas) ou piora da HAP, HR entre os grupos)							
323 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,16 (IC95% 0,08 a 0,35)
Tempo até piora clínica (seguimento: mediano de 13,2 meses; como morte por qualquer causa, hospitalização por piora da HAP (≥ 24 horas), septostomia atrial, transplante pulmonar ou deterioração no desempenho em teste de exercício devido à HAP)							
320 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,24 (IC95% 0,14 a 0,41)
Sobrevida global (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo; avaliado com: tempo até morte por qualquer causa, HR entre os grupos)							
492 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕ Moderada	HR 0,42 (IC95% 0,17 a 1,07) HYPERION: HR 0,94 (IC95% 0,31 a 2,81)
Sobrevida livre de transplante (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo; avaliado com: tempo até transplante, HR entre os grupos)							
172 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,34 (IC95% 0,15 a 0,78)
Distância percorrida no TC6M (seguimento: 24 semanas; avaliado com: diferença entre os grupos sotatercepte + terapia de base e terapia de base + placebo, em metros)							
763 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: +63,8 metros (IC95% 23,2 a 102,7) STELLAR: +40,8 metros (IC95% 27,5 a 54,1) HYPERION: +21,4 (IC95% 4,65 a 38,24)
CF da OMS (seguimento: 24 semanas; avaliado com: proporção de pacientes que apresentaram melhora na CF da OMS)							

781 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 55,8% vs. 27,9% (diferença +27,4%; IC95% 12,9 a 41,0) STELLAR: 29,4% vs. 13,8% (diferença +15,6%; valor-p < 0,001) HYPERION: 55,2% vs. 38,9% (diferença +15,6%; IC95% 4,7 a 26,3)
Estratificação de risco (seguimento: 24 semanas; avaliado com: proporção de pacientes com escore baixo ou intermediário de acordo com o modelo francês 2)							
608 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	STELLAR: 39,5% vs. 18,2% (diferença +21,3%; valor-p < 0,001) HYPERION: 18,2% vs. 13,2% (diferença 4,98; IC95% -3,48 a 13,64)
Estratificação de risco (seguimento: 24 semanas; avaliado com: proporção de pacientes com escore baixo ou intermediário de acordo com REVEAL Lite 2)							
426 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 49,3% vs. 15,3% (diferença +33,1%; IC95% 18,4 a 47,0) HYPERION: 60,1% vs. 47,9% (diferença 12,34; IC95% 0,83 a 23,54)
NT-proBNP (seguimento: 24 semanas, avaliado com: alteração mediana nos níveis de NT-proBNP, diferença entre os grupos)							
743 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: -2.339 pg/mL (IC95% -3.378 a -1.299) STELLAR: -441 pg/mL (IC95% -573 a -309) HYPERION: -308,6 pg/ml (IC95% -434,84 a -182,37)
Resistência vascular pulmonar (seguimento: 24 semanas, avaliado com: alteração mediana na RVP, diferença entre os grupos)							
465 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: -339,6 dinas/seg/cm ⁻⁵ (IC95% -511 a -168) STELLAR: -234,6 dinas/seg/cm ⁻⁵ (IC95% -288 a -180)
Pressão arterial pulmonar média (seguimento: 24 semanas, avaliado com: alteração mediana na PAPm, diferença entre os grupos)							
495 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: -21,2 mmHg (IC95% -27,8 a -14,6) STELLAR: -13,9 mmHg (IC95% -16,0 a -11,8)
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas, avaliado com: EQ-5D-5L, mudança no escore para cada grupo)							
172 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕ Moderada	ZENITH: 0,06 (-1,02 a 0,512) vs. 0,007 (-0,358 a 0,740)
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas, avaliado com: PAH-SYMPACT, domínio Impactos Físicos, mudança no escore, diferença entre os grupos)							
498 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	STELLAR: -0,26 (IC95% -0,49 a -0,04, valor-p < 0,05) HYPERION: -0,1 vs. 0,0
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas, avaliado com: PAH-SYMPACT, domínio Sintomas Cardiopulmonares, mudança no escore, diferença entre os grupos)							
509 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	STELLAR: -0,13 (IC95% -0,26 a -0,01, valor-p < 0,05) HYPERION: -0,2 vs. -0,1
Qualidade de vida (seguimento: 24 semanas, avaliado com: PAH-SYMPACT, domínio Impactos Cognitivos/Emocionais, mudança no escore, diferença entre os grupos)							
498 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕ Moderada	STELLAR: -0,16 (IC95% -0,40 a 0,08) HYPERION: não houve diferença entre os grupos

Eventos adversos graves (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo para o estudo ZENITH e 24 semanas para o estudo STELLAR e HYPERION)							
815 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 53,5% com sotatercepte vs. 64,0% com placebo STELLAR: 14,1% com sotatercepte vs. 22,5% com placebo HYPERION: 24,4% com sotatercepte vs. 28,1% com placebo
Descontinuação do tratamento por eventos adversos (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo para o estudo ZENITH e 24 semanas para o estudo STELLAR e HYPERION)							
815 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 0% com sotatercepte vs. 4,7% com placebo STELLAR: 0,6% com sotatercepte vs. 5,0% com placebo HYPERION: 3,1% com sotatercepte vs. 0% placebo
Eventos adversos resultando em morte (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo para o estudo ZENITH e 24 semanas para o estudo STELLAR e HYPERION)							
815 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 5,8% com sotatercepte vs. 14% com placebo STELLAR: 0% com sotatercepte vs. 3,8% com placebo HYPERION: 3,5% com sotatercepte vs. 3,1% com placebo
Eventos adversos de interesse especial (seguimento: mediana 10,6 no grupo sotatercepte + terapia de base e 7,1 meses no grupo terapia de base + placebo para o estudo ZENITH e 24 semanas para o estudo STELLAR e HYPERION)							
815 (3 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	ZENITH: 86,0% com sotatercepte vs. 68,6% com placebo STELLAR: 49,1% com sotatercepte vs. 36,3% com placebo HYPERION: 63,1% com sotatercepte vs. 49,4% com placebo

*Intervalos de confiança amplos, relacionados ao baixo número de eventos e pequeno tamanho amostral, por sua vez associados à interrupção precoce dos estudos por demonstração de eficácia do medicamento.
CF da OMS: classe funcional da Organização Mundial da Saúde; DP: desvio padrão; ECR: ensaios clínicos randomizados; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.
Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 2 - Evidência clínica atualizada pelo parecerista

Quadro 8. Estratégia de busca

01/04/2026	Medline via Pubmed	#1 "Pulmonary Arterial Hypertension"[Mesh] OR PAH[tiab] OR "pulmonary arterial hypertension"[tiab] OR "Hypertension, Pulmonary Arterial"[tiab] #2 "sotatercept" [Supplementary Concept] OR sotatercept[tiab] OR ACE-011[tiab] OR winrevair[tiab] OR "rap 011"[tiab] OR "rap011"[tiab] OR "Recombinant Fusion Proteins"[tiab] #3 #1 AND #2 #4 ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] #5 #3 AND #4	83
01/04/2026	EMBASE via Elsevier	#1 'pulmonary arterial hypertension'/exp OR 'pulmonary arterial hypertension':ti,ab,kw OR PAH:ti,ab,kw #2 'sotatercept'/exp OR sotatercept:ti,ab,kw OR 'sotatercept-csrk':ti,ab,kw OR 'ACE-011':ti,ab,kw OR winrevair:ti,ab,kw #3 #1 AND #2 Filter: EMBASE	173
01/04/2026	Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] this term only #2((Pulmonary Arterial Hypertension) OR (PAH) OR (pulmonary arterial hypertension) OR (Hypertension Pulmonary Arterial)):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 ((sotatercept) OR (sotatercept) OR (ACE-011) OR (winrevair) OR (rap 011) OR (rap011) OR (Recombinant Fusion Proteins)):ti,ab,kw #5 #3 AND #4	57
01/04/2026	Lilacs via BVS	#1 MH:"Pulmonary Arterial Hypertension" OR TW:PAH OR TW:"pulmonary arterial hypertension" #2 TW:sotatercept OR TW:"ACE-011" OR TW:winrevair #3 1 AND #2	4
01/04/2026	Clinical trials	(pulmonary arterial hypertension OR PAH) AND (sotatercept OR ACE-011 OR winrevair OR "rap 011" OR rap011 OR "recombinant fusion proteins")	24

Quadro 9. Estudos excluídos

Autor/Ano	Título	Motivo da exclusão
Reddy YNV et al., 2026	Sotatercept in Pulmonary Arterial Hypertension	Estudo foi excluído por não se tratar de um ensaio clínico randomizado, mas sim de um estudo de braço único, aberto e sem grupo comparador
Nicholas S. Hill 2025	In PAH with high risk for death, sotatercept reduced a composite of death, lung transplantation, or PAH hospitalization >24 h at 9 mo	Estudo foi excluído por se tratar de um artigo de comentário/editorial (ACP Journal Club)
Preston IR et al., 2025 (SOTERIA)	A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA	Estudo excluído por apresentar delineamento aberto (open-label), sem grupo comparador, e por incluir população não correspondendo à população de interesse
McLaughlin VV et al., 2025 (HYPERION)	Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis	Estudo excluído por incluir população com classe funcional II–III, não correspondente à população de interesse (CF III–IV), com resultados apresentados de forma agregada; análises de subgrupo disponíveis são exploratórias e não suportadas por testes estatísticos.
Hoepfer MM et al., 2023 (STELLAR)	Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension	Estudo excluído por incluir população com classe funcional II–III, não correspondente à população de interesse (CF III–IV), com resultados apresentados de forma agregada; análises de subgrupo são exploratórias, sem ajuste para multiplicidade e não permitem inferência definitiva de efeito.

APÊNDICE 3 - Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 02 de março de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["\"sotatercept\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

As patentes atualmente vigentes (Tabela 1) relacionadas ao sotatercepte estão concentradas principalmente em métodos de tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP), proteínas de fusão baseadas em ActRIIA/ActRIIB, variantes estruturais desses receptores e na modulação da via de sinalização GDF/BMP/ativina.

Tabela 33. Patentes vigentes para a tecnologia sotatercepte depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0618947	Polipeptídeo actriia que se liga à ativina, polinucleotídeo isolado, polinucleotídeo recombinante, método para preparar um polipeptídeo actriia que se liga à ativina, preparação farmacêutica e uso de uma proteína de fusão ActRIIA -fc para promover o crescimento ósseo e inibir a reossorção óssea	Acceleron Pharma Inc. (US)	22/11/2026	Formulação ^(a) , Novo Uso ^(b) , Produto (macromolécula) ^(c)
PI0720476	Uso de um polipeptídeo de ActRII para tratar anemia em um paciente humano	Acceleron Pharma Inc. (US)	18/12/2027	Novo Uso ^(b)
PI0807506	Uso de uma proteína de fusão ActRIIA -fc para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir mieloma múltiplo	Acceleron Pharma Inc. (US)	01/02/2028	Novo Uso ^(b) , Formulação ^(a)
PI0808164	Proteína de actriib variante, proteína de fusão de actriib e preparações farmacêuticas compreendendo as mesmas	Acceleron Pharma Inc. (US)	04/02/2028	Produto (macromolécula) ^(c)
BR112019000790	Uso de uma proteína de fusão para a preparação de medicamento para tratar hipertensão arterial pulmonar	Acceleron Pharma Inc. (US)	14/07/2037	Formulação ^(a) , Novo Uso ^(b)

Formulação^(a): Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Novo uso^(b): Uso de um composto existente para tratar uma doença. Produto (Macromolécula)^(c): Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

As patentes analisadas mostram um conjunto de proteções relacionadas ao uso clínico do sotatercepte (e de moléculas equivalentes baseadas em ActRIIA/ActRIIB) no contexto da hipertensão arterial pulmonar (HAP), predominantemente do tipo patentes de método terapêutico (novo uso), composição biotecnológica e plataforma mecanística.

A patente BR112019000790-3 constitui o principal documento relacionado à indicação avaliada, abrangendo o uso de proteínas de fusão baseadas em ActRIIA-Fc para o tratamento da HAP, incluindo desfechos como redução da progressão da doença, melhora de parâmetros clínicos e uso em diferentes classes funcionais da Organização Mundial da Saúde. O escopo dessa patente inclui ainda o uso em associação com terapias padrão, como antagonistas do receptor de endotelina, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e prostaciclina, sendo, portanto, potencialmente aplicável a cenários terapêuticos que envolvem terapia combinada, incluindo o uso em associação com terapias padrão.

As patentes PI0618947-4, PI0720476-0, PI0807506-9 e PI0808164-6 referem-se principalmente à plataforma tecnológica subjacente, incluindo polipeptídeos ActRIIA/ActRIIB, proteínas de fusão, variantes estruturais e seus respectivos usos terapêuticos em diferentes indicações. Esses documentos abrangem aspectos relacionados à composição da macromolécula, processos de obtenção, propriedades farmacológicas e modulação da via de sinalização envolvendo ligantes da superfamília TGF- β , como ativina, GDF e BMP.

Em conjunto, os documentos patentários identificados configuram um cenário de proteção tecnológica que abrange tanto a plataforma molecular quanto aplicações terapêuticas específicas. Destaca-se que a patente mais recente (BR112019000790-3) amplia o escopo de proteção ao incluir o uso em hipertensão arterial pulmonar, podendo representar uma potencial barreira à exploração comercial da tecnologia no país durante seu período de vigência, especialmente em contextos compatíveis com a população avaliada neste processo, como pacientes em estágios mais avançados da doença e em uso de terapias combinadas.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 13 de abr. de 2026.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 13 de abr. de 2026.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 13 de abr. de 2026.