

Brasília, DF | setembro de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Riociguate para o tratamento da hipertensão pulmonar
tromboembólica crônica

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

Andressa Braga

Marcelo Correia

Marisa Santos

Monitoramento do Horizonte Tecnológico – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aline do Nascimento

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Nayra Thamires Alves Ramos

Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Denis Satoshi Komoda

Cecília Farinasso

Coordenação – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni

Luciana Costa Xavier

Supervisão - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Marco Legal

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 análise da Comissão deve ser baseada em 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. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê 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.

A Conitec é composta por 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, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. 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.

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 a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE)** no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de 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.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem 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 demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na 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.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Riociguate.

Indicação: Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS) não candidatos a tratamento intervencionista ou que permanecem com doença residual após realização da angioplastia pulmonar por balão (BPA).

Demandante: Bayer do Brasil.

Introdução: A HPTEC (grupo IV da OMS) é uma forma de hipertensão pulmonar pré-capilar decorrente da obstrução do leito arterial pulmonar por material tromboembólico. Trata-se de doença progressiva, com sobrevida em cinco anos de aproximadamente 30% entre pacientes com pressão arterial pulmonar média superior a 40 mmHg, e prevalência estimada entre 26 e 38 casos por milhão de adultos. A tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) é o tratamento de escolha e o único potencialmente curativo disponível no SUS. A angioplastia pulmonar por balão (BPA) constitui alternativa para pacientes inoperáveis, embora não esteja contemplada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Hipertensão Pulmonar de 2023. Para os pacientes não candidatos a tratamento intervencionista, não há tratamento farmacológico específico disponível no SUS, uma vez que os medicamentos previstos no PCDT para hipertensão arterial pulmonar (grupo 1 da OMS) não estão indicados para a HPTEC. Ressalta-se que a presente demanda não restringe a indicação a uma classe funcional específica, podendo contemplar pacientes em qualquer classe funcional da OMS.

Pergunta: O riociguate é seguro e eficaz no manejo de pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou com doença residual após BPA?

Evidências clínicas: Para responder a esta pergunta de pesquisa, foram incluídas 10 publicações, correspondentes a oito estudos, entre os quais dois ensaios clínicos randomizados. Na população não candidata a tratamento intervencionista, a evidência apoia-se no ensaio CHEST-1 e em seu estudo de extensão CHEST-2. No CHEST-1, o riociguate associou-se à aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos e a maior proporção de pacientes com melhora de classe funcional da OMS. Em relação à segurança no CHEST-2 52% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso grave ao longo de dois anos. Na população com doença residual após BPA, o único ensaio randomizado disponível não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre riociguate e placebo na distância percorrida em seis minutos nem na classe funcional da OMS. Para o desfecho sobrevida, a evidência provém exclusivamente de estudo observacional com certeza muito baixa.

Avaliação econômica: O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada, comparando o riociguate à terapia de suporte, que incluía, na composição de custos, medicamentos não previstos no PCDT, como ambrisentana, bosentana, iloprosta, sem indicação em bula para a HPTEC. Identificaram-se várias limitações importantes no modelo sem possibilidade de correção pelos pareceristas. Ao corrigir a taxa de descontinuação para o valor observado no estudo de extensão CHEST-2 e equalizar os custos de acompanhamento entre os braços, os pareceristas obtiveram razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 541.408 por QALY e de R\$ 372.488 por ano de vida ganho, valores superiores ao limiar de custo-efetividade. Esse valor deve ser interpretado com reservas, frente a erros na estrutura básica da modelagem.

Análise de impacto orçamentário: O impacto incremental estimado pelo demandante considerou apenas os casos incidentes de cada ano, sem projeção formal do estoque de pacientes prevalentes já em tratamento. Ao incorporar o acúmulo de pacientes prevalentes, líquido de óbitos e descontinuações, os pareceristas estimaram impacto incremental de R\$ 24,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 193,8 milhões no maior ano (5º ano), no cenário base. Esses valores devem ser interpretados como estimativa conservadora, uma vez que o modelo mantém fixa a distribuição de classe funcional ao longo de todo o horizonte, sem incorporar a progressão esperada da doença e o consequente aumento do consumo de recursos assistenciais.

Experiências internacionais: A *Haute Autorité de Santé* (França) emitiu parecer favorável ao reembolso do riociguate para pacientes adultos em classe funcional OMS II–III com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou com doença residual após tratamento cirúrgico. O *Scottish Medicines Consortium* (Escócia) aceitou a tecnologia para uso restrito, condicionada à manutenção de esquema de acesso com desconto de preço e à prescrição por serviço especializado. A *Canada's Drug Agency* recomendou a listagem para pacientes em classe funcional II ou III condicionada a redução substancial de preço, uma vez que a tecnologia não foi considerada custo-efetiva ao preço submetido. Na Alemanha, o *Gemeinsamer Bundesausschuss* concluiu que o benefício adicional do riociguate frente à melhor terapia de suporte não foi comprovado.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias potenciais para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). São elas: macitentan, um antagonista dos receptores de endotelina ET-A e ET-B; e edoxaban, um anticoagulante inibidor do fator Xa. Nenhum deles possui registro para a HPTEC, somente ensaios clínicos em andamento e concluídos.

Considerações finais: A evidência disponível indica benefício do riociguate sobre a capacidade funcional e a classe funcional da OMS em pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista, com certeza moderada a alta. Persistem, contudo, incertezas relevantes quanto à manutenção desse benefício a longo prazo e quanto ao efeito sobre a sobrevida. Na população com doença residual após BPA, não há evidência de benefício adicional em ensaio randomizado. A avaliação econômica apresenta razão de custo-efetividade e impacto orçamentário incremental acima dos limiares de referência.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 55/2026 esteve aberta de 9 a 18/6/2026 e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos por sorteio. A participante relatou que em 2008 começou a apresentar inchaço nas pernas e dores intensas, inicialmente atribuídos à ansiedade. Depois foi diagnosticada com trombose grave com embolia pulmonar, que evoluiu para hipertensão pulmonar. Antes do riociguate, dependia de oxigênio 24 horas por dia e tinha internações frequentes. Usou o medicamento de 2018 a 2026, até a dose de 2,5 mg três vezes ao dia. Com ele, parou de precisar de oxigênio contínuo, recuperou as forças, voltou a caminhar cerca de mil metros e não teve efeitos adversos. A melhora se manteve mesmo após cinco angioplastias pulmonares por balão. Após a interrupção do fornecimento por decisão judicial, relatou grande perda da capacidade física e volta do inchaço. O BNP subiu de 861 para 1.473, sem controle com diuréticos e tadalafila. Isso gerou impacto físico e emocional importante e medo de voltar a precisar de oxigênio.

Discussão do Comitê durante a deliberação inicial: A discussão destacou que a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica enfrenta graves gargalos assistenciais no Brasil, sem alternativas farmacológicas no sistema público para pacientes inoperáveis ou com doença residual após angioplastia. O medicamento preenche essa lacuna como única opção oral eficaz. Contudo, discutiu-se o elevado impacto orçamentário (R\$ 193,8 milhões no quinto ano), além de incertezas na sobrevida e premissas frágeis na modelagem econômica. Em contrapartida, outros enfatizaram os ganhos significativos de capacidade física, a rápida deterioração clínica na ausência do tratamento e a necessidade de aplicar o princípio da equidade.

Recomendação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 155ª Reunião Ordinária, realizada no dia três de setembro de 2026, deliberaram por emitir por maioria simples recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguate para pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS) não candidatos a tratamento intervencionista ou que permanecem com doença residual após realização da angioplastia pulmonar por balão (BPA). Para essa recomendação, foram considerados o elevado impacto orçamentário incremental estimado, as incertezas quanto aos benefícios clínicos de longo prazo e as limitações da evidência disponível, além das limitações e premissas consideradas frágeis na modelagem econômica apresentada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Características fisiopatológicas da HPTEC.....	11
Figura 2 - Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar	14
Figura 3 – Efeito do Riociguate no teste de caminhada de 6 minutos	26
Figura 4 - Proporção de pacientes que atingem 6MWD ≥ 380 m (A) e aumento ≥ 40 m (B) em 16 semanas com riociguate versus placebo.....	26
Figura 5 - Sobrevivência livre de piora clínica com riociguate versus placebo	27
Figura 6 - Evolução da classe funcional OMS I/II com riociguate versus placebo	28
Figura 7 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por intervenção	33
Figura 8 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier – Angioplastia por balão	34
Figura 9 - Avaliação do risco de viés por desfecho – Ghofrani, 2013.	35
Figura 10. Avaliação do risco de viés por desfecho – Shimokawahara, 2025.....	36
Figura 11 - Avaliação do risco de viés do estudo observacional.....	36
Figura 12 - Fluxograma Prisma.....	67
Figura 13 - Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada apresentado pelo demandante	77
Figura 14 - Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante	78
Figura 15 - Curvas de sobrevida por classe funcional adotadas no modelo	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação funcional da hipertensão pulmonar da Organização Mundial da Saúde (OMS)	13
Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica	17
Quadro 3 - Preço estimado da tecnologia para incorporação.....	19
Quadro 4 - Histórico de submissões do riociguate	20
Quadro 5 – Síntese das evidências apresentadas pelo demandante	22
Quadro 6 - Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).....	23
Quadro 7 - Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE – População não candidatos a tratamento intervencionista	38
Quadro 8 - Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE – População após angioplastia pulmonar por balão.....	39
Quadro 9 – Resumo das características do modelo econômico do demandante	40

Quadro 10 – Características da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante	43
Quadro 11 - Medicamentos potenciais para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).	50
Quadro 12. Estratégia de busca nas bases de dados	66
Quadro 13 – Característica dos estudos incluídos.	68
Quadro 14 - Característica dos estudos incluídos.	70
Quadro 15 - Estudos excluídos e justificativa	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes por uso de medicamentos	32
Tabela 2 – Resultado da avaliação de custo-utilidade após modificação da taxa de descontinuação.	41
Tabela 3 - Impacto orçamentário elaborado pelos pareceristas – Cenário Base	45
Tabela 4 - Impacto orçamentário – cenário alternativo - pareceristas	46
Tabela 5 - Parâmetros de distribuição da classe funcional entre os grupos	73
Tabela 6 – Parâmetros do modelo econômico adotado pelo demandante	73
Tabela 7 – Resultados da avaliação de custo-utilidade elaborado pelo demandante	76
Tabela 8 – Estimativa da população elegível ao tratamento com riociguat - Demandante	86
Tabela 9 – Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário de caso base - Demandante	86
Tabela 10 – Análise de sensibilidade por variação de preço do riociguat – Impacto orçamentário total em 5 anos - Demandante	87
Tabela 11 - Impacto orçamentário demandante – Cenário conservador	88
Tabela 12 - Impacto orçamentário demandante - Cenário agressivo	89
Tabela 13 - Parâmetros utilizados no impacto orçamentário pelos pareceristas	90
Tabela 14 - Estimativa da população por ano elaborada pelos pareceristas	91
Tabela 15 - Razão de custo-efetividade	93

SUMÁRIO

MARCO LEGAL	3
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	21
4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	40
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	43
6. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	47
7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	49
8. PERSPECTIVA DO PACIENTE	51
CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
9. DISCUSSÃO DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL	54
10. RECOMENDAÇÃO FINAL	56
REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE 1 – EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	63
APÊNDICE 2- ESTRATÉGIA DE BUSCA	66
APÊNDICE 3 – FLUXOGRAMA PRISMA	67
APÊNDICE 4– DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	68
APÊNDICE 5 – ARTIGOS EXCLUÍDOS	72
APÊNDICE 6 – AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE ENVIADA PELO DEMANDANTE.....	73
APÊNDICE 7 – ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ENVIADA PELO DEMANDANTE	85
APÊNDICE 8 – PARÂMETROS UTILIZADO PELOS PARECERISTAS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	90
APÊNDICE 9 – SOLICITAÇÃO DE ESCLARECIMENTO ENVIADO PELOS PARECERISTAS	92

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão pulmonar (HP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar e da pressão na circulação pulmonar, podendo estar associada a diversas condições médicas subjacentes.(1,2) O diagnóstico requer pressão arterial pulmonar média (PAPm) superior a 20 mmHg, combinada a parâmetros hemodinâmicos adicionais que permitem classificar a HP em pré-capilar, pós-capilar isolada ou combinada (pré e pós-capilar).(1)

A HP pode ainda ser classificada em cinco grupos, de acordo com os mecanismos fisiopatológicos, apresentação clínica, características hemodinâmicas e abordagem terapêutica: (1)

- Grupo 1 (hipertensão arterial pulmonar, HAP);
- Grupo 2 (HP por doença cardíaca esquerda);
- Grupo 3 (HP por doença pulmonar ou hipóxia);
- Grupo 4 (HP por obstrução de artérias pulmonares); e
- Grupo 5 (HP por mecanismos multifatoriais ou não esclarecidos).

Essa distinção é clinicamente relevante porque determina a estratégia terapêutica específica para cada grupo.(1)

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma HP pré-capilar pertencente ao Grupo 4, que se diferencia dos demais grupos por suas especificidades clínicas e mecanismos fisiopatológicos.(1,2) É caracterizada pela obstrução do leito arterial pulmonar por material tromboembólico organizado decorrente de episódio prévio de embolia pulmonar (Figura 1), que leva a remodelação vascular e elevação dos níveis pressóricos na circulação pulmonar.(1) A HPTEC é uma doença progressiva com sobrevida de 30% em cinco anos para pacientes com PAPm superior a 40 mmHg e de apenas 10% quando a PAPm excede 50 mmHg.(1)

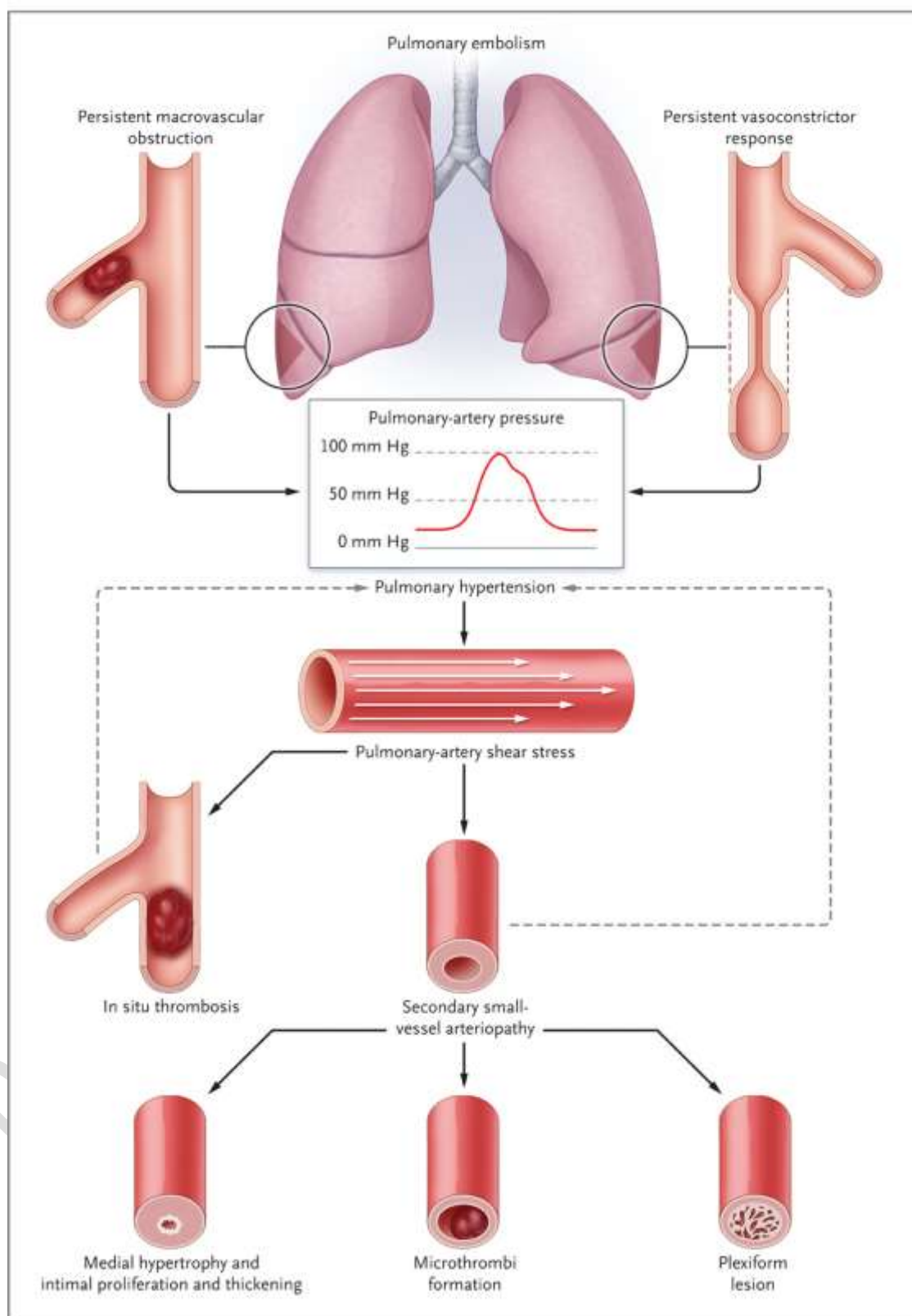


Figura 1 - Características fisiopatológicas da HPTEC

Legenda: A obstrução macrovascular persistente e a resposta vasoconstritora leva a arteriopatia secundária de pequeno vaso. As reduções do diâmetro da artéria pulmonar devido à trombose e vasoconstrição resultam em remodelação vascular adversa.

Fonte: Extraído de Piazza, 2011.(3)

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A HPTEC é provavelmente subdiagnosticada, e sua incidência e prevalência não estão precisamente estabelecidas.(4) A prevalência varia entre 26 a 38 casos em milhão de adultos e a incidência varia entre 2 a 6 casos por milhão de adulto.(1) As estimativas de incidência dois anos após o episódio de EP variam amplamente na literatura: em condições de seguimento sistemático e protocolado, chegam a 3,8% em dois anos(5); na prática clínica real, reduzem-se a 0,36% no mesmo período(6), essa diferença pode ser atribuída ao subdiagnóstico da condição.(4)

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS

A HPTEC é uma doença progressiva cujo sintomas são inicialmente inespecíficos e induzidos pelo esforço, sendo os mais frequentes dispneia, fadiga, fraqueza, angina e síncope.(1) Com a progressão da doença para insuficiência do ventrículo direito, os pacientes podem desenvolver edema de membros inferiores, ascite, cianose periférica e distensão abdominal, comprometendo significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida.(1)

A gravidade das manifestações clínicas é avaliada pela classificação funcional da Organização Mundial da Saúde (OMS), que estratifica os pacientes em quatro classes segundo o grau de limitação para atividades físicas (Quadro 1).(1)

Quadro 1 - Classificação funcional da hipertensão pulmonar da Organização Mundial da Saúde (OMS)

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

Fonte: Adaptado de PCDT, 2023.(1)

1.3. DIAGNÓSTICO

O fluxo diagnóstico de HP inclui avaliação clínica e exames complementares (1), conforme Figura 2.

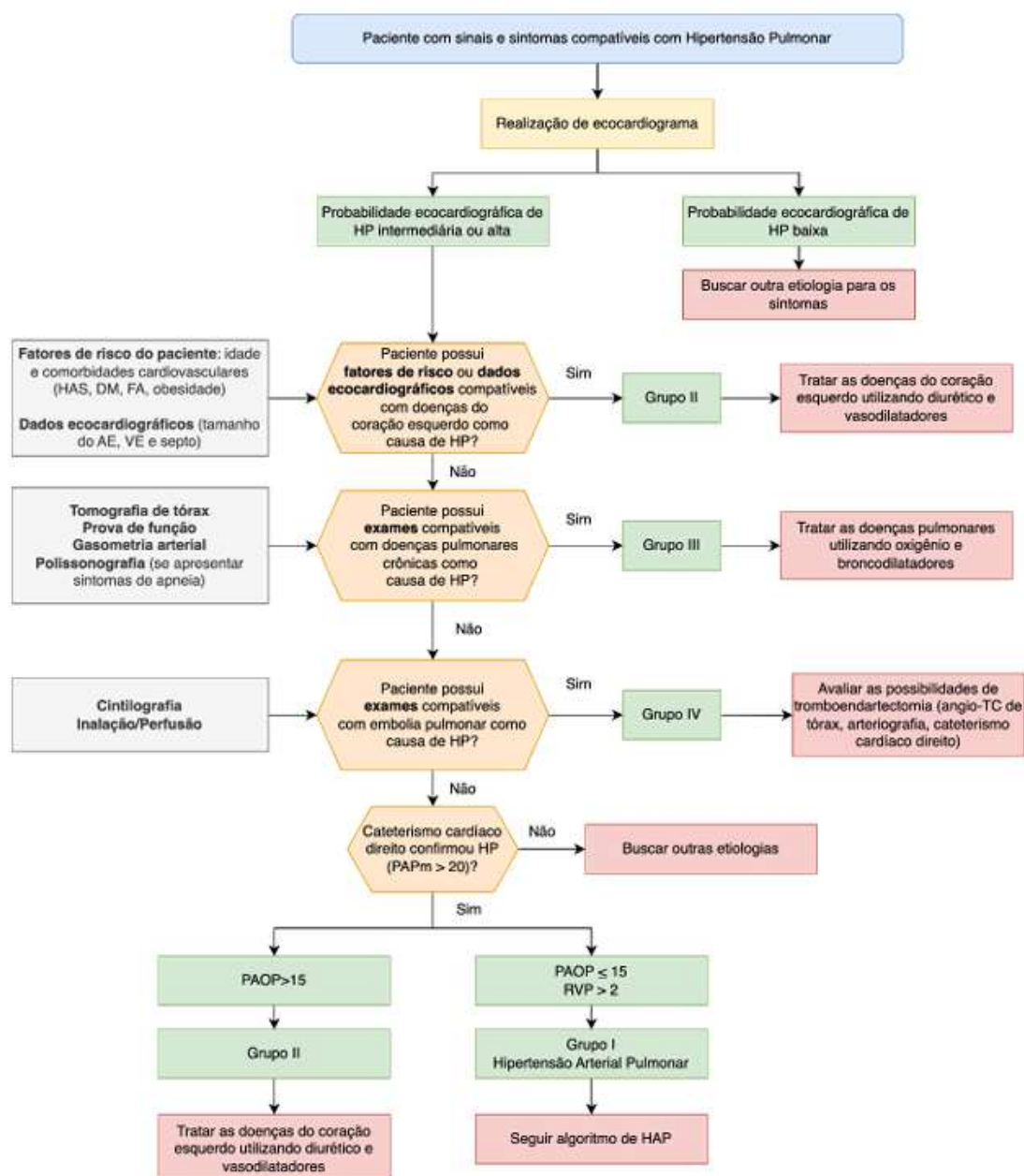


Figura 2 - Algoritmo diagnóstico de hipertensão pulmonar

Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melitus; FA: fibrilação atrial; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; HP: hipertensão pulmonar; PAPm: pressão arterial pulmonar média; PAOP: pressão arterial pulmonar obstruída; RVP: resistência vascular pulmonar; HAP: hipertensão arterial pulmonar.

Extraído de PCDT, 2023.(1)

1.4. TRATAMENTO

O tratamento da HPTEC é multimodal e individualizado.(1) O tratamento de suporte inclui diuréticos, digitálicos e oxigenioterapia conforme indicação clínica.(1) A

anticoagulação plena é recomendada a todos os pacientes a partir da suspeita diagnóstica, com objetivo de prevenir o tromboembolismo venoso recorrente e a trombose arterial pulmonar *in situ*.(1)

Dentre os pacientes com HPTEC, 60% são considerados candidatos à tromboendarterectomia pulmonar (TEAP) e 18% à angioplastia pulmonar por balão (BPA).(7) Os 22% restantes seriam pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista (7), ou seja, não elegíveis a nenhum dos dois procedimentos (TEAP ou BPA), seja por inoperabilidade técnica/anatômica, seja por ausência de indicação cirúrgica.

Tratamento farmacológico específico para hipertensão pulmonar

Para os pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista não existe tratamento farmacológico específico no SUS.(1) De acordo com o PCDT de Hipertensão Pulmonar, os medicamentos disponíveis para HAP (Grupo 1), sendo eles ambrisentana, bosentana, sildenafil, iloprost e selexipague, não estão indicados para HPTEC no âmbito do SUS, caracterizando uma lacuna terapêutica para a população com HPTEC.(1)

Tromboendarterectomia pulmonar

A TEAP é o tratamento de escolha e o único potencialmente curativo para a HPTEC, disponível no SUS.(1) O procedimento promove a remoção cirúrgica do material tromboembólico obstrutivo das artérias pulmonares, com consequente redução pressão pulmonar e melhora da disfunção ventricular direita.(1) No entanto, aproximadamente 40% dos pacientes com HPTEC são considerados inoperáveis (7), em razão da localização predominantemente periférica dos trombos, presença de comorbidades significativas ou desproporcionalidade entre a resistência vascular pulmonar e o grau de obstrução observado.(1,7)

Angioplastia pulmonar com balão

Apesar da BPA não estar contemplada no PCDT de Hipertensão Pulmonar de 2023 (1), ela representa uma alternativa terapêutica para pacientes com HPTEC inoperáveis, entretanto, dependendo da experiência do centro, até 40% dos pacientes com HPTEC não são candidatos ao procedimento.(8)

Trata-se de um procedimento percutâneo realizado por acesso venoso central, que promove a ruptura do trombo organizado, a dilatação dos vasos pulmonares e a restauração do fluxo sanguíneo nos segmentos pulmonares ocluídos ou com fluxo limitado.(8) Os vasos-alvo são selecionados com base em exames de imagem realizados durante o procedimento.(8) Em geral, são necessárias de 4 a 6 sessões para o tratamento de todos os segmentos pulmonares, com o objetivo de permitir a remodelação vascular e o máximo efeito hemodinâmico. (8)

As complicações relacionadas a BPA variam de acordo com a experiência acumulada, a mortalidade relacionada ao procedimento foi de 5,6% em 2001 na primeira série de casos publicada, chegando atualmente a menos de 3%.(8)

No SUS, o procedimento é registrado sob o código SIGTAP 0406030057, com apenas 8 AIH identificadas em pacientes com CID I27.2 em 2025 (9), evidenciando a oferta restrita deste procedimento na prática assistencial.

2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

No Quadro 2 estão apresentadas as descrições técnicas do medicamento.

Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Riociguat
Apresentação	Comprimidos revestidos com 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg de riociguat em embalagem com 42 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Bayer S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	É indicado para tratamento de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico para melhorar a capacidade para o exercício e a classe funcional da OMS. Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da OMS II - III. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com Hipertensão arterial pulmonar (Grupo 1 da OMS) para melhorar a capacidade de exercício, a classe funcional da OMS e para retardar a piora clínica. Estudos clínicos para estabelecer eficácia incluíram predominantemente pacientes com classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS) II – III e etiologias de HAP idiopática ou hereditária ou HAP associada à doença do tecido conjuntivo.
Indicação proposta	Pacientes com HPTEC não operáveis e/ou pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de BPA.
Posologia e Forma de Administração	A dose inicial recomendada é 1,0 mg, três vezes ao dia por 2 semanas. A dose deve ser aumentada em intervalos de 2 semanas em 0,5 mg até no máximo 2,5 mg, três vezes ao dia, caso a pressão arterial sistólica seja ≥ 95 mmHg e o paciente não tenha sinais ou sintomas de hipotensão.

Legenda: HPTEC: Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - Grupo 4 da OMS.

OMS: Organização Mundial de Saúde

Fonte: Bula medicamento(10)

Contraindicações:

O riociguat é contraindicado na gravidez (Categoria X), em pacientes com hipertensão pulmonar associada a pneumonias intersticiais idiopáticas, e em uso concomitante com nitratos, inibidores da PDE-5 e outros estimulantes da guanilato ciclase solúvel.(10)

Advertências e Precauções:

Entre as principais precauções destacam-se o risco de hipotensão, especialmente em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 95 mmHg ou com idade superior a 65 anos, e o risco aumentado de sangramento do trato respiratório, particularmente em pacientes sob anticoagulação ou com história de hemoptise grave.(10)

O uso não é recomendado em pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh C), depuração de creatinina inferior a 15 mL/min ou em diálise, e em pacientes pediátricos.(10)

Mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo efetivo durante o tratamento.(10)

Interações medicamentosas

O riociguat é metabolizado principalmente pelo sistema do citocromo P450 (CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2) e pelas proteínas de transporte de membrana P-gp/BCRP.(10) Medicamentos que inibem ou induzem essas vias podem aumentar ou reduzir a exposição ao riociguat, respectivamente, com potencial impacto na eficácia e segurança.(10) Entre os inibidores relevantes destacam-se antifúngicos azólicos, antirretrovirais e inibidores da tirosina quinase; entre os indutores, fenitoína, carbamazepina e bosentana.(10) A coadministração com inibidores da PDE-5 e nitratos é contraindicada.(10) As interações medicamentosas estão descritas de forma detalhada na bula do produto.(10)

Reações adversas

As reações adversas mais comumente relatadas, ocorrendo em > 10% dos pacientes em tratamento com riociguat (até 2,5 mg, três vezes ao dia) foram cefaleia, tontura, dispepsia, edema periférico, náusea, diarreia e vômito.(10) Em pacientes com HPTEC e HAP tratados com riociguat foram observadas hemoptises graves e hemorragia pulmonar, incluindo casos fatais.(10)

Comentário dos Pareceristas

Cabe destacar que o riociguat é indicado para tratamento de pacientes adultos com HPTEC inoperável ou HPTEC persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico sem restrição por classe funcional. Entretanto, os estudos clínicos que estabeleceram a eficácia incluíram predominantemente pacientes em classe funcional da OMS II-III. No estudo pivotal (CHEST-1), apenas 1% dos pacientes estavam em classe funcional I e 4% em classe funcional IV, o que deve ser considerado na extrapolação do benefício para os extremos de gravidade. (11)

2.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação foi de R\$ 137,52 por comprimido, independentemente da apresentação (0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg), representando desconto de 32,4% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de 18% (PMVG 18%)(12) e de 34,3% em relação ao PAINEL DE PREÇOS em Saúde, conforme Quadro 3.

Quadro 3 - Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Apresentação	PMVG 18% ¹	Painel de Preços em Saúde ²	Preço proposto para incorporação
Riociguat com 42 cp ³	R\$ 203,34 por cp (Caixa: R\$ 8.540,42)	R\$ 209,34 por cp	R\$ 137,52 por cp (Caixa: R\$ 5.775,84)

¹PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);(12) ²Painel de Preços em Saúde: foram registradas 10 compras na modalidade pregão preço mínimo: R\$ 194,13 e preço máximo: R\$ 223,79.(13) ³Sem diferença de preço entre as apresentações disponíveis do medicamento (0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg e 2,5 mg). Cp: comprimido. CMED e Painel de preços consultado em 25 de junho de 2026.

2.2. Contexto da demanda

Esta é a quarta submissão à CONITEC para incorporação do riociguat para o tratamento da HPTEC, estando sumarizado no Quadro 4 o histórico das submissões anteriores.

Quadro 4 - Histórico de submissões do riociguate

Ano da submissão	2018	2020	2022	2026
Indicação	HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.	HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.	HPTEC inoperável ou persistente/recorrente.	HPTEC inoperável ou doença residual pós BPA
Demandante	Bayer S.A	Bayer S.A	FEBRARARAS	Bayer S.A
Preço proposto para incorporação	R\$ 142,17 por cp	R\$ 90,32 por cp	R\$ 85,80 por cp	R\$ 137,52 por cp
Comparador	Cuidado padrão ¹	Cuidado padrão ¹	Cuidado padrão ¹	Tratamento usual ²
Método de modelagem	Markov (30 anos)	Markov	Markov	Sobrevida particionada
Efetividade incremental*	2,05 QALYs	0,23 QALYs **	2,24 QALYs	2,26 QALYs
RCEI* (R\$/QALY)	576.083,68	816.089,17	365.127,00	216.362,00
Impacto orçamentário maior ano*	R\$ 842,7 milhões	R\$ 154,1 milhões	R\$ 209,5 milhões	R\$ 66,5 milhões
Nº de pacientes candidatos ao riociguate	1.166 a 1.230	Não identificado	1.267 a 1.317 (795 a 826 não candidatos a tratamento intervencionista)	338 a 530
Motivo da recomendação desfavorável	Fragilidade das evidências, o elevado custo do tratamento, o considerável impacto orçamentário	Elevado impacto orçamentário frente às incertezas supracitadas	Incertezas quanto aos benefícios do riociguate para a indicação proposta; a sua razão de custo-efetividade incremental e o seu impacto orçamentário estimado.	Não se aplica - Demanda atual

Legenda: ¹varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia; *cenário principal; **modelo elaborado por parecerista; FEBRARARAS: Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras; ² incluiu no comparador ambrisentana, bosentana, iloprostá, sildenafil, DOACs (Anticoagulantes Orais Diretos), dentre outros; BPA: Angioplastia pulmonar com balão; cp: comprimidos; QALY: *quality-adjusted life year*.

Fonte: Relatório de Recomendação nº 383/2018, nº 519/2020, nº 708/2022. (2,14,15)

Em relação as diferenças das demandas anteriores, a principal alteração refere-se à população-alvo: deixam de ser contemplados os pacientes com HPTEC persistente ou recorrente após TEAP (2,14,15), essa exclusão foi justificada pelo demandante com base em estudo observacional publicado em 2025, envolvendo 1.009 pacientes, que não demonstrou melhora na sobrevida nesse subgrupo (16) e passam a ser incluídos pacientes com doença residual após BPA. Essa redefinição resultou em uma menor estimativa da população candidata ao tratamento, de 1.166 a 1.317 pacientes nas submissões anteriores (2,14,15), para 338 a 530 na demanda atual (conforme estimado pelo demandante), redução de aproximadamente 60 a 70%. É relevante destacar que essa contração da população elegível pode refletir, em parte, a exclusão dos pacientes pós-TEAP.

O custo do comparador adotado na avaliação econômica também difere das submissões anteriores.(2,14,15) Nas demandas de 2018,(14) 2020 (15) e 2022 (2), o cuidado padrão era definido como varfarina, furosemida, digoxina e oxigenioterapia. Na presente submissão, o tratamento usual incorpora medicamentos de maior custo, como ambrisentana, bosentana, iloprostá, sildenafil, entre outros, o que pode levar a um aumento da estimativa de custo do comparador e a um menor custo incremental, o que deve ser considerado na interpretação do resultado da avaliação econômica apresentada.

Como consequência da menor população elegível e das diferenças metodológicas, o impacto orçamentário estimado pelo demandante é menor na submissão atual. As evidências clínicas, econômicas e os demais aspectos desta demanda serão apresentados em detalhes nas seções a seguir.

3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O Quadro 5 sintetiza as evidências apresentadas pelo demandante e a análise crítica realizada pelos pareceristas, descritas em maior detalhe no Apêndice 1.

Quadro 5 – Síntese das evidências apresentadas pelo demandante

Parâmetro	Demandante	Análise dos pareceristas
População	Pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável ou persistente/recorrente.	Parcialmente adequada, não especificou que a população de pacientes com HPTEC persistente ou recorrente deveria ser apenas após BPA.
Comparador	Placebo, Tratamento usual	Parcialmente adequado, não deixou claro o que seria tratamento usual
Desfecho	Eficácia: mudança na distância percorrida em 6 minutos (DTC6M); mudança na resistência vascular pulmonar; mudança no NT-proBNP; mudança na classe funcional da OMS ou NYHA; mudança no escore de dispneia Borg; mudança em qualidade de vida; mudança no escore LPH; prognóstico / mortalidade. Segurança: incidência de eventos adversos graves e não graves, incluindo descontinuação do tratamento por toxicidade	Parcialmente adequado, pareceristas optaram por restringir a síntese dos resultados aos desfechos com impacto mais direto na experiência e no prognóstico dos pacientes.
Estratégia de busca	Descrita no apêndice 2	Adequada
Estudos incluídos	26 estudos incluídos	Parcialmente adequada, Parte dos 26 estudos incluídos pelo demandante avaliou populações distintas da demanda, como hipertensão pulmonar idiopática, ou abordou comparações não diretamente pertinentes à pergunta de pesquisa, como riociguat versus BPA e resposta ao riociguat em pacientes tratados previamente com inibidor da PDE-5.

Legenda: BPA: angioplastia pulmonar com balão; LPH: *Living with Pulmonary Hypertension*; NYHA: *New York Heart Association*; OMS: Organização Mundial da Saúde; PDE-5: fosfodiesterase tipo 5.

3.1. Estratégia de busca e seleção dos estudos pelos pareceristas

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de eficácia e segurança do riociguate para o tratamento da HPTEC em pacientes considerados não candidatos a tratamento intervencionista ou em pacientes que permanecem com doença residual após realização da BPA, sob a perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa foi estruturada com base no acrônimo PICOT, conforme apresentado no Quadro 6.

Quadro 6 - Acrônimo PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

População	Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não candidatos a tratamento intervencionista e pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de angioplastia pulmonar por balão (BPA).
Intervenção (tecnologia)	Riociguate
Comparador	Placebo ou cuidado padrão*
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Sobrevida, piora clínica, classe funcional da OMS ou NYHA; distância percorrida em 6 minutos; qualidade de vida (EQ-5D) ou questionário específico (LPH). Segurança: Eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e morte
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise, ensaio clínico randomizado e estudos de coorte para desfechos de segurança e qualidade de vida.

Legenda: * anticoagulação plena, diuréticos, digitálicos e oxigenioterapia suplementar.
LPH: *Living with Pulmonary Hypertension*.

Pergunta de pesquisa

O riociguate é seguro e eficaz para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica em pacientes não candidatos a tratamento intervencionista ou

em pacientes que permanecem com doença residual após realização da angioplastia pulmonar por balão (BPA)?

Em junho de 2026, foi realizada atualização da busca feita pelo demandante, da qual 10 publicações foram selecionadas para a síntese de evidências. Como não foram identificados ensaios clínicos randomizados exclusivos para a população-alvo da demanda (HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista), foram mantidos estudos com pacientes após TEAP, cujos resultados devem ser interpretados com cautela quanto à aplicabilidade.

3.2. Descrição dos estudos incluídos

Dentre as publicações selecionadas pelos pareceristas sobre o uso de riociguat em HPTEC, foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados. Esses ensaios clínicos, organizados de acordo com as diferentes populações estudadas, serão descritos a seguir. As demais publicações, encontram-se resumidas no Apêndice 4.

População: HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista

CHEST-1 (Ghofrani, 2013 e D'Armini, 2015)(11,17)

O estudo CHEST-1 foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido em 26 países, que avaliou o uso de riociguat em pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou persistente ou recorrente após tromboendarterectomia pulmonar.(11)

Ao todo, 261 pacientes entre 18 e 80 anos foram randomizados na proporção 1:2 para receber placebo ou riociguat, sendo 72% com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista e 28% com doença residual pós-cirurgia, e a maioria em classe funcional II (31%) ou III (64%) da OMS. A dose inicial de riociguat foi de 1 mg três vezes ao dia, com possibilidade de ajuste até a dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia.(11)

O desfecho primário foi a mudança, entre a linha de base e a semana 16, na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, enquanto os desfechos

secundários incluíram mudança de classe funcional da OMS, tempo até piora clínica, qualidade de vida e desfechos de segurança.(11,17) A qualidade de vida foi avaliada com EQ-5D-3L e com o questionário *Living with Pulmonary Hypertension* (LPH), que varia de 0 a 105 pontos e valores mais altos indicam pior qualidade de vida. (11)

Pacientes que completaram as 16 semanas de seguimento foram elegíveis para o estudo de extensão aberto de longo prazo (CHEST-2).(18,19)

CHEST-2 (Simonneau, 2015 e Simonneau, 2016)(18,19)

O CHEST-2(18) é a extensão do CHEST-1,(11) um estudo aberto, de braço único, desenhado para avaliar segurança e tolerabilidade do uso prolongado de riociguat em pacientes com HPTEC.(18,19) Ele incluiu 97,5% (237/243) dos participantes do CHEST-1 com seguimento ao longo de 2 anos.(18,19) Os desfechos avaliados foram distância percorrida em 6 minutos, classe funcional da OMS, tempo até piora clínica, questionários de qualidade de vida (EQ-5D e LPH) e evento adverso.(18,19) As curvas de sobrevida e de piora clínica em 1 ano foram estimadas por análise de Kaplan–Meier.(18) Na análise realizada até março de 2013, 89% dos pacientes seguia em tratamento, 76% já havia recebido mais de 1 ano de riociguat, com duração média de uso de cerca de 83 semanas e exposição acumulada de 378 pacientes-ano; a grande maioria permanecia em monoterapia com riociguat, e 8% faziam uso concomitante de outros fármacos específicos para hipertensão pulmonar (antagonistas do receptor de endotelina ou prostanóides).(18,19)

Eficácia

Teste de caminhada de 6 minutos

No subgrupo de pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista, na 16ª semana, a distância média percorrida em 6 minutos aumentou 44 ± 84 m (basal: 335 ± 83 m) no grupo riociguat, enquanto no grupo placebo houve redução média de 8 ± 88 m (basal: 351 ± 75 m), com diferença média ajustada de 54 m (IC95% 29–78) (Figura 3).(11)

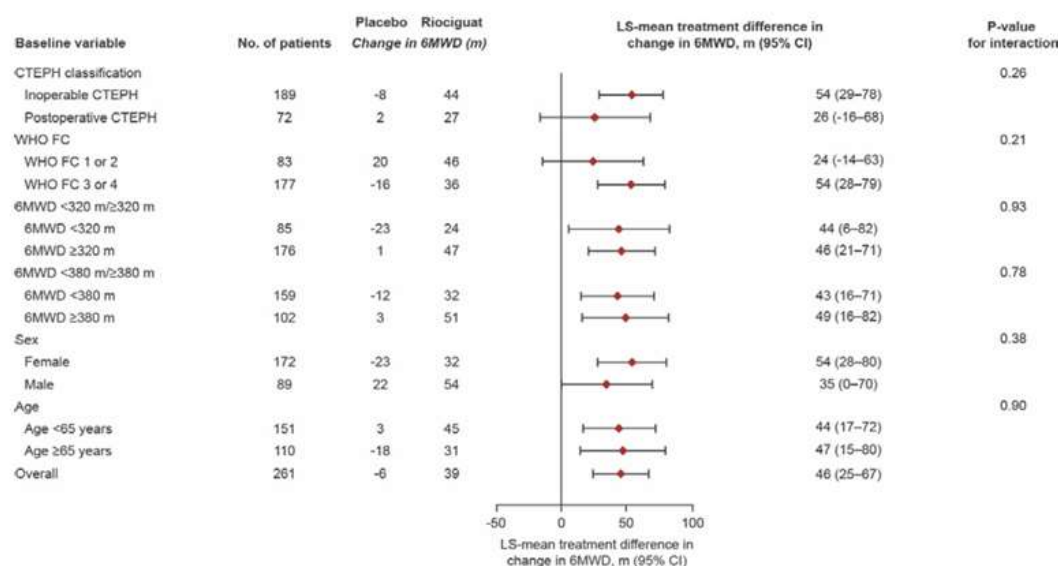


Figura 3 – Efeito do Riociguat no teste de caminhada de 6 minutos
Extraída de Ghofrani, 2013.(11)

Na semana 16, 58% dos pacientes tratados com riociguat e 44% dos pacientes no grupo placebo atingiram distância de caminhada em 6 minutos ≥ 380 m; além disso, 53% dos pacientes no grupo riociguat e 24% no grupo placebo apresentaram aumento ≥ 40 m em relação ao valor basal (17), conforme Figura 4.

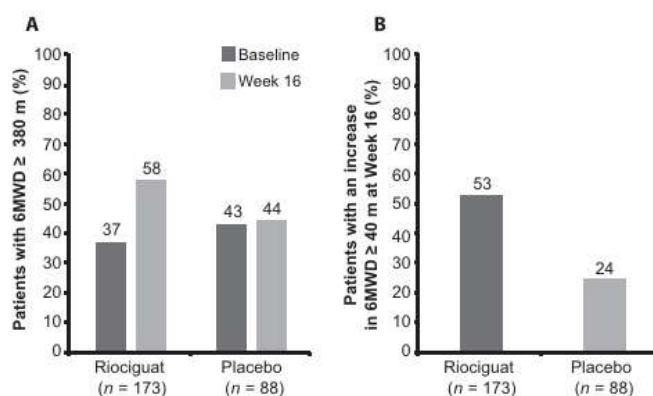


Figura 4 - Proporção de pacientes que atingem 6MWD ≥ 380 m (A) e aumento ≥ 40 m (B) em 16 semanas com riociguat versus placebo
Extraída de: D'Armini.(17)

Tempo até piora clínica

No CHEST-1 (11), eventos de piora clínica ocorreram em 2% dos pacientes tratados com riociguat e em 6% dos pacientes no grupo placebo, sem diferença estatisticamente significativa ($P=0,17$), conforme Figura 5.(11) Entre os pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista, a piora clínica foi observada em 7% (5/72) no grupo placebo e em 3% (3/89) no grupo intervenção.(11) No CHEST-2, 16% dos pacientes apresentaram algum evento de piora clínica, e a taxa estimada de sobrevivência livre de piora clínica em 1 ano foi de 88% (IC95% 83–92).(18)

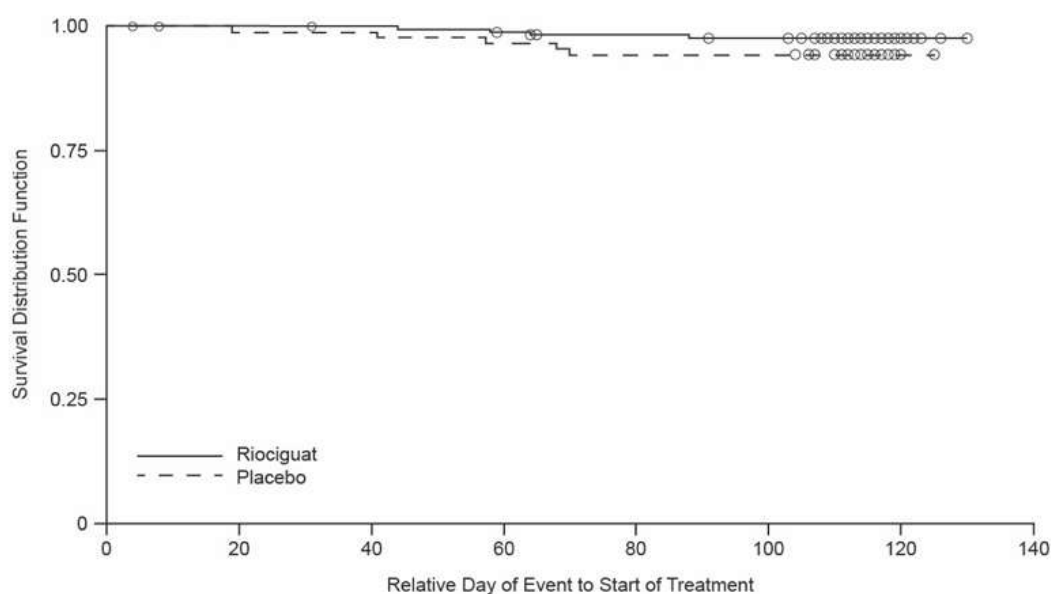


Figura 5 - Sobrevivência livre de piora clínica com riociguat versus placebo
Extraída de Ghofrani, 2013.(11)

Classe funcional da OMS

No CHEST-1, entre os pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista, 15% dos pacientes no grupo placebo apresentaram melhora de classe funcional OMS, 78% permaneceram estáveis e 7% pioraram, enquanto no grupo riociguat 31% melhoraram, 64% mantiveram a mesma classe e 5% apresentaram piora.(11,17) A proporção de pacientes em classe funcional da OMS I/II aumentou de 34% para 57% no grupo riociguat, enquanto no grupo placebo passou de 29% para 38% na semana 16 (11,17), conforme Figura 6.

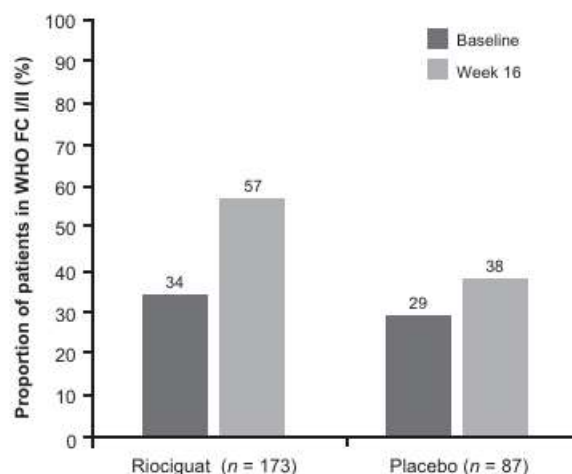


Figura 6 - Evolução da classe funcional OMS I/II com riociguat versus placebo
Extraída de : D'Armini, 2015.(17)

No CHEST-2, a proporção de pacientes em classe funcional da OMS I, II, III e IV passou de 1%, 31%, 65% e 3% no início para 14%, 54%, 31% e 1% após 1 ano.(18)

Qualidade de vida

No CHEST-1, o escore médio do questionário *Living with Pulmonary Hypertension* (LPH) partiu de 47 ± 22 no grupo placebo e 43 ± 21 no grupo riociguat; após 16 semanas, a variação média foi de -2 ± 21 no placebo e -8 ± 19 no grupo intervenção, indicando maior redução dos sintomas e impacto da doença com riociguat.(11)

Para o EQ-5D-3L, o valor basal foi de $0,66 \pm 0,21$ no grupo placebo e $0,62 \pm 0,25$ no grupo riociguat, com mudança média de $-0,09 \pm 0,34$ e $+0,08 \pm 0,28$, respectivamente, resultando em diferença média ajustada de 0,13 (IC95% 0,06–0,21; $p < 0,001$), sugerindo melhora da qualidade de vida relacionada à saúde no grupo riociguat.(11)

Segurança

Evento adverso grave

No CHEST-1, eventos adversos graves relacionados ao riociguat foram síncope em 2% dos pacientes e gastrite, insuficiência renal aguda e hipotensão em 1% cada, enquanto no grupo placebo houve síncope e trauma em 1% dos pacientes.(11)

No CHEST-2, após 1 ano de seguimento, 42% dos 237 participantes apresentaram pelo menos um evento adverso grave, sendo 5% considerados relacionados ao fármaco; entre os eventos de interesse especial, dentre os eventos adversos graves destaca-se 2% hemoptise ou hemorragia pulmonar, com 1 caso fatal.(18) No acompanhamento de 2 anos, entre os 237 participantes com HPTEC, 10% apresentaram síncope, 8% piora da hipertensão pulmonar, 7% insuficiência ventricular direita, 2% hemoptise ou hemorragia pulmonar grave.(19)

Descontinuação do tratamento

No CHEST-1, descontinuação do medicamento por eventos adversos ocorreu em 3% dos pacientes no grupo riociguat e em 2% no grupo placebo; apenas um paciente (1% no grupo riociguat) interrompeu por eventos considerados relacionados ao fármaco.(11)

No CHEST-2, 3% dos pacientes descontinuaram o tratamento por eventos adversos em 1 ano, e 6% interromperam o uso de riociguat ao longo de 2 anos de seguimento.(18,19)

Óbitos

No CHEST-1, óbitos associados a eventos adversos ocorreram em 1% dos pacientes do grupo riociguat e em 3% do grupo placebo; apenas um caso de insuficiência renal aguda foi considerado relacionado ao riociguat.(11) No CHEST-2, foram registrados 24 (10%) de óbitos durante dois anos de seguimento, nenhum considerado relacionado ao estudo ou ao uso de riociguat pelos investigadores.(18,19) A sobrevida global foi de 92% (IC 95%: 88-95) em um ano e 87% (IC 95%: 82-91) em dois anos. (18,19)

População: Pacientes com HPTEC previamente tratados com angioplastia pulmonar com balão

THERAPY-HYBRID-BPA (Shimokawahara, 2025)(20)

Esse ensaio clínico de fase 4, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, foi conduzido no Japão entre 2020 e 2023. 74 pacientes foram randomizados (média de idade 67,9 anos; 82% em CF OMS II e 18% em CF III), todos com contraindicação ou inelegibilidade para tromboendarterectomia pulmonar.(20)

O estudo adotou um delineamento sequencial: todos os pacientes receberam riociguat na maior dose tolerada e realizaram até seis sessões de BPA (mediana de 4,0 procedimentos); após 3 meses do término da BPA, aqueles com índice cardíaco $< 5,0$ L/min/m² e PAPm < 25 mmHg foram randomizados 1:1 para continuar riociguat na mesma dose ou receber placebo por 16 semanas.(20) Durante o período de intervenção, o uso de outros vasodilatadores pulmonares, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e digitálicos foi proibido, por seu potencial efeito sobre o débito cardíaco.(20) O desfecho primário foi a variação do índice cardíaco de pico ao exercício (CPET), com desfechos secundários de hemodinâmica, classe funcional OMS, teste de caminhada de seis minutos, BNP e eventos adversos.(20)

Eficácia

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (diferença média ajustada de 14 m; IC95% -9 a 37; $p=0,23$) e nem na classe funcional OMS da linha de base e na semana 16.(20) Os resultados detalhados de classe funcional e teste de caminhada de 6 minutos constam no material suplementar do artigo, que não estava disponível para os pareceristas.(20)

Segurança

Eventos adversos graves foram reportados em 3% dos pacientes do grupo placebo (fratura por compressão lombar) e em 5% do grupo riociguat (reflexo vasovagal após teste cardiopulmonar e transtorno bipolar), todos considerados não relacionados às intervenções do estudo. Não houve óbitos durante o período do ensaio.(20)

Estudos observacionais

Delcroix, 2025(16)

Este estudo observacional multicêntrico prospectivo com 1.009 pacientes com HPTEC em 34 centros de 20 países (2015–2016), avaliando sobrevida conforme o tratamento intervencionista recebido (TEAP ou BPA) e o uso de anticoagulantes (antagonistas de vitamina K e anticoagulantes orais diretos – DOACs). (16) Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com pelo menos 12 meses desde o diagnóstico e sem tratamento intervencionista prévio (TEAP ou BPA) no momento da inclusão.(16) O tratamento farmacológico específico para hipertensão pulmonar foi definido pelo médico assistente, não havendo alocação randomizada; pacientes classificados como usuários de riociguat podiam ter iniciado o fármaco a qualquer momento ao longo do acompanhamento, sendo possível o uso concomitante de outras classes farmacológicas.(16)

As características basais de cada grupo diferiram significativamente de acordo com cada tratamento conforme Tabela 1.

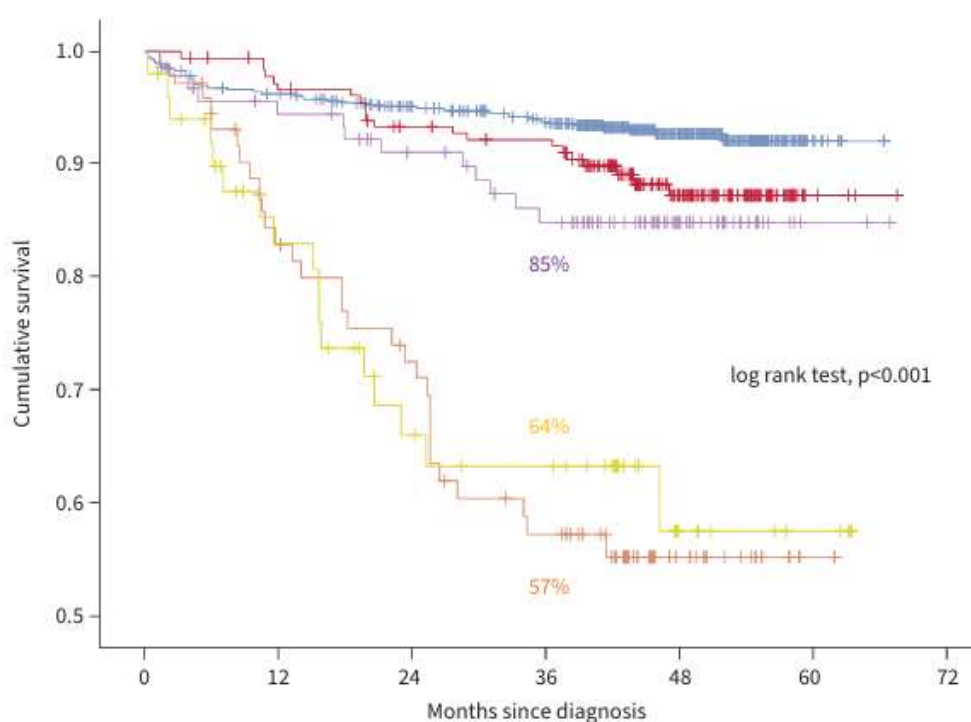
Tabela 1 - Características dos pacientes por uso de medicamentos

Característica	BPA + Riociguate (n=108)	BPA + sem medicamento para HP (n=40)	valor-p	Riociguate (n=92)	Sem medicamento para HP (n=53)	valor-p
Idade, anos	67 (57–75)	64 (50–72)	NS	70 (60–78)	71 (60–76)	NS
Etnia, Branco/Negro/Asiático	58/1/42	33/3/65	NA	80/2/16	89/8/4	NA
Tempo entre sintomas e diagnóstico, meses	11 (5–17)	8 (4–18)	<0,001	14 (7–34)	15 (5–26)	0,002
História de internação por IC direita	31	40	NS	21	13	NS
Classe funcional NYHA I–II/III/IV	22/70/8	47/48/5	0,041	25/65/10	31/56/13	NS
PAPm, mmHg	43 (37–51)	38 (29–45)	0,010	42 (34–51)	37 (30–50)	0,002
PAPO, mmHg	8 (6–11)	8 (6–11)	NS	11 (9–14)	10 (9–13)	NS
IC, L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2,19 (1,78–2,80)	2,56 (2,03–3,02)	NS	2,12 (1,76–2,70)	2,60 (2,14–2,80)	0,029
RVP, dyne·s·cm ⁻⁵	737 (504–1025)	541 (387–810)	0,029	576 (398–951)	506 (280–782)	0,005
Oxigênio no diagnóstico	38	55	NS	27	28	NS
Oxigênio após início do tratamento	51	53	NS	39	13	0,004
Medicamento para HP iniciado no diagnóstico	69	0	0,033	52	0	<0,001
Riociguate	78	—	—	85	—	—
Inibidor da fosfodiesterase-5	20	—	—	15	—	—
Antagonista do receptor de endotelina	11	—	—	2	—	—
Análogo de prostaciclina	8	—	—	0	—	—
Qualquer combinação	18	—	—	2	—	—
Medicamento para HP iniciado a qualquer momento	100	0	NA	100	0	NA
Riociguate	100	—	—	100	—	—
Inibidor da fosfodiesterase-5	17	—	—	13	—	—
Antagonista do receptor de endotelina	19	—	—	24	—	—
Análogo de prostaciclina	11	—	—	2	—	—
Qualquer combinação	25	—	—	20	—	—

Legenda: Dados expressos como mediana (Q1–Q3) ou porcentagens. HP: hipertensão pulmonar; BPA: angioplastia pulmonar por balão; NS: não significante; NA: não disponível; IC direita: insuficiência cardíaca direita; Classe funcional NYHA: classe funcional da New York Heart Association; PAPm: pressão arterial pulmonar média; POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; IC: índice cardíaco; RVP: resistência vascular pulmonar.

Adaptado de Delcroix, 2025.(16)

Do total de pacientes, 60% realizaram TEAP, 18% BPA e 22% não foram submetidos a nenhum procedimento intervencionista.(16) A sobrevida em 3 anos foi de 92% nos pacientes submetidos à TEAP e 71% naqueles que não realizaram intervenção, sendo que neste grupo, aqueles que usaram riociguat em algum momento apresentaram sobrevida superior a aqueles que usaram outros medicamentos e aqueles que não usaram nenhum medicamento (85% versus 57% e 64% em três anos; $p<0,001$) (16), conforme Figura 7.



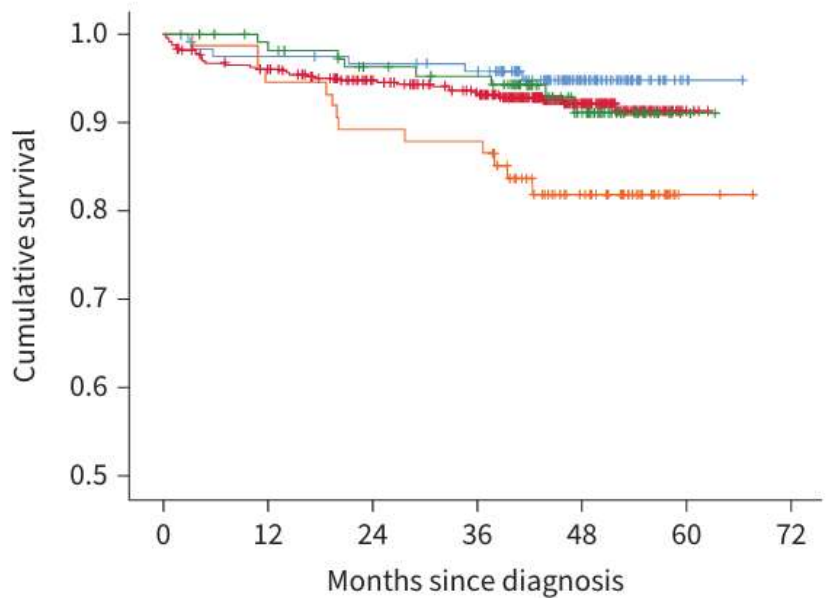
Tme (months)	0	12	24	36	48	60
PEA	605	572	535	506	250	7
BPA	185	176	165	161	84	4
sGC	92	85	77	68	32	2
other	74	57	48	36	13	1
no drug	53	36	25	22	8	3

Figura 7 - Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por intervenção

Legenda: Curva de sobrevida de Kaplan-Meier por intervenção e, dentro do subgrupo "sem PEA/BPA", estratificada por regime de medicamento para hipertensão pulmonar a qualquer momento. PEA: endarterectomia pulmonar; BPA: angioplastia pulmonar por balão; sGC: Riociguat. Comparações: PEA *versus* BPA, $p=0,074$; PEA *versus* sGC, $p=0,015$; qualquer um entre PEA, BPA ou Riociguat *versus* outros medicamentos ou

nenhum medicamento, $p<0,001$; $p>0,05$ para as demais comparações. As curvas roxa (sGC/riociguate) e amarela (sem medicamento) representam a população de interesse desta demanda.
Extraído de Delcroix, 2025.(16)

No subgrupo BPA, a sobrevida em 3 anos foi maior entre os pacientes que usaram riociguate em algum momento do acompanhamento comparados aos que não usaram riociguate, grupo comparador que podia incluir pacientes em uso de outras classes farmacológicas para hipertensão pulmonar (95% vs. 88%; $p=0,040$) (16), conforme Figura 8.



Time (months)	0	12	24	36	48	60
PEA sGC	121	116	114	111	60	2
PEA no	484	456	421	395	190	5
BPA sGC	111	106	99	96	48	2
BPA no	74	70	66	65	36	2

Figura 8 - Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier – Angioplastia por balão
Legenda: Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier por procedimento comparando pacientes que usaram riociguate a qualquer momento e aqueles que não usaram riociguate (BPA: angioplastia pulmonar por balão; PEA: endarterectomia pulmonar; sGC: riociguate. Comparações: BPA com versus sem riociguate, $p=0,040$. "No" indica ausência de tratamento com a classe considerada em cada painel. As linhas verde e laranja (grupo BPA) representam a população de interesse desta demanda.

3.3. Avaliação da qualidade da evidência

3.3.1. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada com a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (21) e a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I).(22)

Para todos os desfechos, ambos os ensaios clínicos randomizados foram considerados com baixo risco de viés (Figura 9 e Figura 10).

População: HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista

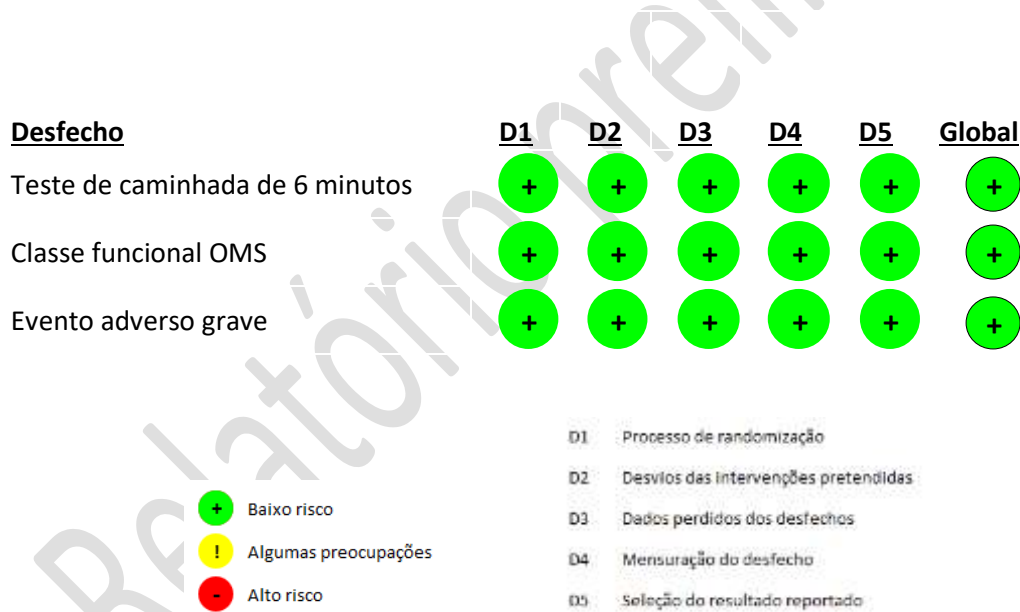
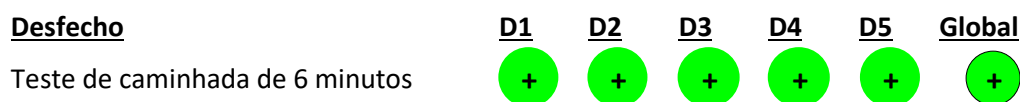
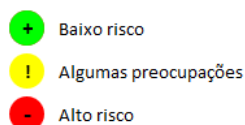


Figura 9 - Avaliação do risco de viés por desfecho – Ghofrani, 2013.

População: Pacientes com HPTEC previamente tratados com angioplastia pulmonar com balão



Evento adverso grave



- D1 Processo de randomização
- D2 Desvios das intervenções pretendidas
- D3 Dados perdidos dos desfechos
- D4 Mensuração do desfecho
- D5 Seleção do resultado reportado

Figura 10. Avaliação do risco de viés por desfecho – Shimokawahara, 2025.

Para o desfecho sobrevida, o estudo observacional de Delcroix et al. (2025)(16) foi avaliado como de sério risco de viés (Figura 11), principalmente pelos seguintes aspectos:

1. alocação ao tratamento intervencionista e farmacológico definida a critério do médico assistente, sem randomização;
2. possibilidade de cointervenção, com o uso concomitante de outras classes farmacológicas, exclusivamente no grupo riociguat;
3. ausência de avaliação de adesão ao tratamento, sendo suficiente uma única dose de riociguat, a qualquer momento do acompanhamento, para classificação nesse grupo; e
4. critério de elegibilidade que provavelmente excluiu os pacientes mais graves, uma vez que só foram incluídos pacientes sem BPA/TEAP prévia e com diagnóstico há pelo menos 12 meses.

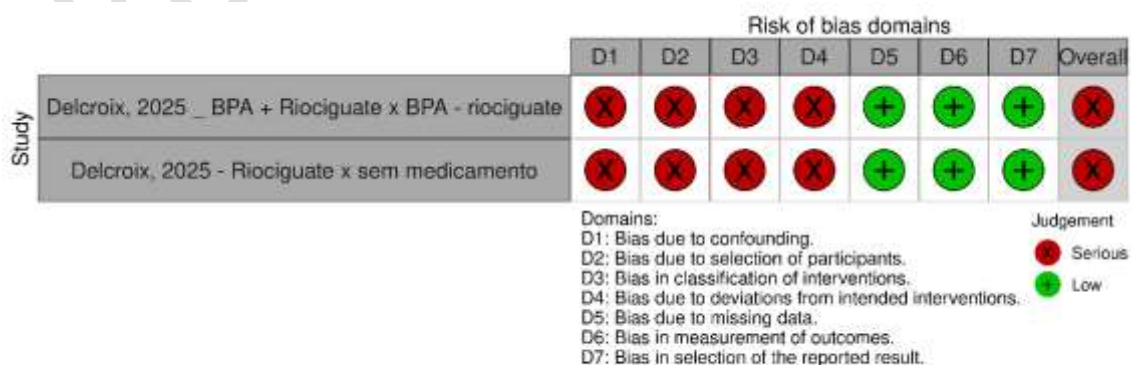


Figura 11 - Avaliação do risco de viés do estudo observacional

3.3.2. Certeza das evidências

A avaliação da certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE¹.

Em pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista (Quadro 7), a certeza da evidência foi alta para o teste de caminhada de 6 minutos e para eventos adversos graves, e moderada para classe funcional da OMS. Essas classificações referem-se à população em classe funcional II-III, predominante no estudo pivotal.⁽¹¹⁾ Ressalva-se, contudo, que a extrapolação do benefício para pacientes em classe funcional I e IV apresenta maior incerteza, dada a reduzida representação desses subgrupos na amostra (1% e 4%, respectivamente)⁽¹¹⁾, não sendo possível, com os dados disponíveis, confirmar magnitude de efeito semelhante nesses extremos de gravidade.

Já na população com doença residual pós-BPA (Quadro 8), a certeza foi baixa para o teste de caminhada de 6 minutos, rebaixada por imprecisão (ausência de diferença estatisticamente significativa entre riociguat e placebo) e por evidência indireta (a população estudada foi restrita a pacientes que já haviam respondido previamente ao riociguat, não correspondendo à população em análise); e moderada para eventos adversos graves, rebaixada por essa mesma evidência indireta. Para a sobrevida, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa. No subgrupo sem intervenção, a certeza foi rebaixada por risco de viés sério, conforme descrito anteriormente. No subgrupo BPA, adicionalmente, houve rebaixamento por evidência indireta, uma vez que o grupo comparador ("sem riociguat") poderia incluir pacientes em uso de outras classes farmacológicas para hipertensão pulmonar, não correspondendo estritamente à comparação de interesse.

¹Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

Quadro 7 - Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE – População não candidatos a tratamento intervencionista

Pergunta: Riociguate comparado a placebo para Pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica não candidatos a tratamento intervencionista

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Teste de caminhada de 6 minutos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: Diferença média ponderada)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Riociguate: 121 pacientes x Placebo: 68 pacientes Diferença média ponderada: 54 m (I95%: 29-78)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Classe funcional da OMS (seguimento: 16 semanas)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Riociguate: 173 pacientes x Placebo: 88 pacientes Melhora da CF: riociguate 31% vs. placebo 15% CF Estável: riociguate 64% vs. placebo 78% Piora da CF: riociguate 5% vs. placebo 7%	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
Sobrevida (seguimento: 36 meses; avaliado com: %)									
1	estudo observacional	muito grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	nenhum	Riociguate: 92 pacientes x sem medicamentos: 53 pacientes Riociguate 85% x sem medicamento 64% (log-rank p<0,001)	⊕○○○ Muito baixa ^b	CRÍTICO
Evento adverso grave (seguimento: 16 semanas)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Riociguate: 121 pacientes x Placebo 68 pacientes Os eventos adversos graves mais comuns foram insuficiência ventricular direita (3% em cada grupo), síncope (2% com riociguate vs. 3% com placebo) e hemoptise (2% com riociguate)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

CF: Classe Funcional da Organização mundial de saúde, m: metros; a. Resultados não estratificados por subgrupo; b. confundimento por indicação não totalmente controlado (decisão terapêutica discricionária); classificação da exposição (SGC 'em algum momento') permitindo outros tratamentos apenas no grupo riociguate; e critério de elegibilidade que exigia ausência de tratamento mecânico há pelo menos 12 meses do diagnóstico, provavelmente excluindo pacientes mais graves; c. pacientes no grupo riociguate poderiam usar outros medicamentos para hipertensão pulmonar.

Quadro 8 - Avaliação da Certeza da evidência pelo GRADE – População após angioplastia pulmonar por balão

Pergunta: Riociguate comparado a placebo para pacientes que permanecem com doença residual após realização da técnica de angioplastia pulmonar por balão (BPA).

Avaliação da certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Teste de caminhada de 6 minutos (seguimento: 16 semanas; avaliado com: Diferença média ajustada)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	grave ^b	nenhum	Diferença média ajustada de 14 m; IC95% -9 a 37; p=0,23	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Evento adverso grave (seguimento: 16 semanas)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Controle: 3% x Riociguate: 5%	⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b}	CRÍTICO
Sobrevida (seguimento: 36 meses; avaliado com: %)									
1	estudo observacional	muito grave ^c	não grave	grave ^d	não grave	nenhum	Riociguate: 95% vs. Placebo: 88%; p=0,040	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança, a. Randomização restrita a pacientes que já haviam respondido ao riociguate com normalização hemodinâmica em repouso na fase de *screening* pré-randomização; resultados não generalizáveis a pacientes com HPTEC pós-BPA em geral, b. Sem diferença estatisticamente significativas entre os grupos, c. confundimento por indicação não totalmente controlado (decisão terapêutica discricionária); classificação da exposição (sGC 'em algum momento') permitindo outros tratamentos apenas no grupo riociguate; e critério de elegibilidade que exigia ausência de tratamento mecânico há pelo menos 12 meses do diagnóstico, provavelmente excluindo pacientes mais graves; d. pacientes no grupo riociguate poderiam usar outros medicamentos para hipertensão pulmonar.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade comparando o riociguat à terapia de suporte para o tratamento do pacientes não candidatos a tratamento intervencionista ou com resposta inadequada a BPA. As análises foram avaliadas conforme os critérios estabelecidos nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (23) (Quadro 9).

Quadro 9 – Resumo das características do modelo econômico do demandante

Parâmetros	Características	Comentários
Tipo de avaliação	Custo-utilidade	Adequado
População-alvo	Pacientes com HPTEC sem indicação ou com resposta inadequada à TEAP ou BPA	Adequado
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Tecnologia avaliada	Riociguat	Adequado
Comparador	Terapia de suporte	Inadequado ¹
Método de modelagem	Análise de sobrevida particionada com três estados de saúde	Parcialmente adequado
Análise de sensibilidade	Determinística (tornado) e probabilística (PSA com 1.000 simulações de Monte-Carlo)	Adequada

Legenda: HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; TEAP: endarterectomia pulmonar; BPA: angioplastia por balão pulmonar; PSA: análise de sensibilidade probabilística; ¹Terapia de suporte incluiu medicamentos como: ambrisentana, iloprost, bosentana, dentre outros, estes fármacos não estão previstos no PCDT e sem indicação em bula para HPTEC.

Fonte: Elaboração própria a partir do dossiê do demandante.

Resultados da modelagem econômica elaborado pelos pareceristas

Com base nas limitações metodológicas identificadas na modelagem econômica (Apêndice 6), os pareceristas conduziram um recálculo da modelagem econômica. A

reanálise considerou o mesmo custo de tratamento clínico em ambos os braços e substituiu a taxa de descontinuação de 15% ao ano, originalmente apresentada na carta enviada pelo demandante sobre a experiência do Hospital Julia Kubitschek (Anexo A do dossiê do demandante), pela taxa de 3% ao ano observada no estudo de extensão CHEST-2 (18), extensão do ensaio clínico randomizado (11) que fundamenta a efetividade do próprio modelo e que constitui fonte de evidência de maior robustez metodológica para esse parâmetro. Essa correção pontual foi priorizada por representar a limitação com maior impacto na análise de sensibilidade determinística apresentada pelo demandante, sendo justificada possivelmente pela interação entre a taxa de descontinuação superestimada e o pressuposto de que o benefício em QALYs se mantém integral mesmo após a interrupção do tratamento, o que amplifica artificialmente a economia de custos simulada sem qualquer penalização de efetividade correspondente.

Ao corrigir o custo diferencial entre os tratamentos, aplicando o mesmo custo de tratamento clínico para ambos os grupos (intervenção e padrão) e ao substituir a taxa de descontinuação anual houve aumento na razão de custo efetividade incremental. No cenário total, a RCEI/QALY aumentou de R\$ 216.362,00 (estimativa do demandante) para R\$ 541.408,00/QALY, conforme Tabela 2. Esse aumento foi ainda mais acentuado no subgrupo BPA, no qual a RCEI atingiu R\$ 771.776,00/QALY, enquanto no subgrupo farmacológico a RCEI foi de R\$ 486.227,00/QALY. Esses resultados demonstram que a estimativa de custo-efetividade apresentada pelo demandante é altamente sensível ao pressuposto de descontinuação adotado, e que o uso de uma taxa derivada de fonte de maior nível de evidência revela um custo incremental por QALY mais elevado, reforçando a fragilidade da análise econômica original.

Tabela 2 – Resultado da avaliação de custo-utilidade após modificação da taxa de descontinuação.

População	Parâmetro	Riociguate	Terapia de suporte	Incremental
Pacientes não candidatos a tratamento intervencionista e com doença residual após BPA	Custo (R\$)	R\$ 1.494.367	R\$ 259.575	R\$ 1.234.792
	QALYs	6,79	4,53	2,26
	AVG	10,35	7,04	3,31

	RCEI (R\$/QALY)	—	—	R\$ 541.408
	RCEI (R\$/AVG)	—	—	R\$ 372.488
	Custo (R\$)	R\$ 1.355.312	R\$ 222.568	R\$ 1.132.744
Pacientes não candidatos a tratamento intervencionista	QALYs	6,30	3,97	2,33
	RCEI (R\$/QALY)	—	—	R\$ 486.227
	Custo (R\$)	R\$ 1.828.590	R\$ 344.812	R\$ 1.483.778
Pacientes com doença residual após BPA	QALYs	8,11	6,19	1,92
	RCEI (R\$/QALY)	—	—	R\$ 771.776

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: *quality-adjusted life year*; AVG: anos de vida ganhos; Valores de custo, QALY e AVG descontados.

Fonte: Elaboração própria a partir do modelo econômico do demandante.

É importante ressaltar que os valores de RCEI apresentados nesta reanálise, embora superiores aos reportados pelo demandante (R\$ 216.362,38), ainda podem estar subestimados. A correção realizada pelos pareceristas incidiu apenas sobre os dois parâmetros passíveis de ajuste direto dentro da estrutura do modelo original: a taxa de descontinuação e a simetria de custos de acompanhamento entre os braços. As demais premissas estruturais do modelo, detalhadas no Apêndice 6, permaneceram inalteradas. Mesmo após a correção da taxa de descontinuação, o modelo mantém a premissa de que o benefício em efetividade e utilidade se preserva integralmente após a interrupção do tratamento, penalizando apenas o custo do medicamento nos pacientes que descontinuam. Também não foi possível, no âmbito desta reanálise, corrigir a premissa de estabilidade permanente da classe funcional ao longo dos 30 anos e a distribuição observada em 16 semanas no CHEST-1(11) foi mantida fixa por todo o horizonte temporal, sem qualquer transição adicional. Como o modelo não incorpora mortalidade diferenciada por classe funcional, atribuir maior mortalidade aos pacientes em CF III ou IV também exigiria a reconstrução de sua estrutura. Essa limitação soma-se à origem das curvas de sobrevivência, extraídas de estudo observacional (16) sujeito a viés de confusão por indicação e a potencial viés de tempo imortal. Essas premissas podem favorecer o braço riociguat, podendo inflar sua efetividade estimada, de modo que a RCEI recalculada nesta seção deve ser interpretada como uma estimativa conservadora da verdadeira custo-efetividade incremental da tecnologia.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) comparando o cenário atual, em que o riociguat não está incorporado ao SUS, com um cenário alternativo de incorporação. O horizonte temporal considerado foi de cinco anos, sob a perspectiva do SUS (Quadro 10).

Quadro 10 – Características da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante

Parâmetro	Descrição	Comentário dos pareceristas
População-alvo	Pacientes com HPTEC candidatos ao tratamento medicamentoso com riociguat	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Riociguat	Adequado
Comparador	Terapia de suporte (medicação <i>off-label</i>)	Inadequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não aplicável	Adequado
Estimativa de custos	Custos diretos relacionados às tecnologias (microcusteio)	Parcialmente adequado
Moeda	Real (R\$), valores de 2025	Adequado
Tipo de modelo	Modelo estático em Excel	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de cenários por variação de preço (R\$ 110 a R\$ 150 por comprimido)	Inadequado

HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.

Fonte: adaptado do dossiê do demandante.

Análise de Impacto Orçamentário elaborado pelos pareceristas

Considerando as limitações metodológicas identificadas na AIO enviada pelo demandante (Apêndice 7), os pareceristas conduziram um recálculo da análise de

impacto orçamentário incorporando as correções possíveis. O novo modelo passou a projetar, em cada ano do horizonte de cinco anos (Apêndice 8), tanto os pacientes incidentes, quanto o estoque acumulado de pacientes prevalentes já em tratamento, líquido de óbitos e descontinuações, mais representativas da população heterogênea de HPTEC do que a fonte original. Adicionalmente, foram explorados dois cenários de *market share* (base e agressivo), permitindo avaliar a sensibilidade do impacto orçamentário a diferentes velocidades de incorporação da tecnologia.

Os resultados da reanálise confirmam a subestimação apontada nas críticas metodológicas: no cenário base, o impacto orçamentário no maior ano (quinto ano) foi de R\$ 193,8 milhões, refletindo justamente o efeito de acúmulo de pacientes prevalentes que a AIO elaborada pelo demandante não capturava. No cenário com maior difusão, o impacto orçamentário no maior ano foi de R\$ 271,3 milhões. Em ambos os cenários, o padrão de crescimento de gasto anual progressivo, com pico no último ano do horizonte, evidencia como a incorporação dos pacientes prevalentes eleva as estimativas de impacto orçamentário em relação à projeção original do demandante, reforçando a necessidade de que a análise final considere valores mais próximos deste cenário recalculado para subsidiar adequadamente a decisão de incorporação.

Tabela 3 - Impacto orçamentário elaborado pelos pareceristas – Cenário Base

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
<i>Market share</i>	5%	10%	15%	20%	25%	NA
Pacientes em tratamento farmacológico sem intervenção mecânica	161	406	689	979	1274	3509
Pacientes refratários após BPA	5	12	20	28	36	100
Pacientes em tratamento farmacológico ou refratários após BPA	165	418	709	1007	1310	3609
Ano	1	2	3	4	5	Total
Pacientes refratários após BPA						
Custo tratamento riociguat	R\$ 842.913,64	R\$ 2.130.596,83	R\$ 3.612.833,74	R\$ 5.133.610,10	R\$ 6.680.537,15	R\$ 18.400.491,47
Custo tratamento padrão	R\$ 168.060,23	R\$ 424.798,66	R\$ 720.327,24	R\$ 1.023.539,81	R\$ 1.331.966,32	R\$ 3.668.692,25
Impacto incremental	R\$ 674.853,42	R\$ 1.705.798,18	R\$ 2.892.506,50	R\$ 4.110.070,29	R\$ 5.348.570,83	R\$ 14.731.799,22
Pacientes em tratamento farmacológico sem intervenção mecânica						
Custo tratamento riociguat	R\$ 29.702.671,15	R\$ 75.078.174,18	R\$ 127.309.379,33	R\$ 180.898.641,73	R\$ 235.409.404,45	R\$ 648.398.270,84
Custo tratamento padrão	R\$ 5.922.122,23	R\$ 14.969.095,61	R\$ 25.382.959,72	R\$ 36.067.593,45	R\$ 46.935.956,03	R\$ 129.277.727,04
Impacto incremental	R\$ 23.780.548,92	R\$ 60.109.078,57	R\$ 101.926.419,61	R\$ 144.831.048,28	R\$ 188.473.448,42	R\$ 519.120.543,79
Impacto incremental total	R\$ 24.455.402,33	R\$ 61.814.876,75	R\$ 104.818.926,11	R\$ 148.941.118,57	R\$ 193.822.019,25	R\$ 533.852.343,01

Tabela 4 - Impacto orçamentário – cenário alternativo - pareceristas

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
<i>Market share</i>	15%	20%	25%	30%	35%	--
Pacientes em tratamento farmacológico sem intervenção mecânica	482	813	1148	1469	1784	--
Pacientes refratários após BPA	14	23	33	42	51	--
Pacientes em tratamento farmacológico ou refratários após BPA	496	836	1181	1510	1834	--
Pacientes refratários após BPA						
Ano	1	2	3	4	5	Total
Custo tratamento riociguat	R\$ 2.528.740,92	R\$ 4.261.193,67	R\$ 6.021.389,56	R\$ 7.700.415,15	R\$ 9.352.752,01	R\$ 29.864.491,32
Custo tratamento padrão	R\$ 504.180,68	R\$ 849.597,32	R\$ 1.200.545,39	R\$ 1.535.309,72	R\$ 1.864.752,85	R\$ 5.954.385,96
Impacto incremental	R\$ 2.024.560,25	R\$ 3.411.596,35	R\$ 4.820.844,17	R\$ 6.165.105,43	R\$ 7.487.999,17	R\$ 23.910.105,37
Pacientes em tratamento farmacológico sem intervenção mecânica						
Custo tratamento riociguat	R\$ 89.108.013,45	R\$ 150.156.348,36	R\$ 212.182.298,88	R\$ 271.347.962,59	R\$ 329.573.166,23	R\$ 1.052.367.789,51
Custo tratamento padrão	R\$ 17.766.366,69	R\$ 29.938.191,22	R\$ 42.304.932,87	R\$ 54.101.390,18	R\$ 65.710.338,45	R\$ 209.821.219,40
Impacto incremental	R\$ 71.341.646,76	R\$ 120.218.157,14	R\$ 169.877.366,01	R\$ 217.246.572,42	R\$ 263.862.827,78	R\$ 842.546.570,11
Impacto incremental total	R\$ 73.366.207,00	R\$ 123.629.753,49	R\$ 174.698.210,18	R\$ 223.411.677,85	R\$ 271.350.826,95	R\$ 866.456.675,48

É importante ressaltar que os valores de impacto orçamentário apresentados nesta reanálise, embora quase três vezes superiores aos reportados pelo demandante (de R\$ 66.559.919 no maior ano), ainda podem estar subestimados. A correção realizada pelos pareceristas incidiu sobre os pontos passíveis de ajuste direto dentro da estrutura do modelo original: a inclusão do carreamento dos pacientes que sobreviveram e permaneceram em tratamento nos anos anteriores, que não foram contemplados no modelo original, que considerava apenas os casos incidentes de cada ano isoladamente, adicionalmente foi realizada a inclusão da taxa de descontinuação e mortalidade na dinâmica da coorte. As demais premissas estruturais do modelo, detalhadas no Apêndice 7, permaneceram inalteradas. Em particular, o modelo mantém fixa a distribuição de classe funcional observada em 16 semanas ao longo de todo o horizonte de 5 anos da análise de impacto orçamentário, sem incorporar a progressão esperada da doença. Como classes funcionais mais avançadas associam-se a maior consumo de recursos assistenciais, é possível que os pacientes apresentem, ao longo do horizonte analisado, piora da classe funcional não capturada pelo modelo, o que tende a subestimar os custos de acompanhamento e, consequentemente, o impacto orçamentário incremental real da incorporação da tecnologia. Dessa forma, os valores recalculados nesta seção devem ser interpretados como uma estimativa conservadora do verdadeiro impacto orçamentário.

6. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada em junho de 2026, pesquisa nos portais oficiais de diferentes agências de avaliação de tecnologias em saúde. O objetivo foi identificar relatórios ou documentos relacionados ao uso do riociguat para o tratamento da HPTEC em pacientes não candidatos a tratamento intervencionista e naqueles com doença residual após BPA

Na França, a *Haute Autorité de Santé* (HAS), por meio de sua Comissão de Transparência, emitiu parecer favorável ao reembolso do riociguat para pacientes adultos em classe funcional OMS II-III com HPTEC inoperável, ou persistente/recorrente após tratamento cirúrgico, para melhorar a capacidade de exercício.(24)

Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aceitou o riociguat para uso restrito no NHS Escócia, na mesma população (classe funcional OMS II-III), com restrição adicional a pacientes nos quais um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 seja inadequado, não tolerado ou ineficaz, e prescrição exclusiva por especialistas da Scottish Pulmonary Vascular Unit; a decisão foi condicionada aos benefícios de um *Patient Access Scheme* (esquema de desconto de preço), sendo contingente à sua manutenção ou a um preço de tabela equivalente ou inferior.(25)

No Canadá, o *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) recomendou a listagem para pacientes em classe funcional II ou III, condicionada a uma redução substancial de preço, já que o medicamento não foi considerado custo-efetivo ao preço submetido (ICER de CAD 173.524/QALY vs. placebo).(26)

Na Alemanha, o *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) concluiu, em reavaliação motivada pela superação do teto de faturamento de medicamento órfão, que o benefício adicional do riociguat frente à melhor terapia de suporte não foi comprovado, por ausência de dados adequados para os desfechos de mortalidade, morbidade e qualidade de vida, essa decisão tem impacto direto sobre o preço de reembolso negociado, mas não em sua oferta pelo sistema de saúde alemão.(27)

Não foi identificada avaliação formal pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Reino Unido), nem pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Austrália) para essa indicação.(28,29)

7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). A busca foi realizada em 22 de maio de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials.gov: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2021*(30)
- (2) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (31)

Foram considerados estudos clínicos de fase 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica 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 (32–34).

A informação sobre recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde foi consultada no NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (29), na CDA (Canada's Drug Agency) (35) e na BRISA da Redetsa (36).

A seguir, são descritas as tecnologias identificadas no MHT (Quadro 11).

Quadro 11 - Medicamentos potenciais para o tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).

Princípio ativo	Aprovação para a população em análise (agência, ano)	Fases dos estudos de eficácia	Recomendação de agência de ATS (agência, ano)	Via de administração	Mecanismo de ação
macitentan (Opsumit®)	-	Fase 2 ^a Fase 3 ^a Fase 3 ^b	-	Oral	Antagonista do receptor de endotelina ET-A e ET-B
Edoxaban (Lixiana®)	-	Fase 3 ^a	-	Oral	Inibidor do fator Xa

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho/2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; CDA - Canada's Drug Agency; ^a Completo; ^b Recrutando.

O medicamento macitentan é um inibidor de endotelina, com registro na EMA e na FDA para outros tipos de hipertensão pulmonar, exceto a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC). Na Anvisa, seu registro está inativo e os motivos não foram identificados. Nos ensaios clínicos identificados, NCT02060721(37) e NCT03422328,(38) a macitentan foi testada em monoterapia; no NCT05179876 (39), ainda em andamento, a macitentan está sendo testada em associação à tadalafila. Os três ensaios clínicos com pacientes diagnosticados com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC).

O medicamento edoxabana é um anticoagulante que possui registro na Anvisa, na EMA e na FDA para outras indicações e teve o ensaio clínico NCT04730037 concluído em 2023, com seu uso em associação à varfarina para avaliar a eficácia e a segurança da edoxabana versus varfarina em pacientes com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica em uso de varfarina.(40)

8. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 55/2026 esteve aberta durante o período de 9/6/2026 a 18/6/2026 e recebeu três inscrições. Os 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 paciente, moradora de Brusque/SC, participou da Perspectiva do Paciente acompanhada do esposo. Confirmou ter feito uso contínuo do riociguat por cerca de oito anos, de 2018 até aproximadamente um mês antes da reunião, quando o fornecimento foi interrompido por decisão judicial.

Sobre sua condição de saúde, relatou que em 2008, enquanto trabalhava como balconista, passou a apresentar inchaço súbito da cintura para baixo e fortes dores nas pernas, sintomas inicialmente atribuídos por médicos à “ansiedade”. Após avaliação de um cardiologista em Brusque e encaminhamento a Blumenau, foi diagnosticada trombose grave com coágulos que migraram para os pulmões, configurando hipertensão pulmonar, sendo tratada com o trombolítico alteplase em quadro de risco de morte. Antes do uso do medicamento avaliado, apresentava inchaço extremo, falta de ar severa, tremores e dependia de oxigenoterapia 24h, com internações frequentes e vida cotidiana muito limitada.

Quanto ao riociguat, usou-o de 2018 a 2026, com dose ajustada progressivamente de 1 mg até a dose máxima de 2,5 mg três vezes ao dia. Relatou como vantagens o rápido desinchaço, o fim da necessidade de oxigênio contínuo, recuperação das forças e capacidade de caminhar cerca de mil metros, mantendo eficácia mesmo após cinco angioplastias pulmonares por balão. Não apresentou efeitos colaterais com o medicamento, ao contrário de alternativas como a tadalafila, que causa fortes dores de cabeça. Após a interrupção judicial do fornecimento, sofreu queda de 90% na capacidade física, voltou a apresentar inchaço e fraqueza, e seu exame de BNP subiu de 861 (abril, em uso do medicamento) para 1.473 (agosto, após a suspensão), sem que o aumento de diuréticos e tadalafila conseguisse conter a piora.

Em termos de qualidade de vida, o casal descreveu uma rotina praticamente normal durante o uso do medicamento, e um colapso físico e psicológico após sua interrupção, com medo constante de retorno da oxigenoterapia e risco de morte.

Nas perguntas, um membro do Comitê questionou se o uso havia sido contínuo nos oito anos; o casal confirmou, explicando que atrasos no fornecimento eram resolvidos por bloqueios judiciais, e relataram que uma representante da Justiça, em visita domiciliar, se emocionou ao ver o estado crítico da paciente. Perguntados se receberam justificativa por escrito para o corte, Tarcísio respondeu que o Ministério da Saúde recorreu ao STF alegando falta de eficácia científica comprovada do medicamento, argumento que ele contestou diante da melhora que o medicamento havia proporcionado.

Outro membro do Comitê pediu detalhes sobre a jornada diagnóstica de 2008; o casal reconstituiu o histórico até o diagnóstico da trombose em Blumenau e o uso emergencial do alteplase, destacando que a demora no diagnóstico agravou o quadro.

Por fim, um membro do conselho questionou a dosagem exata e sua evolução; a paciente confirmou o uso de três comprimidos diários de 2,5 mg, dose máxima atingida por ajuste progressivo a partir de 1 mg, mantida desde 2018.

Este texto foi produzido com auxílio de Inteligência Artificial mediante supervisão humana, de acordo com as diretrizes e boas práticas estipuladas pela Secretaria de Governo Digital (SGD/MGI) e pelo SERPRO (Serviço Federal de Processamento de Dados) na Cartilha IA Generativa no Serviço Público.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a presente demanda, quarta submissão do riociguat à Conitec, refere-se ao tratamento da HPTEC, doença cujo tratamento potencialmente curativo é o cirúrgico (TEAP), sendo a BPA uma alternativa nos casos não elegíveis à TEAP; entretanto, esse procedimento não está previsto no PCDT de 2023(1), de modo que, nos pacientes sem indicação de tratamento intervencionista ou naqueles com doença residual após intervenção, persiste uma lacuna terapêutica reconhecida. Ressalta-se que a presente demanda não restringe a indicação a uma classe funcional específica, podendo contemplar pacientes em qualquer classe funcional da OMS.

Nesse contexto, a evidência disponível (11,16–20,41–44) demonstra benefício do riociguat sobre a capacidade funcional e a classe funcional da OMS em 16 semanas na população com HPTEC não candidata a tratamento intervencionista (TEAP ou BPA)

(11), com estudo de extensão sugerindo manutenção desse benefício por até dois anos. (18,19) Entretanto, persistem incertezas quanto ao efeito do riociguat sobre a sobrevida e seu benefício na população com doença residual após BPA.(16,20)

Do ponto de vista econômico, a RCEI (R\$ 541.408,00/QALY) permanece acima do limiar de referência adotado para doenças raras, e o impacto orçamentário estimado em R\$ 193,8 milhões no maior ano do cenário base é considerado muito elevado. Ressalta-se ainda que essas estimativas são consideradas conservadoras, uma vez que não foi possível alterar parte das premissas do modelo econômico elaborado pelo demandante, possivelmente favoráveis ao riociguat.

Relatório preliminar

10.DIUSSÃO DO COMITÉ DURANTE A DELIBERAÇÃO INICIAL

A partir das contribuições do especialista convidado, as discussões sobre a incorporação do riociguat contextualizaram a complexa realidade da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) no Brasil. O pneumologista ressaltou que, embora o tratamento de escolha seja a desobstrução mecânica por cirurgia de tromboendarterectomia ou por angioplastia pulmonar por balão, o país enfrenta graves gargalos assistenciais, com reduzido número de centros especializados capacitados. Para os pacientes inoperáveis ou que mantêm doença residual após a angioplastia, não existe alternativa farmacológica específica no SUS, visto que os medicamentos já disponibilizados para a hipertensão arterial pulmonar do Grupo 1 não possuem eficácia comprovada na HPTEC (Grupo 4). Nesse cenário, o riociguat — um estimulante da guanilato ciclase solúvel — atua como um vasodilatador potente, representando a única opção terapêutica oral comprovadamente eficaz para preencher essa lacuna assistencial.

Discutiram-se também o elevado impacto financeiro e as incertezas científicas. Além disso, o impacto orçamentário incremental estimado atingiu R\$ 193,8 milhões no quinto ano no cenário base, podendo alcançar R\$ 271,3 milhões em um cenário de maior difusão. Sob a ótica das evidências, destacou-se que os dados de sobrevida a longo prazo derivam exclusivamente de estudo observacional avaliado com certeza muito baixa pelo sistema GRADE, sujeito a viés de confusão por indicação. Além disso, no ensaio clínico randomizado com pacientes submetidos à angioplastia por balão, o riociguat não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo no teste de caminhada de seis minutos ou na classe funcional. Apontou-se também que a modelagem econômica da empresa apresentava premissas frágeis, como a suposição de estabilidade permanente da classe funcional após dezesseis semanas e a manutenção dos benefícios mesmo após a descontinuação do fármaco.

Em contraposição, os conselheiros e entidades favoráveis à incorporação enfatizaram os ganhos relevantes em capacidade de exercício e classe funcional comprovados pelo ensaio pivotal CHEST-1, respaldados por certeza de evidência de moderada a alta para a população inoperável. Ademais, a perspectiva do paciente evidenciou o colapso físico e a rápida deterioração clínica associados à suspensão do

medicamento, sendo ressaltado, nesse contexto, que a gravidade da doença e a inexistência de alternativas terapêuticas no SUS deveriam ser consideradas à luz do princípio da equidade, diante das restrições orçamentárias.

Relatório preliminar

11.RECOMENDAÇÃO INICIAL

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 155ª Reunião Ordinária, realizada no dia três de setembro de 2026, deliberaram por emitir por maioria simples recomendação preliminar desfavorável à incorporação do riociguat para pacientes adultos com hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC, Grupo 4 da OMS) não candidatos a tratamento intervencionista ou que permanecem com doença residual após realização da angioplastia pulmonar por balão (BPA). Para essa recomendação, foram considerados o elevado impacto orçamentário incremental estimado, as incertezas quanto aos benefícios clínicos de longo prazo e as limitações da evidência disponível, além das limitações e premissas consideradas frágeis na modelagem econômica apresentada.

Relatório preliminar

12. REFERÊNCIAS

1. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hipertensão pulmonar nº 809 / 2023 [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
2. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 708/2022 Riociguat para tratamento da hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico. 2022.
3. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 27 de janeiro de 2011;364(4):351–60. doi:10.1056/NEJMra0910203
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. janeiro de 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022
5. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 27 de maio de 2004;350(22):2257–64. doi:10.1056/NEJMoa032274
6. Hobohm L, Paschke LM, Farmakis IT, Barco S, Partovi S, Münzel T, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: data from a practice-based longitudinal cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. agosto de 2024;22(8):2203–10. doi:10.1016/j.jth.2024.04.009
7. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D’Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, et al. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation*. 22 de outubro de 2024;150(17):1354–65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610 PubMed PMID: 39286890.
8. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. novembro de 2020;76(18):2155–69. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.074
9. BRASIL; Ministério da Saúde. Produção Hospitalar (SIH/SUS) – DATASUS [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
10. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Adempas®.
11. Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary

Hypertension. New England Journal of Medicine. 25 de julho de 2013;369(4):319–29. doi:10.1056/nejmoa1209657 PubMed PMID: 23883377.

12. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - Listas de preços [Internet]. [citado 23 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
13. BRASIL; Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [citado 23 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
14. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 383 / 2018 - Riociguat para hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) inoperável ou persistente/recorrente [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
15. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de recomendação nº 519 / 2020 - Riociguat para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica Inoperável ou Persistente/Recorrente após Tratamento Cirúrgico [Internet]. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
16. Delcroix M, Lang IM, D'armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, et al. Long-term effects of medical treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. ERJ Open Res. 1º de novembro de 2025;11(6). doi:10.1183/23120541.00769-2025
17. D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, et al. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to treatment in the phase III CHEST-1 study. Journal of Heart and Lung Transplantation. 1º de março de 2015;34(3):348–55. doi:10.1016/j.healun.2015.02.003 PubMed PMID: 25813765.
18. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A long-term extension study (CHEST-2). European Respiratory Journal. 1º de maio de 2015;45(5):1293–302. doi:10.1183/09031936.00087114 PubMed PMID: 25395036.
19. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Jansa P, Kim NH, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 1º de maio de 2016;4(5):372–80. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4 PubMed PMID: 27067478.

20. Shimokawahara H, Nishizaki M, Inami T, Kubota K, Taniguchi Y, Miyagi A, et al. Effect of riociguat on exercise following balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan (THERAPY-HYBRID-BPA): a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 1º de setembro de 2025;13(9):789–99. doi:10.1016/S2213-2600(25)00127-4 PubMed PMID: 40714010.
21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898 PubMed PMID: 31462531.
22. Cochrane. Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) [Internet]. [citado 12 de junho de 2026]. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-non-randomized-studies-interventions>
23. BRASIL; Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : diretriz de avaliação econômica em saúde [Internet]. 3º ed. 2026. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliao1
24. FRANÇA; Haute Autorité de Santé. ADEMPAS (riociguat) - Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC). 2024.
25. ESCÓCIA; Scottish Medicines Consortium. riociguat 0.5mg, 1mg, 1.5mg, 2mg, 2.5mg film-coated tablets (Adempas®) - SMC No. (1001/14). Glasgow; 2014.
26. CANADA; Canadian Drug Expert Committee. FINAL RECOMMENDATION RIOCIQUAT (Adempas-Bayer HealthCare) Indication: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. 2014.
27. ALEMANHÃ; Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Riociguat (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (Überschreitung 50 Mio € Grenze)). 2020.
28. PBAC Guidelines | Website Home Page [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://pbac.pbs.gov.au/>
29. Homepage | NICE [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
30. Search ClinicalTrials.gov for: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies, Phase: 2, 3, 4, Interventional studies, Primary completion on or after 01/01... [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Chronic%20thromboembolic%20pulmonary%20hypertension&viewType=Card&primComp=2021-01->

01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int

31. Clarivate [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
32. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
33. Medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
34. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
35. Canada's Drug Agency | CDA-AMC [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
36. Pesquisa | BRISA: Base Regional de Informes de Avaliação de Tecnologias em Saúde das Américas [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/?lang=pt&skfp=true>
37. Kim NH, D'Armini AM, Howard LS, Jenkins DP, Jing ZC, Mayer E, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Macitentan in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results from MERIT and its Open-Label Extension. *Pulm Ther*. 1º de março de 2025;11(1):101–16. doi:10.1007/S41030-024-00276-W
38. Study Details | NCT03422328 | A Clinical Study to Investigate the Long-term Safety of the Drug Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension Who Were Previously Treated With Macitentan in Clinical Studies. | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03422328>
39. Study Details | NCT05179876 | A Study Providing Treatment Access in Participants With Pulmonary Hypertension Completing a Parent Study and Having no Other Option | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05179876>
40. Hosokawa K, Abe K, Tsutsui H. Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 1º de agosto de 2019;180:43–6. doi:10.1016/J.THROMRES.2019.05.018 PubMed PMID: 31200342.
41. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, Tatebe S, Fukui S, Miura M, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart and Vasculature*. 1º de agosto de 2020;29. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100579

42. Wiedenroth CB, Rolf A, Steinhaus K, Adameit MSD, Kriechbaum SD, Haas M, et al. Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1º de janeiro de 2023;42(1):134–9. doi:10.1016/j.healun.2022.08.011 PubMed PMID: 36257870.
43. Lamia B, Dallongeville J, Bensimon L, Hakme A, Bénard N, Lévy-bachelot L, et al. Riociguat real-world use in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A retrospective, observational cohort study in France. *Respir Med Res*. 1º de junho de 2023;83. doi:10.1016/j.resmer.2022.100987 PubMed PMID: 36634552.
44. McLaughlin V V., Jansa P, Nielsen-Kudsk JE, Halank M, Simonneau G, Grünig E, et al. Riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an early access study. *BMC Pulm Med*. 28 de dezembro de 2017;17(1). doi:10.1186/s12890-017-0563-7 PubMed PMID: 29282032.
45. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bula Bonsentana Accord Farmacêutica Ltda Comprimidos revestidos 62,5 mg e 125 mg.
46. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Volibris® GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Comprimido Revestido 5mg e 10mg.
47. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 3 de dezembro de 2019;8(23). doi:10.1161/JAHA.119.014240;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:JAHA;WGROU:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 31771438.
48. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association Classes and Increased Mortality and Hospitalization in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Function. *Am Heart J*. fevereiro de 2006;151(2):444. doi:10.1016/J.AHJ.2005.03.066 PubMed PMID: 16442912.
49. Lindberg F, Benson L, Dahlström U, Lund LH, Savarese G. Trends in heart failure mortality in Sweden between 1997 and 2022. *Eur J Heart Fail*. 1º de fevereiro de 2025;27(2):366–76. doi:10.1002/EJHF.3506;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:18790844;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 39463287.
50. Goldraich L, Etges AB, Hastenteufel LC, Lemos D, Zuckermann A, Mehra M, et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure: A Latin American Perspective. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. abril de 2025;44(4):S408. doi:10.1016/j.healun.2025.02.877
51. BRASIL; Ministério da Saúde. Ofício nº 124 / 2026. 2026.

52. Censo 2022 | IBGE [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/22827-censo-demografico-2022.html>
53. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal*. fevereiro de 2017;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016
54. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 7 de julho de 2022;387(1):45–57. doi:10.1056/NEJMcp2116489
55. Barp M, Carneiro VSM, Malaquias SG, Pagotto V. Temporal trend in venous thromboembolism hospitalization rates in Brazilian older adults, 2010–2020. *J Thromb Thrombolysis*. 6 de novembro de 2022;55(1):156–65. doi:10.1007/s11239-022-02724-3
56. BRASIL; Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 642 / 2021 - Selexipague para pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP – Grupo I) em classe funcional III que não alcançaram resposta satisfatória com ERA e/ou PDE5i, como alternativa a iloprostá. 2021.
57. MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTUDOS DE MICROCUSTEIO APLICADOS A AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
58. Schneider NB, Roos EC, Staub ALP, Bevilacqua IP, de Almeida AC, de Camargo Martins T, et al. Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil. *Orphanet J Rare Dis*. 1º de dezembro de 2023;18(1):159. doi:10.1186/S13023-023-02767-6 PubMed PMID: 37349725.
59. Cardoso RB, Marcolino MAZ, Marcolino MS, Fortis CF, Moreira LB, Coutinho AP, et al. Comparison of COVID-19 hospitalization costs across care pathways: a patient-level time-driven activity-based costing analysis in a Brazilian hospital. *BMC Health Services Research* 2023 23:1. 24 de fevereiro de 2023;23(1):198-. doi:10.1186/S12913-023-09049-8 PubMed PMID: 36829122.
60. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 2 de agosto de 2026]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

MATERIAL SUPLEMENTAR

Apêndice 1 – Evidências clínicas

Para a revisão das evidências clínicas, o demandante optou por atualizar a busca bibliográfica apresentada no Relatório de Recomendação nº 708/2022 (2), com o objetivo de identificar evidências de eficácia e segurança do riociguate para o tratamento da HPTEC. No relatório anterior (2), haviam sido incluídos 16 artigos, parte correspondia a publicações derivadas do ensaio clínico CHEST-1 e de seu estudo de extensão, enquanto sete correspondiam a estudos observacionais.(2)

A pergunta de pesquisa formulada pelo demandante foi: “O riociguate é seguro e eficaz no manejo de pacientes com HPTEC inoperável ou persistente/recorrente em relação ao tratamento atualmente disponível no SUS?”. Embora semelhante à adotada pelos pareceristas, essa formulação não delimita de forma explícita que, na presente demanda, a população com doença residual deveria corresponder apenas aos pacientes após BPA. Na análise conduzida pelos pareceristas, a população foi definida de acordo com a indicação proposta na submissão atual, isto é, pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista e pacientes com doença residual após BPA, sem inclusão da população com doença persistente ou recorrente após TEAP. O demandante justificou a exclusão desse subgrupo com base em estudo observacional publicado em 2025 (16), no qual pacientes com doença residual após TEAP não apresentaram aumento da sobrevida com o tratamento com riociguate.(16)

Em relação aos desfechos, o demandante apresentou uma síntese mais abrangente, incluindo desfechos como BNP/NT-proBNP, pressão arterial pulmonar média, resistência vascular pulmonar e dispneia avaliada pela escala de Borg. Os pareceristas, por sua vez, optaram por restringir a síntese principal aos desfechos considerados mais diretamente relevantes para a experiência clínica e o prognóstico dos pacientes, a saber: sobrevida global, tempo até piora clínica, classe funcional da OMS/NYHA, distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida avaliada pelos instrumentos *Living with Pulmonary Hypertension* (LPH) e EQ-5D, além de eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e óbito.

Também foram adotados critérios mais restritivos de elegibilidade na análise principal realizada pelos pareceristas. Foram excluídos estudos publicados apenas na forma de resumo ou pôster de congresso, relatos de caso ou séries de casos com menos de 50 pacientes. Adicionalmente, foram excluídos estudos que não apresentavam resultados separados para pacientes com HPTEC, o que impossibilitava a identificação do efeito específico do riociguatate nesse subgrupo. Também não foram considerados na análise principal estudos que compararam o riociguatate com medicamentos não previstos como opção terapêutica para HPTEC no PCDT (1), estudos em que o braço de intervenção incluía concomitantemente outros fármacos não recomendados nesse contexto, bem como ensaios que comparavam exclusivamente BPA ao riociguatate.

Em 01/06/2026, os pareceristas realizaram atualização da busca bibliográfica apresentada pelo demandante e descrita no Relatório de Recomendação nº 708/2022 (2), em quatro bases de dados eletrônicas, utilizando termos controlados e palavras-livres relacionados à doença e à tecnologia avaliada, sem restrição de data ou idioma (Apêndice 2). Além dos registros recuperados nas bases, foram incluídos para a etapa de avaliação em texto completo os 16 artigos previamente selecionados no relatório 708/2022.(2) A estratégia resultou em 399 registros no total, e, após remoção de duplicatas e triagem por título e resumo, 40 publicações foram selecionadas para leitura em texto completo e 10 publicações foram incluídas (Apêndice 3).

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados conduzidos exclusivamente em pacientes com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista, população de interesse desta demanda. Nos estudos disponíveis, os pacientes não candidatos a tratamento intervencionista foram avaliados em conjunto com pacientes com HPTEC persistente ou recorrente após TEAP. Como a exclusão desse subgrupo levaria à ausência de ensaios clínicos randomizados para embasar a avaliação de eficácia e segurança, os pareceristas optaram por manter esses estudos na base de evidência, utilizando, sempre que disponível, os dados do subgrupo de pacientes não candidatos a tratamento intervencionista.(11) Ainda assim, os resultados devem ser interpretados com cautela quanto à sua aplicabilidade à população estritamente não candidata a tratamento intervencionista.

Dos 26 estudos incluídos pelo demandante, parte não atendeu aos critérios de inclusão ou exclusão presentes nesta demanda, por envolver população distinta da

definida na submissão atual, comparações entre riociguat e BPA, ou avaliação da resposta ao riociguat após tratamento com inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Esses estudos foram excluídos da síntese principal, conforme justificado no Apêndice 5.

Quanto à certeza da evidência, a avaliação do demandante e a dos pareceristas foi semelhante para alguns desfechos de eficácia, particularmente distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e classe funcional da OMS, classificados entre moderada e alta certeza. No entanto, o demandante não apresentou avaliação da certeza da evidência para alguns desfechos relevantes de segurança, como sobrevida e eventos adversos graves. Na análise dos pareceristas, a certeza da evidência para sobrevida em pacientes não candidatos a tratamento intervencionista foi considerada muito baixa, enquanto para eventos adversos graves foi classificada como alta na população não candidata a tratamento intervencionista e moderada na população com doença residual após BPA. Além disso, os pareceristas optaram por avaliar a certeza da evidência separadamente por população, considerando que os ensaios clínicos incluíam grupos clínicos distintos e que a análise conjunta poderia aumentar a heterogeneidade dos resultados.

Apêndice 2- Estratégia de busca

Quadro 12. Estratégia de busca nas bases de dados

Base	Busca	Demandante (2020-2025)	Pareceristas (2020-2025)	Pareceristas (2020- 01/06/2026)
EMBASE	('riociguat'/exp OR 'riociguat') AND ('pulmonary hypertension' AND 'lung embolism') Filtro: 2020-2025	143	152	154
MEDLINE	((("riociguat"[Supplementary Concept] OR "riociguat"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "bay 63 2521"[All Fields] OR "Adempas"[All Fields]) AND ("Pulmonary Embolism"[MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolisms"[All Fields] OR "embolismpulmonary"[All Fields] OR "embolisms pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolisms"[All Fields] OR "Pulmonary Thromboembolism"[All Fields] OR "thromboembolism pulmonary"[All Fields] OR "thromboembolisms pulmonary"[All Fields] OR "hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR "hypertension pulmonary"[All Fields] OR "Pulmonary Hypertension"[All Fields])) AND ((humans[Filter]) AND (2020:2025[pdat]))	121	126	153
Cochrane	(riociguat OR bay 63 2521 OR Adempas) AND Hypertension, Pulmonary [MeSH] explode all trees OR Pulmonary Hypertension OR Pulmonary embolism [MeSH] explode all trees OR Pulmonary Embolism OR chronic thromboembolic pulmonary hypertension Filtro: ano: 2020 – 2025	58	65	70
LILACS	"riociguat" OR "Adempas" Filtro: ano: 2020 - 2025	5	6	6
			Total	383

Apêndice 3 – Fluxograma PRISMA

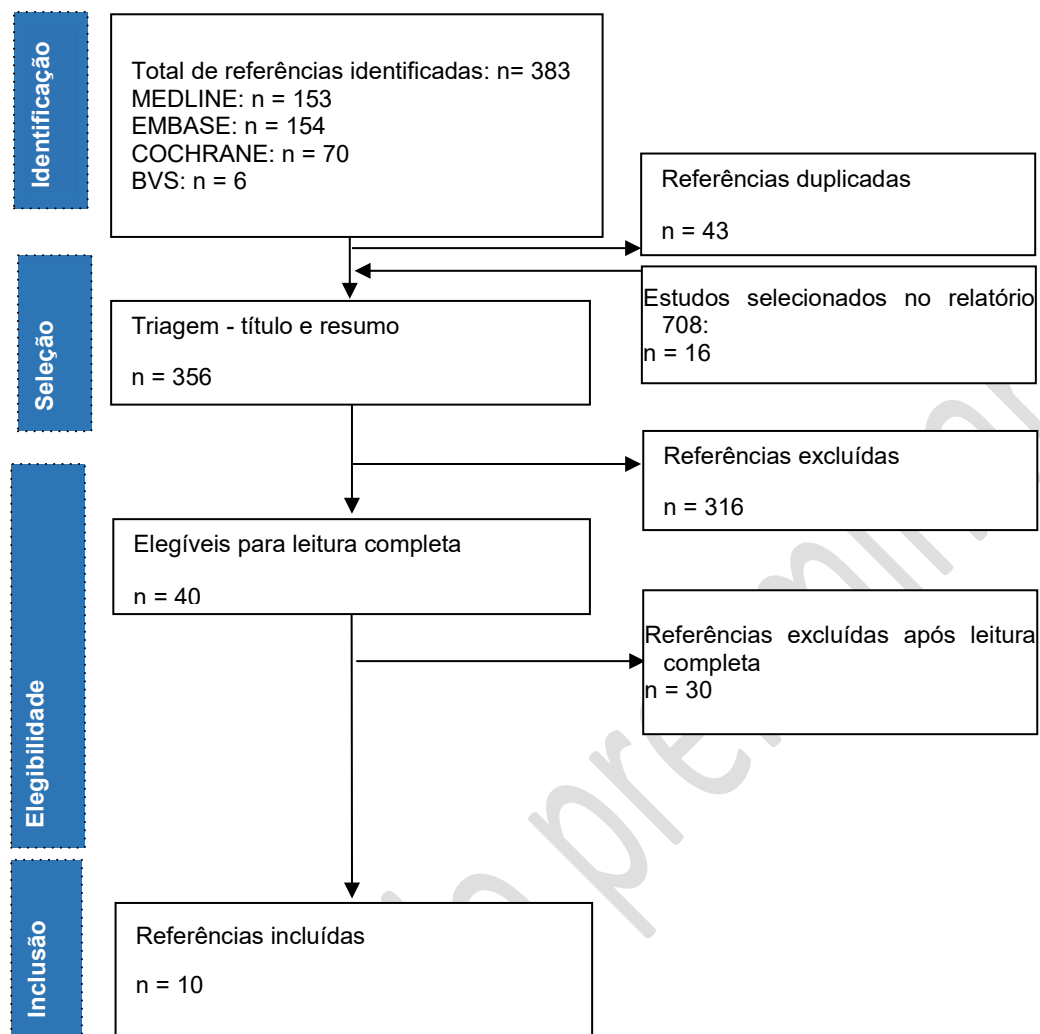


Figura 12 - Fluxograma Prisma

Apêndice 4– Descrição dos estudos incluídos

Quadro 13 – Característica dos estudos incluídos.

Estudo, Autor, Ano	Delineamento	Intervenção	Comparador	População
Pacientes com hipertensão arterial tromboembólica não candidatos a tratamento intervencionista				
CHEST-1: Ghofrani , 2013; D’Armini et al., 2015	ECR, fase III, multicêntrico, duplo cego, randomizado, com duração de 16 semanas	Riociguat	Placebo	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou persistente/recorrente após cirurgia.
CHEST-2: Simonneau et al., 2016; Simonneau et al., 2015	Estudo de extensão de longo prazo (2 e 3 anos), multicêntrico e aberto	Riociguat	NA	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou persistente/recorrente após cirurgia.
McLaughlin et al., 2017	Estudo de vigilância fase 3b, aberto, não controlado, braço único	Riociguat	NA	Pacientes de 18 a 80 anos de idade com HPTEC não candidatos a tratamento intervencionista ou persistente/recorrente após cirurgia.
Delcroix, 2025	Estudo prospectivo multicêntrico internacional	Riociguat em qualquer momento ao longo do acompanhamento	Controle (anticoagulantes+suporte)	Pacientes adultos com HPTEC há pelo menos de 12 meses.
Lamia, 2023	Estudo observacional retrospectivo, multicêntrico	Riociguat	NA	Pacientes com HPTEC, 76% não candidatos a tratamento intervencionista e 21% com hipertensão pulmonar persistente/recorrente após cirurgia, NYHA II-III 80,3%.
Pacientes com hipertensão arterial tromboembólica após BPA				
Shimokawahara, 2025	ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado, fase 4	Riociguat + BPA (manutenção)	BPA (sem manutenção com riociguat após 3 meses da BPA) - controle	Pacientes com HPTEC inoperável, CF OMS II e III, que haviam recebido riociguat + BPA e apresentavam índice cardíaco < 5,0 L/min/m ² e PAPm < 25 mmHg 3 meses após a última BPA.
Aoki, 2020	Estudo de centro único, prospectivo, randomizado, aberto	Riociguat + BPA	Controle + BPA	Pacientes com HPTEC distal
Wiedenroth, 2023	Estudo observacional prospectivo com comparação a coorte histórica	Riociguat + BPA	Coorte histórica	Pacientes com HPTEC considerados não candidatos a tratamento intervencionista.

Estudo, Autor, Ano	Delineamento	Intervenção	Comparador	População
--------------------	--------------	-------------	------------	-----------

via pareamento por escore de propensão

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado, HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; BPA = angioplastia pulmonar com balão; PAPm = pressão arterial pulmonar média; NYHA = classificação funcional da New York Heart Association, CF OMS = classe funcional da Organização Mundial da Saúde; NA = não aplicável.

Relatório preliminar

Quadro 14 - Característica dos estudos incluídos.

Estudo	Participantes	Tempo	Resultados principais
Pacientes com hipertensão arterial tromboembólica não candidatos a tratamento intervencionista			
CHEST-1	261, Riociguate: 173, placebo: 88, não candidatos a tratamento intervencionista: 72%, persistente/recorrente após TEAP: 28%; CF I: 1% CF II: 31%;CF III 64%, CF IV:4%	16 sem	DTC6M: Riociguate: 39±79 m versus placebo -6±84 m (diferença média de 46 m; IC 25-67; p<0,001). Na classe funcional da OMS, 33% dos pacientes com riociguate melhoraram de classe, versus 15% no grupo placebo (p=0,003).
CHEST-2	237	2 a	EAG: 42% no ano 1, 52% ano 2. 5% EAG relacionado ao medicamento ano 1. EAG ano 2: síncope (10%), piora da hipertensão pulmonar (8%) e insuficiência ventricular direita (7%). Eventos de interesse especial no ano 2: síncope (12%), hipotensão (9%) e hemoptise/hemorragia pulmonar (2%)
McLaughlin et al., 2017	300; 262 (87%) completaram o acompanhamento	48 sem	30% dos pacientes apresentaram EAG, 6% dos EAG foram considerados relacionados ao tratamento. Os EAG mais frequentes: síncope (6%), insuficiência ventricular direita (3%), pneumonia (2%), Hemoptise (1%); 5% descontinuaram o riociguate por eventos adversos. 5 óbitos, nenhum atribuído ao medicamento.
Delcroix, 2025	1009, 605 submetidos a TEAP, 185 a BPA e 219 sem TEAP/BPA; destes 92 pacientes em uso de riociguate e 53 sem tratamento medicamentoso específico.	3 a	Sobrevida: Riociguate: 85% versus Controle: 64% p<0,001
Lamia, 2023	173	2 a	Pacientes em tratamento: 78,8%, tempo médio de uso de 20 meses. EAG: 35,3%, principalmente respiratórios (8,7%), cardíacos (5,2%) e óbito (8,7%).
Pacientes com hipertensão arterial tromboembólica após BPA			
Shimokawa, 2025	74, 36 atribuídos ao grupo que interrompeu riociguate pós BPA e 38 ao grupo que manteve riociguate pós BPA.	16 sem	DTC6M: diferença ajustada de 14 m; IC -9 a 37; p=0,23), CF da OMS sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. EAG controle (1/36) e manutenção com riociguate (2/37), todos EAG considerados não relacionados às intervenções
Aoki, 2020	21 pacientes (10 riociguate x 11 controle), classe funcional I ou II, PAPm<30 mmHg, sem uso de vasodilatadores.	24 sem	DTC6M: Controle: 527 ± 65 m (linha de base) para 535 ± 62 m (seguimento), p=0,29. Riociguate: 589 ± 95 m para 595 ± 72 m, p=0,08. p (geral)=0,06. Classe funcional OMS I/II: Controle: 7/4 (linha de base) e 7/4 (seguimento) Riociguate: 5/5 (linha de base) e 6/4(seguimento).
Wiedroth, 2023	138 pacientes tecnicamente não candidatos a tratamento intervencionista (riociguate + BPA); 2014-2019; comparador: 237 pacientes não	5 a	Sobrevida 1, 2, 3 e 5 anos: 84,6%, 76,6%, 68,5% e 58,5% na coorte histórica versus 100%, 96,7%, 92,9% e 90% com riociguate + BPA; análise pareada (83 pares) mostrou menor risco de morte com riociguate + BPA (HR 0,145; IC 95% 0,05-0,421)

Estudo	Participantes	Tempo	Resultados principais
	candidatos a tratamento intervencionista da coorte histórica (2007–2009).		

Legenda: CF OMS = classe funcional da Organização Mundial da Saúde; DTC6M = distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos; EAG = evento adverso grave; TEAP = tromboendarterectomia pulmonar; BPA = angioplastia pulmonar com balão, Tempo: tempo de seguimento, sem: semana, a: ano.

Relatório preliminar

Apêndice 5 – Artigos Excluídos

Quadro 15 - Estudos excluídos e justificativa

Autor, ano	Motivo exclusão
Araujo, 2025	Comparador. Compara BPA com riociguat
Benza, 2022*	População (inclui cardiopatia congênita), avalia escore de risco
Boodgere, 2025	Poster
Buchalla, 2023	Poster
Chen, 2021	Revisão sistemática - Estudo de Ghofrani, 2013 já incluído
Darocha, 2018*	Observacional com 28 pacientes e Intervenção (transição do PDE5i para o riociguat)
Faizan, 2025	População: HAP por qualquer motivo
Ghofrani, 2019*	População (Hipertensão pulmonar idiopática 69,3% dos pacientes) e uso de terapia combinada
Ghofrani, 2021*	População (Hipertensão pulmonar idiopática 69,3% dos pacientes) e uso de terapia combinada
Held, 2025*	Comparador (pacientes recebendo outros medicamentos para hipertensão pulmonar, exceto riociguat)
Hoeper, 2021	População e terapia combinada
Hoeper, 2021	População
Huang, 2023*	Observacional, 30 pacientes, correlaciona vasculatura pulmonar com outros desfechos
Jais, 2022*	Comparador. Compara BPA com riociguat
Jansa, 2020*	Observacional, com 51 pacientes, sem descrição detalhada dos eventos adversos graves.
Kawakami, 2022*	Comparador. Compara BPA com riociguat
Kim, 2016*	Desfechos hemodinâmicos
Minai, 2015	Poster
Moutchia, 2023	População
Pamukçu, 2025	Observacional, pacientes maiores de 14 anos, sem desfecho de segurança
Pitre, 2022	População
Preston, 2015*	Poster e desfecho (complacência pulmonar)
Simonneau, 2020*	População (Hipertensão pulmonar idiopática 69,3% dos pacientes) e uso de terapia combinada
Spilimbergo, 2022	População
Tanabe, 2020*	População em uso de outros medicamentos (bosentana 28%) e prostanóides 23%.
van Thor, 2019	Observacional com 36 pacientes.
Wang, 2016*	População, inclui pacientes com cardiopatia congênita
Wang, 2021	População
Yamamoto, 2017*	Observacional com 23 pacientes e Intervenção (transição do PDE5i para o riociguat)
Ying, 2021	População

Legenda: * estudos incluídos pelo demandante, mas excluídos pelos pareceristas

Apêndice 6 – Avaliação de custo-efetividade enviada pelo demandante

O modelo estruturou-se como uma análise de sobrevida particionada com quatro estados de saúde mutuamente exclusivos, definidos com base na classe funcional (CF) da *New York Heart Association*: CF I/II, CF III, CF IV e morte (óbito relacionadas à HPTEC ou por outras causas). A população foi estratificada em dois subgrupos: pacientes candidatos ao tratamento exclusivamente medicamentoso e pacientes com doença residual após BPA. A proporção de pacientes em cada subgrupo foi derivada do registro mundial de HPTEC (7), com 77,7% alocados no grupo medicamentoso e 22,3% no grupo com doença residual pós-BPA.

As curvas de sobrevida que sustentam o modelo foram ajustadas a partir de dados do estudo observacional de Delcroix et al.(16), que avaliou desfechos de longo prazo em pacientes com HPTEC sob tratamento medicamentoso e eram independentes da classe funcional do paciente.(16)

A alocação dos pacientes entre os estados de CF I/II, CF III e CF IV seguiu as proporções observadas ao final de 16 semanas no estudo CHEST-1 (11), conforme Tabela 5, e permaneceu constante ao longo de todo o horizonte temporal de 30 anos para ambos os braços.

Tabela 5 - Parâmetros de distribuição da classe funcional entre os grupos

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

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

Os valores de utilidade foram extraídos do próprio estudo CHEST-1 (11): 0,705 para CF I/II, 0,630 para CF III e 0,426 para CF IV.

A Tabela 6 apresenta os principais parâmetros utilizados no modelo econômico.

Tabela 6 – Parâmetros do modelo econômico adotado pelo demandante

Parâmetros	Valores	Fonte
Idade de entrada	59 anos	Ghofrani et al. (2013)
Proporção do sexo masculino	34%	Ghofrani et al. (2013)
% subgrupo medicamentoso	22%	Delcroix et al. (2024)
% subgrupo doença residual pós-BPA	35%	Delcroix et al. (2024)
Distribuição de sobrevida – riociguat (medicamentoso)	Exponencial	Delcroix et al. (2025)
Distribuição de sobrevida – terapia de suporte (medicamentoso)	Lognormal	Delcroix et al. (2025)
Distribuição de sobrevida – riociguat (BPA)	Gama generalizada	Delcroix et al. (2025)
Distribuição de sobrevida – terapia de suporte (BPA)	Exponencial	Delcroix et al. (2025)
Taxa de desconto anual	5%	Diretrizes MS (2025)
Descontinuação do tratamento	15%	Coorte - Júlia Kubitschek
Mudança para CF inferior em 16 sem. – com riociguat	33%	Ghofrani et al. (2013)
Mudança para CF superior em 16 sem. – com riociguat	5%	Ghofrani et al. (2013)
Mudança para CF inferior em 16 sem. – sem riociguat	15%	Ghofrani et al. (2013)
Mudança para CF superior em 16 sem. – sem riociguat	7%	Ghofrani et al. (2013)
Utilidade – CF I/II	0,7052	Ghofrani et al. (2013)
Utilidade – CF III	0,6298	Ghofrani et al. (2013)
Utilidade – CF IV	0,426	Ghofrani et al. (2013)
Preço unitário do riociguat	R\$137,52	Preço proposto demandante
Outros custos anuais nos pacientes em uso de riociguat – CF I e II	R\$18.746,87	Microcusteio (demandante)
Outros custos anuais nos pacientes em uso de riociguat – CF III	R\$34.068,25	Microcusteio (demandante)
Outros custos anuais nos pacientes em uso de riociguat – CF IV	R\$34.068,25	Microcusteio (demandante)
Outros custos anuais nos pacientes sem uso de riociguat – CF I e II	R\$23.940,06	Microcusteio (demandante)
Outros custos anuais nos pacientes sem uso de riociguat – CF III	R\$42.749,77	Microcusteio (demandante)

Parâmetros	Valores	Fonte
Outros custos anuais nos pacientes sem uso de riociguate – CF IV	R\$61.662,16	Microcusteio (demandante)

Legenda: HPTEC: hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; CF: classe funcional; BPA: angioplastia por balão pulmonar.

Fonte: Modelo econômico do demandante.

Custo

O custo do riociguate considerado na análise foi obtido por meio de um estudo de microcusteio elaborado pelo demandante. O preço unitário do comprimido de riociguate de 2,5 mg adotado foi de R\$ 137,52, resultando em custo anual do medicamento de R\$ 135.525,96 para pacientes em CF I/II e R\$ 136.780,83 para pacientes em CF III/IV, de acordo com a estimativa do demandante. Somado ao custo anual do tratamento clínico (consultas, exames e demais recursos assistenciais), estimado em R\$ 18.746,87 (CF I/II) e R\$ 34.068,25 (CF III/IV), o custo total anual do tratamento com riociguate totalizou R\$ 154.272,83 para pacientes em CF I/II e R\$ 170.849,08 para pacientes em CF III/IV. Para os pacientes sem riociguate (terapia de suporte), o custo anual do tratamento clínico isoladamente foi superior ao custo clínico estimado para o braço riociguate, atingindo R\$ 23.940,06 (CF I/II), R\$ 42.749,77 (CF III) e R\$ 61.662,16 (CF IV).

Cabe destacar, que o demandante considerou, na terapia de suporte do comparador, a possibilidade de uso de medicamentos específicos para hipertensão pulmonar não contemplados no PCDT vigente (1), a exemplo de bosentana, iloprosta e ambrisentana. Cabe destacar que essas três medicações têm indicação em bula restrita à hipertensão arterial pulmonar (HAP, grupo I da classificação da OMS), não havendo indicação aprovada para HPTEC (grupo IV da OMS)(45,46). A inclusão desses fármacos como opção de terapia de suporte, portanto, representa uso fora da indicação aprovada em bula (uso *off-label*) para a população de pacientes com HPTEC (45,46), além de não estarem previstos no PCDT para essa condição.(1)

Resultado da avaliação econômica apresentada pelo demandante

No cenário base, o custo total descontado ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 749.242,06 para o braço riociguat e R\$ 259.575,43 para o braço terapia de suporte (Tabela 7). A diferença em QALYs descontados foi de 2,263, enquanto a diferença em anos de vida ganhos (AVG) foi de 3,312. A partir desses resultados, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 216.362,28 por QALY e RCEI de R\$ 147.848,49 por AVG (anos de vida ganho). Estes valores foram superiores ao limiar de custo-efetividade vigente de R\$ 40.000,00/QALY, bem como o limiar de custo-efetividade para doença rara de R\$ 120.000,00/QALY.

Tabela 7 – Resultados da avaliação de custo-utilidade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Riociguat	Terapia de suporte	Incremental
Custo total descontado (R\$)	749.242,06	259.575,43	489.666,63
QALYs descontados	6,797	4,534	2,263
Anos de vida ganhos (AVG) descontados	10,354	7,042	3,312
RCEI (R\$/QALY)	—	—	216.362,28
RCEI (R\$/AVG)	—	—	147.848,49

Fonte: elaboração própria a partir do modelo econômico do demandante (CEA_HPTEC_PEV.xlsm). RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: *quality-adjusted life year*; AVG: anos de vida ganhos.

Quando analisados separadamente, os resultados foram no subgrupo de tratamento exclusivamente medicamentoso, RCEI de R\$ 196.225,27/QALY e RCEI de R\$ 133.255,16/AVG; no subgrupo com doença residual pós-BPA, RCEI de R\$ 300.629,75/QALY e RCEI de R\$ 210.949,57/AVG.

Análise de sensibilidade

O demandante realizou análise de sensibilidade determinística univariada (Figura 13), cujos resultados foram apresentados em gráfico de tornado. A variável com maior impacto sobre o RCEI foi a taxa de descontinuação anual do riociguat (interrupção do tratamento em

um ano) (variação de 0,06 a 0,30), que resultou em valores de RCEI entre R\$ 122.283,72 e R\$ 348.987,71/QALY, representando a maior amplitude observada entre todos os parâmetros avaliados. A taxa de desconto anual (variação de 0% a 10%) e os custos assistenciais anuais para pacientes em CF I/II em uso de riociguate também figuraram entre as variáveis de maior influência sobre os resultados.

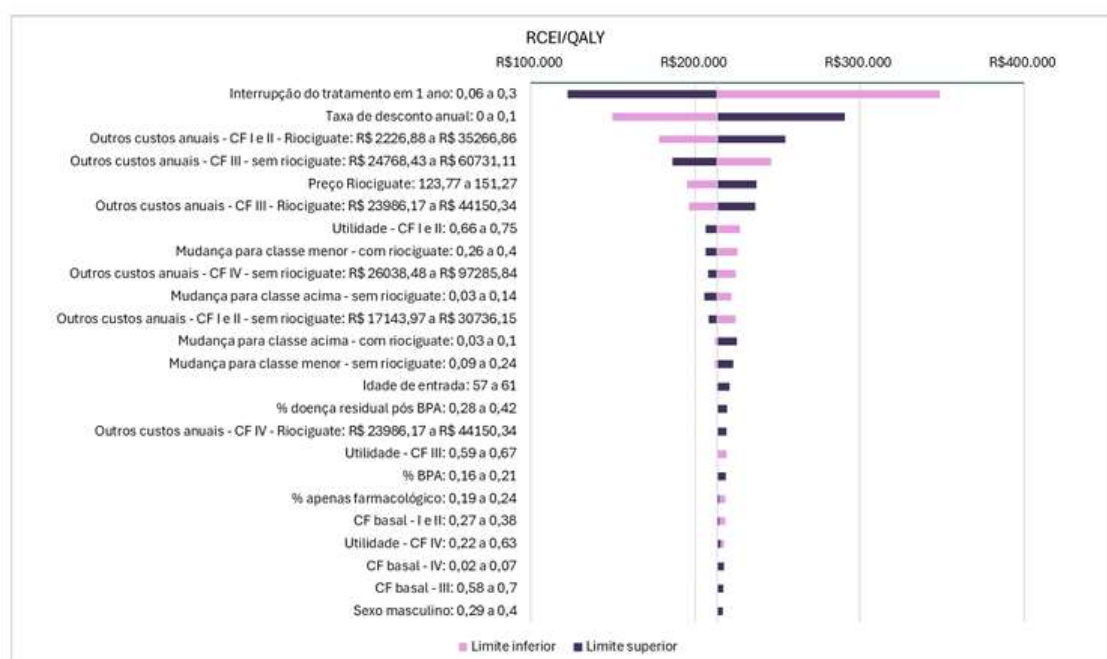


Figura 13 - Gráfico de tornado da análise de sensibilidade univariada apresentado pelo demandante

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) foi conduzida com 1.000 simulações de Monte Carlo (Figura 14). O RCEI médio da PSA foi de R\$ 207.844,46/QALY, com valores variando de R\$ 176.482,24 a R\$ 281.844,93/QALY. A PSA apresentou dispersão no plano de custo-efetividade predominantemente no quadrante superior direito (maior custo e maior efetividade), com os valores de RCEI calculados a partir da média das razões individuais de cada simulação.

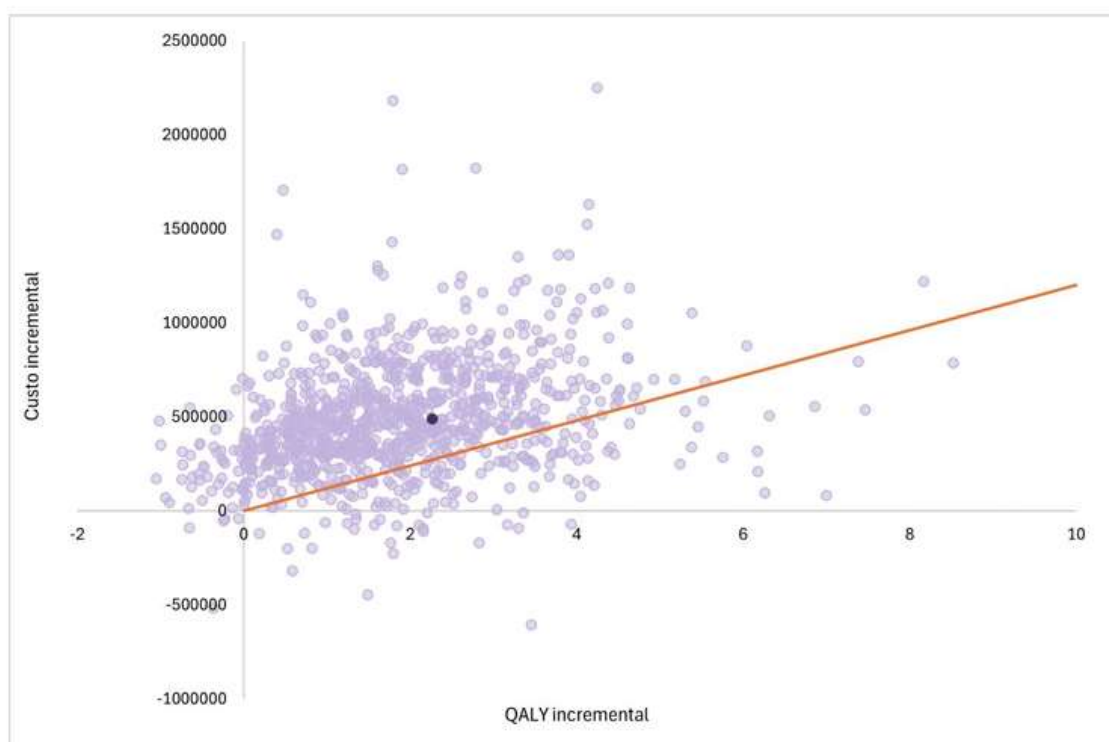


Figura 14 - Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante
 Legenda: Linha laranja representa o limiar de R\$ 120 mil/QALY.

Limitações

Utilização de estudo observacional como fonte de dados de sobrevivência para o braço de riociguate

As curvas de sobrevivência empregadas na modelagem econômica para o braço do riociguate foram extraídas do estudo observacional de Delcroix et al. (16), descrito acima. Esta análise pré-especificada do *New International CTEPH Registry*, incluiu 1.009 pacientes, estratificados de acordo com a intervenção realizada (TEAP; BPA; ou ausência de intervenção mecânica).(16)

A utilização de dados oriundos de registros observacionais como fonte primária para estimativas de sobrevivência em modelos econômicos de saúde não é, em si, vedada pelas diretrizes metodológicas vigentes (23) Contudo, a validade dessa escolha depende criticamente do controle adequado de vieses inerentes ao desenho observacional, dos quais

o presente estudo apresenta ao menos dois com potencial de impacto relevante sobre as estimativas adotadas no modelo.

As populações comparadas dentro do estudo de Delcroix et al. (16) não eram clinicamente equivalentes quanto à gravidade da doença de base, uma vez que a alocação ao tratamento farmacológico não foi randomizada e ficou a critério do médico assistente. No subgrupo BPA, pacientes tratados com riociguate apresentaram tempo entre sintomas e diagnóstico maior (11 vs. 8 meses; $p < 0,001$), pressão média de artéria pulmonar mais elevada (43 vs. 38 mmHg; $p = 0,010$) e resistência vascular pulmonar mais elevada (737 vs. 541 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$; $p = 0,029$) e pior distribuição de classe funcional NYHA, com apenas 22% em CF I-II, contra 47% no grupo sem medicamento (CF I-II/III/IV: 22/70/8 vs. 47/48/5; $p = 0,041$)(16). No subgrupo sem tratamento intervencionista, o mesmo padrão de maior gravidade no grupo riociguate se repete quanto aos parâmetros hemodinâmicos (PAPm 42 vs. 37 mmHg, $p = 0,002$; RVP 576 vs. 506 $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, $p = 0,005$), com tendência semelhante, ainda que sem significância estatística, na distribuição de classe funcional (CF I-II/III/IV: 25/65/10 vs. 31/56/13)(16).

Além da diferença de gravidade hemodinâmica e clínica, os grupos comparados diferem estruturalmente quanto à definição de exposição(16). O grupo "sem riociguate" foi definido de forma restritiva, não tendo recebido nenhum medicamento específico para hipertensão pulmonar ao longo de todo o acompanhamento.(16) Já o grupo riociguate foi definido de forma mais permissiva: bastava o uso do medicamento em algum momento, a qualquer dose e por qualquer duração, para essa classificação, sendo possível o uso concomitante de outras classes farmacológicas (cointervenção) e não havendo exigência de manutenção do tratamento ao longo do seguimento.(16) Essa assimetria introduz, adicionalmente, potencial viés de tempo imortal: como o início do riociguate podia ocorrer a qualquer momento durante o acompanhamento, o tempo de sobrevida decorrido antes do início do medicamento é contabilizado a favor do grupo tratado, favorecendo artificialmente sua curva de sobrevida.

Chama atenção que, apesar de apresentarem parâmetros hemodinâmicos indicativos de maior gravidade, os pacientes tratados com riociguate tiveram sobrevida superior aos não tratados em ambos os subgrupos, resultado que, isoladamente, seria inesperado caso a

gravidade hemodinâmica fosse o principal determinante do desfecho.(16) Essa aparente contradição é compatível tanto com um efeito real do riociguat quanto com viés de confusão por indicação, em que médicos selecionam para tratamento os pacientes identificados clinicamente como mais aptos a se beneficiar, por características prognósticas não capturadas nas variáveis hemodinâmicas basais, não sendo possível distinguir essas hipóteses a partir de um desenho observacional não randomizado. Somadas à assimetria na definição de exposição e ao potencial viés de tempo imortal, essas limitações indicam que a magnitude do benefício estimada pelo estudo provavelmente está superestimada, ainda que um efeito real do riociguat não possa ser descartado. Essas limitações já estão refletidas na classificação de certeza da evidência como muito baixa pelo GRADE, adotada nesta avaliação.

Adicionalmente, enquanto a sobrevida global das populações seguiu a curva observada por Delcroix et al. (16), a distribuição de classe funcional dentro dessa coorte foi baseada nos resultados do CHEST-1 (11), mantendo-se constante a proporção observada em 16 semanas por todo o horizonte de 30 anos do modelo (11), conforme Figura 15. Essa abordagem combina fontes de dados de populações e desenhos distintos, sem evidência de que a distribuição de classe funcional do CHEST-1 corresponda à população do Delcroix, 2025 (11,16). Por fim, e mais relevante, a manutenção de proporção fixa de classe funcional ao longo do tempo é inconsistente com a própria sobrevida decrescente aplicada ao modelo: como classe funcional é preditor reconhecido de mortalidade, seria esperado que a composição da coorte sobrevivente se modificasse ao longo do seguimento, refletindo o efeito de sobrevivente, o que não foi incorporado.(47–49) Essa inconsistência pode manter uma proporção artificialmente elevada de pacientes com pior classe funcional, inflando os custos e consumo de recursos no tratamento padrão, que apresenta maior proporção de pacientes em classe funcional IV da OMS.

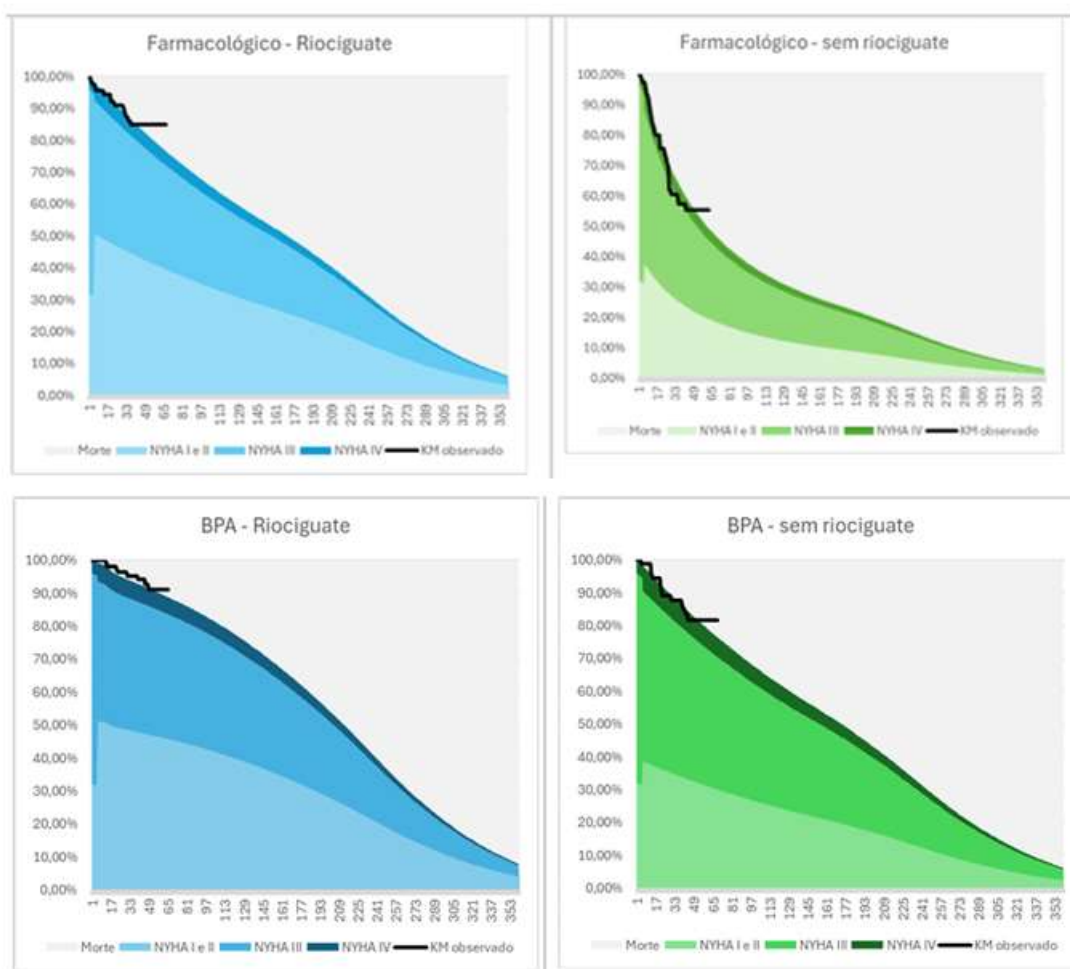


Figura 15 - Curvas de sobrevivência por classe funcional adotadas no modelo

O fato de que essa inconsistência esteja incorporada à fonte de dados que embasa as curvas de sobrevivência do modelo econômico compromete a validade das estimativas de custo-efetividade derivadas. Para fins de uma avaliação econômica submetida à CONITEC, cujas diretrizes metodológicas(23) priorizam ensaios clínicos randomizados como fonte preferencial de estimativas de efetividade, a escolha de um registro observacional sem os devidos ajustes de sensibilidade representa uma limitação estrutural que precisa ser explicitamente considerada na interpretação dos resultados.

Estabilidade permanente da classe funcional após 16 semanas

O modelo econômico estrutura a distribuição dos pacientes por classe funcional a partir de dois momentos distintos: a linha de base, com dados provenientes do estudo CHEST-

1, e a semana 16, ponto de reavaliação após o qual os pacientes são redistribuídos entre as classes funcionais I–II, III e IV segundo as taxas de transição observadas no ensaio.(11) Após essa redistribuição única, o modelo assume que a distribuição por classe funcional permanece estável ao longo de todo o horizonte temporal de 30 anos. Nenhuma transição adicional entre classes funcionais é modelada a partir da 17ª semana.

É importante reconhecer que, em um modelo de sobrevivência particionada, a classe funcional não precisa, tecnicamente, ser um estado do modelo e o demandante não a utiliza como estado markoviano explícito. O que ocorre, porém, é que a distribuição por classe funcional em 16 semanas é utilizada para ponderar os custos anuais de acompanhamento e os valores de utilidade (QALYs) ao longo de todo o horizonte temporal restante. Ao fixar essa distribuição permanentemente no valor observado em 16 semanas, o modelo assume de forma implícita que o benefício obtido pelo riociguate em termos de melhora de classe funcional é preservado integralmente até o óbito, sem atenuação, sem reversão e sem progressão.

Essa é uma escolha de modelagem, não uma imposição estrutural do modelo. Diferentemente da modelagem de sobrevivência, que pode ser extrapolada a partir de curvas ajustadas, a estabilidade permanente da classe funcional é uma premissa assumida pelo demandante e que direciona sistematicamente os resultados em favor do riociguate. O benefício de classe funcional obtido em 16 semanas gera impacto sobre custos e QALYs em cada ciclo mensal subsequente durante 30 anos, sem que qualquer hipótese alternativa (deterioração gradual da classe funcional, retorno à distribuição basal após descontinuação, regressão da melhora ao longo do tempo) tenha sido explorada em análise de sensibilidade. Em uma população com doença crônica e progressiva, a premissa de que a melhora de classe funcional documentada em um ensaio de curta duração (16 semanas) persiste por três décadas sem qualquer atenuação é clinicamente implausível e metodologicamente injustificada. O impacto direcional sugere superestimação dos QALYs e subestimação dos custos diferenciais de acompanhamento ao longo do horizonte temporal.

Taxa de descontinuação do riociguate derivada de série de casos

O modelo econômico utiliza uma taxa de descontinuação do Riociguate de 15% ao ano, descrita na carta apresentada no Anexo A do dossiê do demandante, sobre a experiência do tratamento no Hospital Julia Kubitschek, não representa um estudo publicado com revisão por pares. Esta carta relata uma série de casos, este tipo de estudo se situa no nível mais baixo da hierarquia de evidências para estimativas de parâmetros clínicos, ausentes de grupo de comparação e sujeitas a viés de seleção. Para fins de modelagem econômica, taxas de persistência deveriam ser preferencialmente derivadas de ensaios clínicos randomizados como o próprio CHEST-1 (11) ou seu estudo de extensão CHEST-2 (18) ou, na ausência desses dados, de coortes prospectivas com critérios de inclusão e acompanhamento sistematizados.

Além da natureza do desenho de estudo, a aplicabilidade da taxa de 15% ao contexto da avaliação requer escrutínio. Séries de casos hospitalares podem refletir um perfil de pacientes com maior gravidade ou fragilidade do que a população geral com HPTEC elegível para tratamento medicamentoso, potencialmente superestimando a taxa de descontinuação. Diante desses achados, os pareceristas conduziram análise substituindo a taxa de 15% pela taxa de 3% ao ano observada no estudo de extensão CHEST-2.(18)

Manutenção do benefício após a descontinuação do tratamento

É importante destacar uma limitação estrutural adicional do modelo: a descontinuação do Riociguate afeta exclusivamente o componente de custo, interrompendo o gasto com o medicamento, mas não impactando as curvas de efetividade e utilidade, que assumem que o benefício clínico se mantém integralmente até o final do horizonte temporal de 30 anos, mesmo para os pacientes que abandonaram o tratamento. Esse pressuposto amplifica o efeito da taxa de descontinuação sobre o resultado do modelo: quanto maior a proporção de pacientes que descontinuam, maior a economia de custo simulada sem qualquer penalização correspondente em efetividade, favorecendo artificialmente a RCEI apresentada pelo demandante.

Estimativa de custos a partir de fonte não representativa da população de interesse

Os custos unitários utilizados na AIO (consulta ambulatorial, diária de internação, cateterismo cardíaco) foram derivados de estudo de microcusteio conduzido em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, em classe funcional IV, elegíveis a dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) e candidatos a transplante cardíaco (50), conforme descrito acima. Esse perfil populacional representa gravidade e intensidade de cuidado distintas da população elegível ao tratamento farmacológico da HPTEC, e a intensidade de consumo de recursos hospitalares associada a pacientes pré-transplante em classe IV (tempo de internação, complexidade de monitorização, frequência de intervenções) tende a ser superior à observada na população heterogênea de HPTEC modelada, o que pode inflar os custos unitários relativamente ao gasto real do sistema com esta população específica.

Assimetria nos custos de acompanhamento entre os braços do modelo

O modelo econômico atribui custos de acompanhamento diferentes ao paciente que descontinua o riociguat e ao paciente do braço comparador. Essa diferença decorre da inclusão, provavelmente com maior frequência no braço comparador, dos custos associados ao uso de medicamentos fora do PCDT (1) identificados no estudo de microcusteio apresentado pelo demandante como parte do padrão real de consumo de recursos dessa população, uso este com custos diferentes no braço riociguat após sua descontinuação.

Uma análise de cenário equalizando os custos de acompanhamento pós-descontinuação entre os dois braços resultou em variação do RCEI de R\$ 216.362 para R\$ 239.791/QALY na população total.

Inclusão de medicamentos fora do PCDT na composição de custos

A composição de custos de acompanhamento, tanto na modelagem econômica quanto na AIO, inclui medicamentos não contemplados no PCDT vigente para hipertensão pulmonar (1) (ambrisentana, bosentana, iloprost inalatória e sildenafil), derivados de estudo de microcusteio que capturou o uso real dessas terapias na prática clínica brasileira na ausência de medicamento-alvo específico para HPTEC.

A metodologia de microcusteio para captar custos não refletidos na tabela SUS encontra amparo nas diretrizes vigentes do Ministério da Saúde (23). Ainda assim, dois pontos permanecem relevantes para a análise: a magnitude dos custos unitários desses medicamentos, sendo parte deles de custo elevado, tem peso não desprezível sobre o custo total do braço comparador e, consequentemente, sobre o custo incremental estimado; e a situação regulatória dessas terapias frente à ANVISA para a indicação de HPTEC foi verificada, constatando-se que parte dos medicamentos incluídos no comparador não possui indicação em bula para essa condição (45,46), caracterizando prescrição *off-label stricto sensu*.

Observadas essas limitações, os pareceristas solicitaram esclarecimentos ao demandante, por meio do Ofício nº 124/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS (51), enviado em 24/06/2026, conforme descrito no Apêndice 9.

Apêndice 7 – Análise do impacto orçamentário enviada pelo demandante

População elegível

A população elegível foi estimada a partir da população brasileira adulta usuária do SUS (133.129.831 pessoas, com base no Censo 2022) (52), descontada a população assistida pela saúde suplementar e combinada com a incidência de embolia pulmonar de 1 caso por 1.000 habitantes, taxa de sobrevida de 80%, e incidência de HPTEC entre sobreviventes de 3,2%. (53–55) A partir dessas premissas, estimou-se um total de 3.408 casos de HPTEC no país, dos quais aproximadamente 530 pacientes foram identificados como candidatos ao tratamento medicamentoso com riociguate no quinto ano do horizonte temporal, considerando incremento progressivo no *market share* (de 35% no Ano 1 a 55% no Ano 5).

Custo

Os custos foram obtidos exclusivamente por meio de estudo de microcusteio elaborado pelo próprio demandante, com preço unitário do riociguate de R\$ 137,52 por comprimido de 2,5 mg no cenário de caso base, e variação de R\$ 110,00 a R\$ 150,00 nos

cenários de sensibilidade. A distribuição da população por classe funcional seguiu as proporções do CHEST-1 (11), e os custos anuais por paciente foram aplicados conforme descrito na seção de avaliação econômica.

A análise inicial não adotou cenários de penetração de mercado explícitos (base, moderado e agressivo). Em vez disso, o demandante projetou a população elegível a partir da incidência estimada para cada ano (Tabela 8) e apresentou uma análise de sensibilidade variando o custo do tratamento, sem especificar uma proporção de *market share* para o riociguat dentro do universo de elegíveis.

Tabela 8 – Estimativa da população elegível ao tratamento com riociguat - Demandante

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<i>Market share</i>	35%	40%	45%	50%	55%
Pacientes candidatos ao riociguat	338	386	434	482	530

Resultados

No cenário de caso base, o impacto orçamentário incremental no maior ano foi de R\$ 66.559.919, sendo R\$ 51.742.693 referentes ao subgrupo medicamentoso e R\$ 14.817.226 ao subgrupo com doença residual pós-BPA (Tabela 9). O impacto incremental anual cresceu progressivamente ao longo do horizonte temporal, refletindo o aumento da taxa de diagnóstico.

Tabela 9 – Resultados da análise de impacto orçamentário – Cenário de caso base - Demandante

Componente	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total (R\$)
Subgrupo medicamentoso	32.927.168	37.631.050	42.334.931	47.038.812	51.742.693	211.674.655
Doença residual pós-BPA	9.429.144	10.776.164	12.123.185	13.470.205	14.817.226	60.615.924
AIO total	42.356.312	48.407.214	54.458.116	60.509.017	66.559.919	272.290.578

Fonte: elaboração própria.

A análise de sensibilidade por variação de preço indicou impacto total em cinco anos variando de R\$ 213.170.569 (preço de R\$ 110,00/comprimido) a R\$ 299.100.815 (preço de R\$ 150,00/comprimido), conforme Tabela 10.

Tabela 10 – Análise de sensibilidade por variação de preço do riociguat – Impacto orçamentário total em 5 anos - Demandante

Preço unitário (R\$/comprimido)	AIO 5 anos – medicamentoso (R\$)	AIO 5 anos – BPA (R\$)	AIO total (R\$)
R\$ 110,00	165.715.637	47.454.932	213.170.569
R\$ 120,00	182.415.861	52.237.269	234.653.131
R\$ 130,00	199.116.086	57.019.606	256.135.692
R\$ 140,00	215.816.310	61.801.943	277.618.254
R\$ 150,00	232.516.535	66.584.280	299.100.815

Fonte: elaboração própria.

Foi realizada uma análise de cenários para avaliar o impacto de diferentes taxas de difusão do riociguat sobre os resultados da análise de impacto orçamentário (Tabela 11 e 12). Além do cenário-base, que considerou participação de mercado inicial de 35%, com incrementos anuais de 5 pontos percentuais até atingir 55% no quinto ano, foram avaliados um cenário conservador, com *market share* variando de 10% a 45%, e um cenário agressivo, com variação de 40% a 80% ao longo dos cinco anos. Essa abordagem permitiu explorar a incerteza relacionada à adoção da tecnologia no SUS e estimar o impacto orçamentário em diferentes ritmos potenciais de incorporação e disseminação.

Tabela 11 - Impacto orçamentário demandante – Cenário conservador

Difusão	10%	15%	25%	35%	45%	
Período	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Riociguatate - BPA NYHA I e II	R\$ 1.706.559	R\$ 2.559.838	R\$ 4.266.396	R\$ 5.972.955	R\$ 7.679.514	R\$ 22.185.262
Riociguatate - BPA NYHA III	R\$ 1.562.709	R\$ 2.344.064	R\$ 3.906.773	R\$ 5.469.482	R\$ 7.032.191	R\$ 20.315.218
Riociguatate - BPA NYHA IV	R\$ 215.698	R\$ 323.547	R\$ 539.245	R\$ 754.943	R\$ 970.640	R\$ 2.804.072
Comparador - BPA NYHA I e II	R\$ 202.319	R\$ 303.478	R\$ 505.797	R\$ 708.116	R\$ 910.434	R\$ 2.630.144
Comparador - BPA NYHA III	R\$ 484.278	R\$ 726.417	R\$ 1.210.694	R\$ 1.694.972	R\$ 2.179.250	R\$ 6.295.611
Comparador - BPA NYHA IV	R\$ 104.328	R\$ 156.492	R\$ 260.820	R\$ 365.148	R\$ 469.476	R\$ 1.356.264
AIO doença residual BPA	R\$ 2.694.041	R\$ 4.041.062	R\$ 6.735.103	R\$ 9.429.144	R\$ 12.123.185	R\$ 35.022.534
Riociguatate - farmacológicos NYHA I e II	R\$ 5.959.411	R\$ 8.939.116	R\$ 14.898.527	R\$ 20.857.938	R\$ 26.817.349	R\$ 77.472.342
Riociguatate - farmacológicos NYHA III	R\$ 5.457.079	R\$ 8.185.619	R\$ 13.642.698	R\$ 19.099.778	R\$ 24.556.857	R\$ 70.942.032
Riociguatate - farmacológicos NYHA IV	R\$ 753.231	R\$ 1.129.846	R\$ 1.883.077	R\$ 2.636.307	R\$ 3.389.538	R\$ 9.791.999
Comparador - farmacológicos NYHA I e II	R\$ 706.510	R\$ 1.059.765	R\$ 1.766.275	R\$ 2.472.785	R\$ 3.179.295	R\$ 9.184.630
Comparador - farmacológicos NYHA III	R\$ 1.691.129	R\$ 2.536.693	R\$ 4.227.821	R\$ 5.918.950	R\$ 7.610.079	R\$ 21.984.672
Comparador - farmacológicos NYHA IV	R\$ 364.320	R\$ 546.480	R\$ 910.800	R\$ 1.275.120	R\$ 1.639.440	R\$ 4.736.159
AIO Pacientes farmacológicos	R\$ 9.407.762	R\$ 14.111.644	R\$ 23.519.406	R\$ 32.927.168	R\$ 42.334.931	R\$ 122.300.911
Total	R\$ 12.101.803	R\$ 18.152.705	R\$ 30.254.509	R\$ 42.356.312	R\$ 54.458.116	R\$ 157.323.445

Relatório

Tabela 12 - Impacto orçamentário demandante - Cenário agressivo

Difusão	40%	50%	60%	70%	80%	
Período	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Riociguat - BPA NYHA I e II	R\$ 6.826.234	R\$ 8.532.793	R\$ 10.239.351	R\$ 11.945.910	R\$ 13.652.469	R\$ 51.196.757
Riociguat - BPA NYHA III	R\$ 6.250.836	R\$ 7.813.546	R\$ 9.376.255	R\$ 10.938.964	R\$ 12.501.673	R\$ 46.881.273
Riociguat - BPA NYHA IV	R\$ 862.792	R\$ 1.078.489	R\$ 1.294.187	R\$ 1.509.885	R\$ 1.725.583	R\$ 6.470.936
Comparador - BPA NYHA I e II	R\$ 809.275	R\$ 1.011.594	R\$ 1.213.913	R\$ 1.416.231	R\$ 1.618.550	R\$ 6.069.563
Comparador - BPA NYHA III	R\$ 1.937.111	R\$ 2.421.389	R\$ 2.905.666	R\$ 3.389.944	R\$ 3.874.222	R\$ 14.528.332
Comparador - BPA NYHA IV	R\$ 417.312	R\$ 521.640	R\$ 625.968	R\$ 730.296	R\$ 834.624	R\$ 3.129.840
AIO doença residual BPA	R\$ 10.776.164	R\$ 13.470.205	R\$ 16.164.246	R\$ 18.858.287	R\$ 21.552.328	R\$ 80.821.232
Riociguat - farmacológicos NYHA I e II	R\$ 23.837.644	R\$ 29.797.055	R\$ 35.756.465	R\$ 41.715.876	R\$ 47.675.287	R\$ 178.782.327
Riociguat - farmacológicos NYHA III	R\$ 21.828.318	R\$ 27.285.397	R\$ 32.742.476	R\$ 38.199.556	R\$ 43.656.635	R\$ 163.712.382
Riociguat - farmacológicos NYHA IV	R\$ 3.012.923	R\$ 3.766.153	R\$ 4.519.384	R\$ 5.272.615	R\$ 6.025.845	R\$ 22.596.920
Comparador - farmacológicos NYHA I e II	R\$ 2.826.040	R\$ 3.532.550	R\$ 4.239.060	R\$ 4.945.570	R\$ 5.652.080	R\$ 21.195.300
Comparador - farmacológicos NYHA III	R\$ 6.764.514	R\$ 8.455.643	R\$ 10.146.772	R\$ 11.837.900	R\$ 13.529.029	R\$ 50.733.858
Comparador - farmacológicos NYHA IV	R\$ 1.457.280	R\$ 1.821.600	R\$ 2.185.920	R\$ 2.550.240	R\$ 2.914.560	R\$ 10.929.599
AIO Pacientes farmacológicos	R\$ 37.631.050	R\$ 47.038.812	R\$ 56.446.575	R\$ 65.854.337	R\$ 75.262.099	R\$ 282.232.873
Total	R\$ 48.407.214	R\$ 60.509.017	R\$ 72.610.821	R\$ 84.712.624	R\$ 96.814.428	R\$ 363.054.104

Limitações

Além das limitações relacionadas à estimativa de custos descritas na seção de custo-efetividade, que se mantêm aplicáveis à análise de impacto orçamentário por compartilharem a mesma estrutura de custos do modelo, destacam-se ainda o seguinte ponto específico para esta análise:

Ausência de acúmulo de pacientes prevalentes ao longo do horizonte temporal

A análise de impacto orçamentário estrutura a população elegível a partir da incidência de HPTEC estimada para o primeiro ano, mantendo a coorte estável nos anos subsequentes sem incorporar formalmente o acúmulo de pacientes prevalentes. Essa estabilidade decorre de uma combinação implícita entre taxa de incidência considerada conservadora e a não dedução de óbitos e descontinuações de tratamento da coorte ano a ano, ou seja, o modelo assume que o efeito compensatório entre entrada de novos casos e saída de pacientes (óbito, descontinuação) resulta, por construção, em população estável.

Essa simplificação não substitui uma projeção formal e quantificada do estoque de pacientes prevalentes líquido de saídas a cada ano. A ausência dessa projeção explícita impede verificar se a compensação alegada de fato converge para uma estimativa não enviesada do impacto orçamentário ao longo do horizonte de cinco anos, especialmente nos anos finais, quando o estoque de pacientes em tratamento tende a ser mais sensível a pequenas variações nessas taxas compensatórias não quantificadas.

Apêndice 8 – Parâmetros utilizado pelos pareceristas na análise de impacto orçamentário

Tabela 13 - Parâmetros utilizados no impacto orçamentário pelos pareceristas

Parâmetro	Valor	Fonte
Incidência de TEP	0,1	Barp, 2023 e Kahn, 2022
% sobrevivente após TEP	0,8	Demandante
Incidência HPTEC	0,032	Ende-Verhaar, 2017
Prevalência HPTEC	0,000026	Humbert, 2023
Pacientes cirúrgicos	0,60	Delcroix, 2024
Paciente submetidos a BPA	0,03	Pressuposto – aproximadamente 200 pacientes/ano
Pacientes com doença residual após BPA	0,35	Delcroix, 2024
Paciente em tratamento medicamentoso	0,37	Calculado
Probabilidade de descontinuação	0,05	Chest-2
Mortalidade ano 1	0,20	Dados da curva de sobrevida
Mortalidade ano 2	0,24	Dados da curva de sobrevida
Mortalidade ano 3	0,28	Dados da curva de sobrevida
Mortalidade ano 4	0,28	Dados da curva de sobrevida
Mortalidade ano 5	0,33	Dados da curva de sobrevida

Proporção de pacientes CF I/II - riociguat	0,5152	Calculado - Ghofrani 2013
Proporção de pacientes CF III - riociguat	0,426	Calculado - Ghofrani 2013
Proporção de pacientes CF IV - riociguat	0,0588	Calculado - Ghofrani 2013
Proporção de pacientes CF I /II- tratamento padrão	0,3936	Calculado - Ghofrani 2013
Proporção de pacientes CF III- tratamento padrão	0,5276	Calculado - Ghofrani 2013
Proporção de pacientes CF IV - tratamento padrão	0,0788	Calculado - Ghofrani 2013
Custo anual riociguat	R\$ 150.584,4	Calculado - Preço proposto: R\$ 137,52 por comprimido
Custo tratamento clínico - CF I/II	R\$ 23.940,06	Microcusteio demandante
Custo tratamento clínico - CF III	R\$ 42.749,77	Microcusteio demandante
Custo tratamento clínico - CF IV	R\$ 61.662,16	Microcusteio demandante

Legenda: BPA: Angioplastia pulmonar por balão; CF: Classe funcional da Organização Mundial de Saúde; custo tratamento clínico se aplica a ambos os braços (com e sem riociguat).

Tabela 14 - Estimativa da população por ano elaborada pelos pareceristas

Parâmetro	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Coorte Ano 1	8.690	6.557	4.650	3.097	2.063
Coorte Ano 2	—	4.426	3.340	2.368	1.578
Coorte Ano 3	—	—	4.426	3.340	2.368
Coorte Ano 4	—	—	—	4.426	3.340
Coorte Ano 5	—	—	—	—	4.426
Total Coortes – pacientes com HPTEC	8.690	10.983	12.416	13.231	13.775
Pacientes cirúrgicos - TEAP (0,60)	5.214	6.590	7.449	7.939	8.265
Pacientes submetidos a BPA (0,03)	261	329	372	397	413
Pacientes com doença residual após BPA (0,35)	91	115	130	139	145
Tratamento clínico sem indicação de intervenção (0,37)	3.215	4.064	4.594	4.896	5.097

Apêndice 9 – Solicitação de esclarecimento enviado pelos pareceristas

Esclarecimentos solicitados ao demandante e respostas

Em 24/06/2026, foi enviado o Ofício nº 124/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS solicitando esclarecimentos sobre inconsistências identificadas na demanda.⁽⁵¹⁾ A seguir, sintetizam-se os pontos relevantes e as respostas apresentadas pelo demandante.

Imobilidade da classe funcional no modelo econômico

Questionada sobre a manutenção fixa da distribuição de classe funcional por 30 anos, a Bayer reconheceu que essa premissa não reflete a história natural da doença, mas a defendeu como estratégia conservadora, argumentando que taxas fixas evitariam superestimar a diferença de QALY entre os braços, e citando como precedente a submissão de selezipague ⁽⁵⁶⁾. Esse precedente, contudo, não valida automaticamente a adequação metodológica no presente caso: a aceitação de premissa semelhante em outro dossiê não supre a ausência de dados específicos de HPTEC sobre a matéria, e o argumento de conservadorismo é questionável, já que, na ausência de mortalidade diferenciada por classe funcional no modelo, a direção real do viés introduzido é incerta.

Custos de acompanhamento pós-descontinuação

Questionada sobre o menor custo atribuído a pacientes que descontinuem riociguatate em comparação ao braço padrão, a Bayer atribuiu a diferença ao uso de medicamentos *off-label* identificado no braço comparador pelo estudo de microcusteio, e apresentou análise de sensibilidade equalizando os custos pós-descontinuação entre os braços, com RCEI variando de R\$ 216.362/QALY para R\$ 239.791/QALY na população total, conforme Tabela 15.

Tabela 15 - Razão de custo-efetividade

Terapia	Custos	QALY	AVG	RCEI/QALY	RCEI/AVG
Total					
Terapia de suporte	R\$ 259.575	4,53	7,04	-	-
Riociguat	R\$ 802.266	6,80	10,35	-	-
Incremental	R\$ 542.691	2,26	3,31	R\$ 239.791	R\$ 163.858
Farmacológico					
Terapia de suporte	R\$ 230.247	4,02	6,25	-	-
Riociguat	R\$ 742.517	6,38	9,72	-	-
Incremental	R\$ 512.271	2,36	3,47	R\$ 217.351	R\$ 147.602
BPA					
Terapia de suporte	R\$ 360.619	6,30	9,79	-	-
Riociguat	R\$ 1.008.112	8,24	12,55	-	-
Incremental	R\$ 647.493	1,94	2,77	R\$ 333.696	R\$ 234.152

Fonte: Documento enviado pelo demandante.

Fonte dos custos unitários

Questionada sobre a representatividade dos custos de consulta, internação e cateterismo extraídos de estudo em pacientes com insuficiência cardíaca avançada pré-transplante, a Bayer defendeu a escolha metodológica com base na diretriz de microcusteio vigente(57) e apresentou referências adicionais de custo hospitalar em outras condições(58,59). Essas referências, no entanto, compartilham a mesma limitação de representatividade já apontada, pois trata-se de populações e condições distintas da HPTEC, e o demandante não justificou a opção pelo microcusteio de outra doença em detrimento da atualização dos valores SIGTAP específicos para hipertensão pulmonar (60), já disponíveis e citados no próprio ofício. Complementarmente, consulta direta ao sistema de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para o CID I27.2 (outra hipertensão pulmonar secundária), utilizado pela ausência de código específico para HPTEC, identificou 104 internações em 2025, com custo médio de R\$ 3.360,00 por internação (9), reforçando a disponibilidade de fonte de

custo real e específica do SUS como alternativa mais representativa ao microcusteio de outra condição utilizado pelo demandante.

Medicamentos não previstos no PCDT

Questionada sobre a inclusão de ambrisentana, bosentana, iloprostá inalatória e sildenafil na composição de custos do comparador, a Bayer justificou a escolha pela ausência de medicamento-alvo específico para HPTEC no PCDT vigente (1), que induziria à prescrição *off-label* documentada nos registros clínicos utilizados no microcusteio.

Subestimação da população elegível na AIO

Questionada sobre a ausência de casos prevalentes e de acúmulo de pacientes ao longo da coorte, a Bayer confirmou considerar apenas casos incidentes anuais, justificando essa escolha como compensada por não descontar óbitos (7% em 12 meses, CHEST-2(18)) nem a descontinuação de 15% ao ano da coorte. Essa compensação alegada não é matematicamente equivalente: não acumular sobreviventes de anos anteriores gera subestimativa estrutural relevante da população tratada a partir do segundo ano, enquanto não descontar óbitos/descontinuação de uma coorte anual isolada provavelmente tem efeito de magnitude menor sobre o total.

Ausência de variação do *market share* entre cenários

Questionada sobre a fixação do *market share* em todos os cenários, a Bayer apresentou dois cenários adicionais (conservador e agressivo) em relação ao caso-base, justificando as taxas de difusão pelo número limitado de centros de referência para HPTEC no SUS.

Origem das curvas de sobrevida

Questionada sobre a discrepância morfológica entre as curvas de sobrevida utilizadas no modelo e as publicadas por Delcroix et al.(16), a Bayer atribuiu a diferença percebida a um efeito de escala do eixo Y no gráfico gerado pela ferramenta de extração utilizada, não a erro de extração dos dados.

Enquadramento como condição ultrarrara

A Bayer também argumentou, em resposta relacionada aos custos pós-descontinuação, que a demanda se referiria a uma condição ultrarrara (0,986 caso por 50.000 habitantes, reduzido a 0,084 caso por 50.000 habitantes ao considerar apenas as subpopulações elegíveis). Esse enquadramento decorre de recortes sucessivos sobre a população de interesse e não da classificação nosológica da doença: a hipertensão pulmonar corresponde a um grupo amplo de condições (grupos 1 a 5 da classificação da OMS), do qual a HPTEC (grupo 4) constitui apenas um subgrupo, não se enquadrando a doença, em seu conjunto, nos critérios de condição ultrarrara.