

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Válvula aórtica sem sutura para pacientes idosos com
doença valvar aórtica.**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro - RJ

Fevereiro / 2020

Sumário

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica.....	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	8
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia.....	14
4.1. Descrição.....	14
4.2. Ficha técnica.....	14
5. Análise da evidência.....	17
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	17
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	20
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	26
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	29
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	31
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	35
5.7. Implementação.....	36
5.8. Considerações finais.....	36
6. Referências.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classes de recomendação – padronização internacional	11
Figura 2 – NÍVEIS de evidência – padronização internacional.....	11
Figura 3 – Algoritmo para avaliação da estenose aórtica importante.....	13
Figura 4 – Seleção dos artigos pelo proponente	199
Figura 5 – Avaliação da qualidade dos artigos pelo proponente	20
Figura 6 – Fluxograma da seleção das evidências pelos pareceristas	255
Figura 7 – Metanálise do desfecho mortalidade em 30 dias pelos pareceristas	266
Figura 8 – Metanálise do desfecho AVC pelos pareceristas.....	277
Figura 9 – Metanálise do desfecho necessidade de marcapasso pelos pareceristas.....	277
Figura 10 – Metanálise do desfecho reoperação por sangramento pelos pareceristas.....	277
Figura 11 – Avaliação do risco de viés pelos pareceristas.....	288
Figura 12 – Sumário da avaliação do risco de viés pelos pareceristas.....	288
Figura 13 – Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	30
Figura 14 - População alvo elegível: nº de procedimentos de troca valvar realizados disponível no D-TISS.....	32
Figura 15 - Parâmetros de custo e fontes de dados	32
Figura 16 - Impacto orçamentário total	34
Figura 17 - Impacto orçamentário incremental.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipo de intervenção para estenose aórtica importante.....	10
Tabela 2 – Tipo de intervenção para estenose aórtica importante conforme condição clínica	12
Tabela 3 – Acessórios necessários à utilização da tecnologia.....	15
Tabela 4 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	17
Tabela 5 – Estratégia de busca apresentada pelo proponente	18
Tabela 6 – Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente	23
Tabela 7 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) proposta pelos pareceristas ...	24
Tabela 8 – Estratégias de busca por base de dados proposta pelos pareceristas.....	24

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE [1] – Lista das referências excluídas do proponente

APÊNDICE [2] – Lista das referências excluídas pelos pareceristas

LISTA DE ANEXOS

Anexo [1]: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO [2] – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo [3]: Análise qualidade da evidência pelo GRADE

Anexo [4]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo [5]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da válvula aórtica biológica sem sutura, para troca valvar em pacientes idosos com doença valvar aórtica, visando avaliar sua inclusão de DUT, no rol.

Figura [1] – Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.17FuOLt2fb30s	9739017	Livanova Brasil Comércio e Distribuição de Equipamentos Médico-Hospitalares Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Válvula aórtica biológica sem suturas

Indicação: Doença valvar aórtica com indicação de troca valvar.

Introdução: A doença valvar aórtica compreende a insuficiência (IA) e a estenose aórtica (EA). A maioria dos pacientes com IA crônica evolui de maneira lenta e insidiosa, com morbidade muito baixa durante uma longa fase assintomática. Enquanto alguns pacientes com IA leve não progridem por décadas, outros exibem progressão da lesão regurgitante com o desenvolvimento gradual de IA grave, com subsequente dilatação do ventrículo esquerdo, disfunção sistólica e, eventualmente, insuficiência cardíaca. A EA é uma doença na valva aórtica caracterizada pela obstrução à passagem de fluxo sanguíneo da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) para a aorta. A prevalência de EA aumenta com a idade. A prevalência de EA varia de 0,2% nas idades de 50 a 59 anos, a 1,3% nas idades de 60 a 69 anos, 3,9% nas idades de 70 a 79 anos e 9,8% nas idades de 80 a 89 anos. O tratamento é o procedimento de troca valvar com válvula convencional.

Pergunta: O procedimento de troca valvar com válvula sem sutura em pacientes com estenose aórtica moderada a grave operáveis, com idade acima de 60 anos, é mais eficaz e seguro do que a troca valvar com prótese convencional?

Evidências científicas: A análise da qualidade dos estudos apresentou alto risco de viés, e os resultados podem ter sido afetados em virtude da técnica cirúrgica empregada (mini toracotomia ou toracotomia), expertise do cirurgião e realização de cirurgias cardíacas de forma concomitante. No geral, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa. Não houve diferença significativa em nenhum desfecho importante quando comparada a válvula sem sutura com a convencional: mortalidade em 30 dias (RR 0,79 IC 95% [0,46 para 1,36]), reoperação por sangramento (RR 0,57 IC 95% [0,27 para 1,20]), infarto agudo do miocárdio (IAM) (RR 0,65 IC 95% [0,08 para 5,02]), necessidade de marcapasso (RR 2,67 IC 95% [1,24 para 5,46]) e acidente vascular cerebral (AVC) (RR 1,17 IC 95% [0,32 para 4,28]).

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, com modelo do tipo árvore de decisão, comparando a válvula sem sutura com a troca valvar com válvula convencional e TAVI, resultando em um ICER de cerca de R\$ 27 mil, no entanto, o modelo foi considerado inadequado pelos pareceristas uma vez que inseriu um terceiro comparador que não

consta do rol da ANS (TAVI) e utilizou como desfecho a mortalidade em 30 dias, aplicando uma redução de risco sem respaldo na literatura.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário elaborado pelos pareceristas apresentou os valores de R\$ 22.519.126,00 a R\$ 49.605.270,00 em 1 ano e, R\$ 112.595.630,00 a R\$ 252.526.350,00 em 5 anos. **O menor impacto orçamentário incremental foi de R\$ 5.250.000,00.**

Experiência internacional: o NICE recomenda o uso da tecnologia desde que existam procedimentos padrões para governança clínica, consentimento do paciente e auditoria do procedimento. Já o CADTH concluiu que a válvula sem sutura tem desfechos semelhantes à convencional, preferindo aguardar resultados futuros de coortes e séries de casos em andamento. As demais agências não têm informações sobre a tecnologia em seus sites.

Considerações Finais: A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do procedimento de troca valvar com válvula sem sutura, para o tratamento de doença valvar aórtica, é baseada em séries de casos e estudos observacionais com nível de evidência muito baixo, sem diferença significativa para eficácia em relação à prótese convencional e com risco aumentado de necessidade de marcapasso.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

No Brasil, diferentemente de países mais desenvolvidos, a doença valvar tem como principal etiologia a febre reumática, informação relevante ao extrapolarmos resultados de ensaios clínicos realizados em outros países. Os doentes reumáticos apresentam média etária menor, assim como imunologia e evolução exclusivas dessa doença (TARASOUTCHI et al., 2011).

A valvopatia aórtica tem apresentação bimodal, e nos indivíduos jovens destacam-se a etiologia reumática e a doença congênita bicúspide, enquanto nos idosos prevalece a doença aórtica senil. A etiologia da lesão regurgitante compreende um grande número de causas: dilatação idiopática da aorta, anormalidades congênitas (valva bicúspide), calcificação da valva, doença reumática, endocardite infecciosa, hipertensão arterial sistêmica, degeneração mixomatosa, dissecação da aorta ascendente e síndrome de Marfan. Outras causas menos frequentes incluem as lesões traumáticas, espondilite anquilosante, aortite sífilítica, artrite reumatoide, osteogênese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Reiter, estenose subaórtica e defeito do septo interventricular com prolapso da cúspide aórtica. A insuficiência aórtica (IA) ou regurgitação aórtica é caracterizada pelo refluxo de sangue da aorta para o ventrículo devido ao mau funcionamento das cúspides. Geralmente se desenvolve de maneira lenta e com baixa morbidade na fase assintomática. Alguns pacientes exibem progressão da lesão regurgitante, levando à dilatação e disfunção sistólica do VE. (GAASCH, 2018).

A estenose aórtica (EA) é uma doença na valva aórtica caracterizada pela obstrução à passagem de fluxo sanguíneo da via de saída do ventrículo esquerdo (VE) para a aorta. O grau de obstrução do fluxo de saída do VE determina a gravidade da EA. (GAASCH, 2018).

A EA grave é definida como uma velocidade transvalvar aórtica máxima ≥ 4 m / s com tipicamente uma área valvar aórtica ≤ 1 cm². As principais causas de EA valvular são: válvula congênita anormal, calcificação ou valvopatia reumática. As causas raras incluem doenças metabólicas (por exemplo, doença de Fabry), lúpus eritematoso sistêmico e alcaptonúria. (GAASCH et al., 2018).

A EA geralmente é diagnosticada quando o exame físico sugere EA ou quando a EA é detectada em um exame de ultrassom ou em um ecocardiograma realizados para diagnóstico de outras indicações. Sintomas como dispnéia e diminuição da tolerância ao exercício, tontura, síncope e angina de peito

podem ou não estar presentes em pacientes com EA grave. (OTTO et al., 2018). Como a calcificação da valva aórtica é lenta, estes sintomas surgem após a idade de 60 anos, sendo mais tardios no caso de EA degenerativa. O prognóstico dos pacientes sintomáticos piora significativamente com sobrevida média de 2 anos e aumento do risco de morte súbita. (TARASOUTCHI et al., 2011). A prevalência de EA aumenta com a idade. A prevalência de EA varia de 0,2% nas idades de 50 a 59 anos, a 1,3% nas idades de 60 a 69 anos, 3,9% nas idades de 70 a 79 anos e 9,8% nas idades de 80 a 89 anos.

A taxa de progressão da lesão estenótica e o tempo de início dos sintomas variam significativamente entre os pacientes. Várias séries prospectivas tentaram identificar fatores de risco para progressão em pacientes assintomáticos (com pacientes sintomáticos sendo tratados cirurgicamente). Entre os fatores que podem ser importantes estão: velocidade do jato aórtico e área da válvula, grau de calcificação valvar, idade avançada, sexo masculino, hipercolesterolemia, insuficiência renal, hipercalcemia, fumo, síndrome metabólica e diabetes mellitus. (GAASCH et al., 2018).

Pacientes com EA podem apresentar insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, arritmias e endocardite. A EA grave sintomática está associada a um alto risco de morte súbita. Em pacientes com EA grave, mas sem sintomas relatados, a incidência anual de morte súbita é de aproximadamente 1%. Em adultos com sintomas devido a EA grave, a incidência anual de morte súbita é de 8 a 34%. Pacientes com EA têm um risco aumentado de sangramento, incluindo sangramento gastrointestinal crônico, geralmente causado por angiodisplasia (também conhecida como malformação arteriovenosa) e sangramento nos locais de pele e mucosa. O aumento do risco de sangramento parece ser devido à síndrome de von Willebrand adquirida, que foi descrita em 67 a 92% dos pacientes com EA grave. Relatos de casos isolados descreveram eventos embólicos cerebrais ou sistêmicos devido a embolia de cálcio em pacientes com EA. Esta parece ser uma complicação pouco frequente. (GAASCH et al., 2018).

3.2. Tratamento recomendado

O uso de medicamentos está indicado para o alívio de sintomas em pacientes não cirúrgicos e profilaxia de endocardite infecciosa. No caso de pacientes sintomáticos, o tratamento recomendado é a cirurgia de implante de prótese valvar cardíaca. Trata-se de um procedimento com significativa morbidade. Dentre as complicações relaciona-se: disfunção da prótese, vazamento paravalvular,

formação de trombos, êmbolos arteriais, endocardite infecciosa e complicações relacionadas à anticoagulação. No caso de substituição isolada da valva aórtica, a mortalidade operatória tem uma taxa estimada em 3,2%, e eventos adversos variam de 1,5% para acidente vascular encefálico (AVE) a 10,9% para ventilação mecânica prolongada. (TARASOUTCHI et al., 2011).

No caso de pacientes assintomáticos, recomenda-se a realização de teste de esforço de forma a identificar os de maior risco, e que se beneficiariam da cirurgia evitando morte súbita ou dano irreversível ao miocárdio. (TARASOUTCHI et al., 2011).

Segundo a Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (TARASOUTCHI et al., 2017), o tratamento da EA segue cinco passos:

Passo 1 – diagnóstico da estenose aórtica importante.

Passo 2 – avaliação da etiologia.

Passo 3 – avaliação de sintomas.

Passo 4 – avaliação de complicadores.

Passo 5 – tipo de intervenção (conforme Tabela 1)

TABELA 1 – TIPO DE INTERVENÇÃO PARA ESTENOSE AÓRTICA IMPORTANTE

Tipo	Considerações
Cirurgia de troca valvar aórtica	Primeira escolha para pacientes de baixo risco e risco intermediário (STS) < 8%)
Implante de bioprótese aórtica transcaterter (TAVI)	<ul style="list-style-type: none"> • É necessária decisão do <i>Heart Team</i> institucional • Via transfemoral é a preferencial • Ampliada indicação para pacientes de risco intermediário (STS 4 a 8%) • Alto risco cirúrgico (STS > 8% ou EuroSCORE logístico > 20%) • Primeira escolha em risco cirúrgico proibitivo ou contra-indicações à cirurgia convencional
Valvoplastia aórtica por cateter-balão	<ul style="list-style-type: none"> • “Ponte terapêutica” para procedimentos definitivos (cirurgia/implante de bioprótese aórtica transcaterter) • Paliativo nos casos com contra-indicações definitivas à cirurgia convencional e implante de bioprótese aórtica transcaterter.

STS: escore de risco da Society of Thoracic Surgeons, TAVI: implante de bioprótese aórtica transcaterter (da sigla em inglês, transcatheter aortic valve implantation).

Fonte: adaptado de Tarasoutchi et al 2017.

A Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (TARASOUTCHI et al., 2017) recomenda as intervenções conforme condição clínica, e utiliza a padronização internacional para definir as classes de recomendação (figura 1) e os níveis de evidência (figura 2).

FIGURA 1 – CLASSES DE RECOMENDAÇÃO – PADRONIZAÇÃO INTERNACIONAL

Existem evidências conclusivas que o procedimento é seguro e eficaz	I
Condições em que há informações divergentes, porém maior evidência/opiniões a favor do procedimento	IIa
Condições em que há informações divergentes, sem predomínio de evidências/opiniões a favor do procedimento	IIb
Existem evidências conclusivas que o procedimento não é seguro ou eficaz, podendo ser prejudicial	III

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Valvopatias - SBC

FIGURA 2 – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA – PADRONIZAÇÃO INTERNACIONAL

Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de meta-análise robusta de estudos clínicos randomizados	A
Dados obtidos a partir de um único estudo randomizado, de estudos não randomizados ou de meta-análise menos robusta	B
Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas	C

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Valvopatias - SBC

Na Tabela 2 encontram-se descritas as recomendações de intervenção para estenose aórtica conforme condição clínica.

TABELA 2 – TIPO DE INTERVENÇÃO PARA ESTENOSE AÓRTICA IMPORTANTE CONFORME CONDIÇÃO CLÍNICA

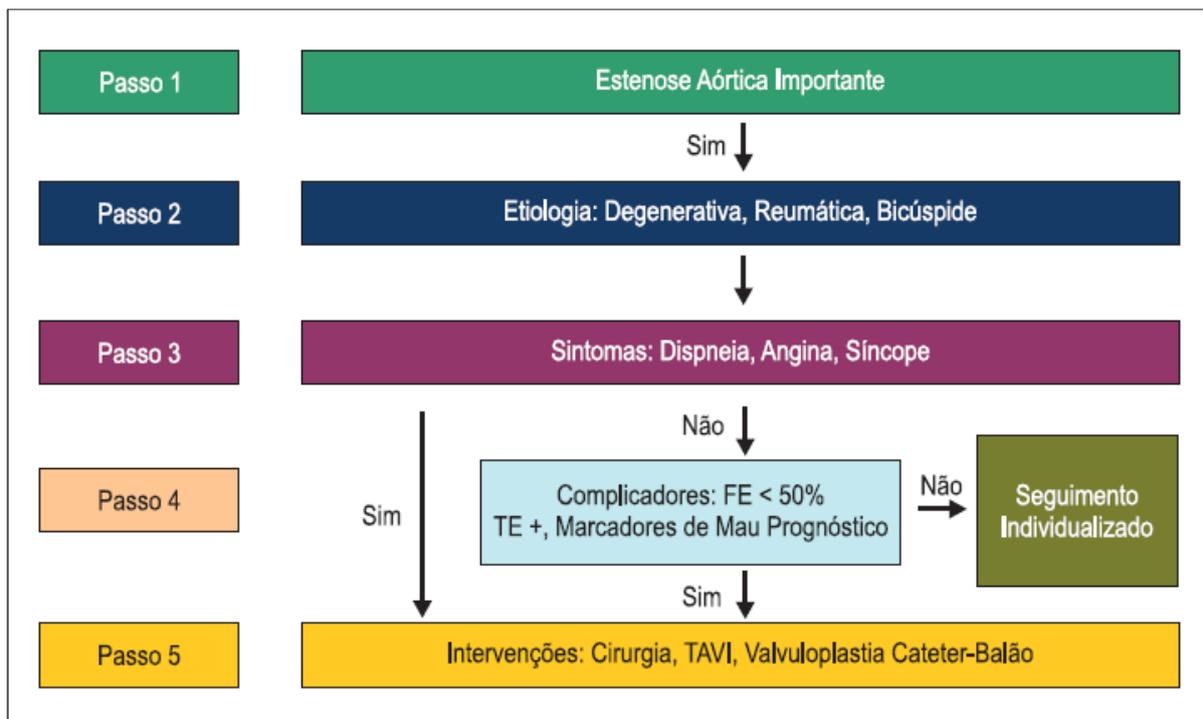
Intervenção	Condição clínica	SBC	AHA	ESC
Tratamento cirúrgico convencional	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas (classe funcional ≥ 2, síncope e angina) com risco cirúrgico baixo ou intermediário 	I A	I A	I B
	<ul style="list-style-type: none"> Assintomático em programação de outra cirurgia cardíaca (revascularização miocárdica, cirurgia de aorta torácica ou outra cirurgia valvar concomitante)* 	I C	I B	I C
	<ul style="list-style-type: none"> Assintomático, com complicadores: Fração de ejeção < 50% 	I B	I B	I C
	Ausência de reserva inotrópica no teste ergométrico e/ou baixa capacidade funcional	Ila	Ila B	I C
	<ul style="list-style-type: none"> Assintomático com valvopatia crítica: Área valvar aórtica < 0,7 cm² Velocidade máxima do jato > 5,0 m/s Gradiente médio ventrículo esquerdo/Ao > 60 mmHg 	Ila C	Ila B	(BNP elevado para idade; PSAP>60 mmHg; velocidade máxima do jato > 5,5 m/s)
	Situações especiais <ul style="list-style-type: none"> Estenose aórtica importante de baixo fluxo/baixo gradiente com fração de ejeção reduzida 			I C
	Com reserva contrátil	Ila B	Ila B	
	Sem reserva contrátil + escore de cálcio valvar elevado	Ila C	-	Ila C
	<ul style="list-style-type: none"> Estenose aórtica importante paradoxal sintomático 	Ila C		-
		Ila C	Ila C	
Implante de TAVI**	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático com expectativa de vida > 1 ano: Com contra-indicações/risco proibitivo à cirurgia convencional Alto risco cirúrgico 	I A	I A	I B
	Risco cirúrgico intermediário	I A	I A	Ila B
		Ila A	Ila B	-
Valvoplastia aórtica por cateter-balão **	<ul style="list-style-type: none"> Sintomático com instabilidade hemodinâmica importante, impossibilidade momentânea de intervenção definitiva (TAVI ou cirurgia convencional) — “ponte terapêutica” 	Ila C	Ila B	Ila B
	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento paliativo em pacientes sintomáticos e com contra-indicações à cirurgia convencional e/ou TAVI. 	Ila B	-	Ila B

*Considerar intervenção em portadores de lesão moderada (Recomendação Ila C); **Pré-requisito obrigatório: avaliação por Heart Team institucional, contemplando risco cirúrgico, grau de fragilidade, condições anatômicas e comorbidades; TAVI: implante de bioprótese aórtica transcatheter (da sigla em inglês: transcatheter aortic valve implantation); Ao: aórtica; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AHA: American Heart Association; ESC: European Society of Cardiology.

Fonte: adaptado de Tarasoutchi et al 2017.

Esta Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (TARASOUTCHI et al., 2017), propõe algoritmos para avaliação de estenose aórtica. Na Figura 3 apresentamos o algoritmo para estenose aórtica importante.

FIGURA 3 – ALGORITMO PARA AVALIAÇÃO DA ESTENOSE AÓRTICA IMPORTANTE



FE = fração de ejeção; TE = teste ergométrico; TAVI = implante de bioprótese aórtica transcaterter (da sigla em inglês *transcatheter aortic valve implantation*).

Fonte: Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (TARASOUTCHI et al., 2017).

O procedimento listado na Terminologia Unificada da Saúde Suplementar – TUSS e contemplado no Rol da ANS em situação vigente é:

Código 30902053 – Troca valvar

A tecnologia proposta, válvula aórtica sem sutura, consiste em prótese que irá substituir a válvula aórtica comprometida no procedimento cirúrgico, em opção às próteses biológica ou mecânica.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A válvula aórtica biológica sem sutura consiste de uma bioprótese de tecido bovino, 100% sem sutura. O proponente descreveu o procedimento da seguinte forma: trata-se de uma válvula utilizada para substituição da válvula aórtica (totalmente retirada através de procedimento cirúrgico minimamente invasivo ou cirurgia de acesso, tradicional) no qual a nova válvula é posicionada no local da anterior, por meio de 3 fios guias que garantem o posicionamento correto da válvula e são totalmente retirados após a liberação e fixação da válvula por meio do calor e expansão. Este tipo de procedimento diminui o tempo gasto com a cirurgia (inclusive o tempo em que o paciente permanece em circulação extracorpórea – utilização de um coração e pulmão artificiais), diminui a complexidade do procedimento em si pois o cirurgião não necessita realizar uma série de suturas (pontos cirúrgicos) para fixar a válvula e finalmente, vale lembrar que ao contrário de procedimentos no qual uma nova válvula é implantada sem a retirada da válvula “doente” anterior, o cirurgião tem a possibilidade de colocar uma válvula com diâmetro mais adequado, resultando em melhores gradientes de pressão, que se traduzem em benefício clínico e melhor qualidade de vida para o paciente.

4.2. Ficha técnica

Tipo: OPME

Produto: Válvula Perceval S

Modelos: PVS21; PVS23; PVS25; PVS27.

Registro na ANVISA: 80483300010

Nome técnico: Válvula cardíaca

Detentor do registro: Livanova Brasil Comercio e Distribuicao de Equipamentos Medico-Hospitalares Ltda. - EPP

Fabricante: Livanova Canadá Corp

Classificação de risco: IV – Máximo risco

Vencimento do registro: 20/07/2025

Indicação proposta pelo proponente: Inclusão de DUT sobre troca valvar, incluindo a troca valvar com válvula sem sutura como alternativa terapêutica para pacientes com enfermidade aórtica.

Os acessórios necessários para utilização da tecnologia estão descritos na tabela 3

TABELA 3 – ACESSÓRIOS NECESSÁRIOS À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

Nome técnico	Produto	Modelo	Registro ANVISA
Instrumental para Válvulas Cardíacas	Smart Clip para Válvula Perceval S	ICV1268	80483309003
Medidor para Válvula Cardíaca	Kit de Medidores para Válvula Perceval S	ICV1219 (1 medidor pequeno (S); 1 medidor médio (M); 1 medidor grande (L); 1 medidor super grande (XL)).	80483300009
Base para colapsador dupla	<i>Dual Collapser base</i>	ICV1232	Sem informação de registro
Bandeja para acessórios	<i>Accessories Tray</i>	ICV1230	Sem informação de registro
Introdutor	Dispositivo Introdutor para Válvula Perceval S	ICV1242*; ICV1243*; ICV1244**; ICV1245**.	80483300012
Cateteres	Cateter de Pós-Dilatação para Válvula Perceval S	ICV1148*; ICV1149*; ICV1170*; ICV1234*; ICV1216**; ICV1217**; ICV1218**; ICV1241**	80483300014
Instrumental para Válvulas Cardíacas	Colapsador Para Válvula Perceval S	ICV 1235; ICV 1236* **	80483300015

Fonte: elaboração própria. *abordagem pelo externo; **abordagem minimamente invasiva

Em 2018, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o Alerta 2612 (Tecnovigilância)
- Livanova Brasil LTDA - Válvula Cardíaca Perceval S – Possibilidade de dobramento do stent devido
ao sobredimensionamento da válvula Perceval.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da válvula aórtica biológica sem sutura, para enfermidade aórtica, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente utilizou o estudo de LLOYD et al (2019) como base para elaboração de sua revisão sistemática, utilizando método semelhante. Destaca ainda, na página 17 do PTC, que a busca neste estudo se restringiu a artigos publicados até 2018(?), e que por este motivo o proponente incluiu artigos publicados entre 01 de janeiro de 2017 a 01 de abril de 2019.

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na tabela 4.

TABELA 4 – PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com estenose aórtica
Intervenção (tecnologia)	SAVR (<i>sutureless aortic valve replacement</i>)
Comparação	TAVI (<i>transcatheter aortic valve implant</i>) e C-AVR (<i>conventional aortic valve replacement</i>)
Desfechos (<i>outcomes</i>)	mortalidade, risco de AVC, IAM, sangramento, vazamento paravalvar, lesão renal aguda e necessidade de marcapasso.
Tipo de estudo	ensaios clínicos controlados randomizados e estudos observacionais comparativos, em especial aqueles que utilizaram escores de propensão para pareamento dos pacientes com menor risco de viés de seleção.

Pergunta: Em ensaios clínicos randomizados e coortes comparativas por meio da técnica de pareamento por escores de propensão (*propensity score matching*), qual dentre as tecnologias disponíveis no mercado (SAVR, TAVI ou C-AVR) é mais efetiva e segura?

O proponente descreveu a seguinte estratégia de busca (tabela 5):

TABELA 5 – ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADA PELO PROPONENTE

População	("aortic valve" or "aortic-valve" and "implantation" or "replacement" or "procedure" or "treatment" and "aortic stenosis") AND
Intervenção e comparador	("sutureless" or "transcatheter" or "transfemoral" or "transapical" or "transsubclavian" or "conventional" or "standard" or "minimally invasive") AND
Tipo de estudo	("randomised" or "propensity" or "trial").

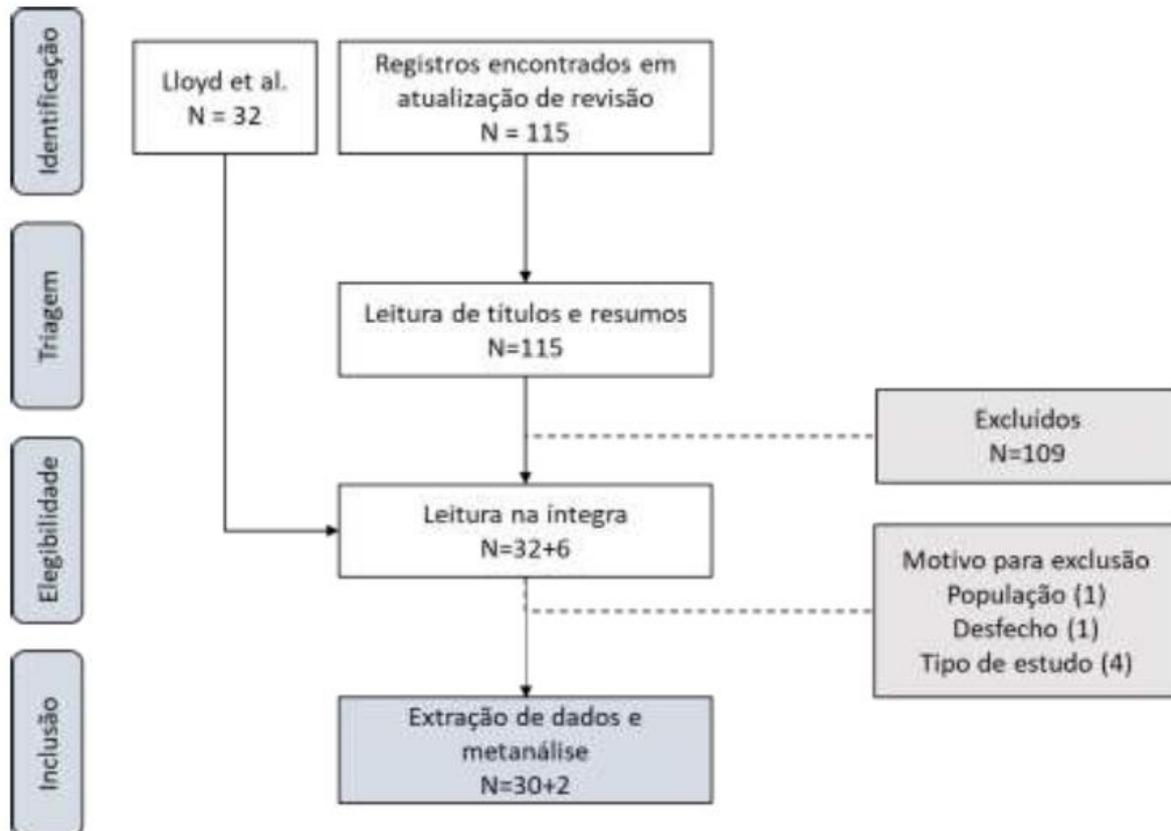
Com base na pergunta PICO estruturada na tabela 4 e por meio de estratégia de busca descrita na tabela 5, nas bases *Medline* (via Pubmed), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CCTR), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *ACP Journal Club* e *Database of Abstracts of Review of Effectiveness* (DARE), o proponente relata que selecionou 32 referências. Na verdade, foram 33, a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos, relatados no estudo de Lloyd et al (2019) descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: estudos de escore de propensão e ensaios clínicos randomizados publicados em inglês, com resultados de pós-operatórios após o procedimento de troca valvar; populações de pacientes consideradas de risco cirúrgico baixo, médio ou alto; se houver vários estudos publicados na mesma população de pacientes, apenas a literatura mais recente foi incluída;
- Critério de exclusão de artigos: uma publicação foi excluída se os autores focassem nos resultados de troca valvar na presença de uma ou mais comorbidades específicas. Todos os relatos de casos, opiniões de especialistas, estudos de braço único e apresentações foram excluídos. Todos os estudos em indivíduos não humanos foram removidos.

Dos 33 artigos incluídos na metanálise em rede, 30 foram provenientes de Lloyd et al. e 3 adicionais fazem parte da atualização da evidência elaborada pelo proponente para submissão ao Rol da ANS.

Na figura 4 encontra-se o processo de seleção dos estudos:

FIGURA 4 – SELEÇÃO DOS ARTIGOS PELO PROPONENTE



A revisão sistemática do proponente compreendeu 25.585 pacientes em 33 estudos, sendo 7 comparações diretas entre TAVI e troca valvar com válvula sem sutura, 7 para troca valvar com válvula sem sutura e válvula com sutura e 21 comparações entre TAVI e troca valvar com válvula com sutura.

O proponente avaliou a qualidade dos estudos (ensaios clínicos controlados e coortes) por meio da adaptação dos principais itens de duas ferramentas: risco de viés da Cochrane Collaboration e Newcastle-Ottawa Scale (figura 5). O proponente alega que essa adaptação foi realizada com o intuito de excluir da avaliação o cegamento do médico e outras incompatibilidades da avaliação de risco de viés relacionados a materiais médicos hospitalares. Relata ainda que a descrição das perdas de pacientes e a análise dos dados foram pontos críticos nos estudos. E destaca que a proporção de estudos com possível viés de análise e perdas somam menos que a metade dos estudos incluídos.

FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ARTIGOS PELO PROPONENTE

Primeiro autor	População	Desfechos	Análise	Follow-up	Perdas	Confundidores
Adams ²⁷	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim
Ailawadi ²⁸	Sim	Sim	Não	Não	NC	Sim
Biancari ²⁹	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Brennan ³⁰	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Borger ³¹	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim
Calle-Valda ³²	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Castrodeza ³³	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Conradi ³⁴	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
D'Onofrio ³⁵	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Dalén ³⁶	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Forcillo ³⁷	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Fusari ³⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Gilmanov ³⁹	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Hannan ⁴⁰	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Holzhey ⁴¹	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Johansson ⁴²	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Kamperidis ⁴³	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Latib ⁴⁴	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Leon ⁴⁵	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim
Miceli ⁴⁶	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Minutello ⁴⁷	Sim	Sim	Não	Não	N/A	Sim
Santarpino ⁴⁸	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Santarpino ⁴⁹	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Muneretto ⁵⁰	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim
Nielsen ⁵¹	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim
Piazza ⁵²	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Reardon ⁵³	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Schymik ⁵⁴	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Smith ⁵⁵	Sim	Sim	NC	Sim	Sim	Sim
Tamburino ⁵⁶	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Thongprayoon ⁵⁷	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Thyregod ⁵⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Zweng ⁵⁹	Sim	Sim	Não	Sim	NC	Sim

População: existe uma definição clara da população do estudo? Desfechos: existe uma definição clara de como os desfechos foram mensurados e se os mesmos foram reportados de forma adequada? Análise dos dados: os parâmetros de resultados foram avaliados de forma independente (sem contato com os resultados)? Follow up: houve tempo suficiente de acompanhamento para se visualizar o desfecho de interesse? Perdas: se não houve perda seletiva de pacientes. Confundidores: se foi considerado confundidores e fatores que influenciam o desfecho principal? N/A, não aplicável. NC, não está claro.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecer técnico científico apresentado pelo proponente (arquivo PDF 9739017_558451_PTC) apresenta algumas não conformidades no preenchimento. Na página 13, item 4. *Detalhes da tecnologia*, os campos: *nome do procedimento em tabela profissional e registro atualizado na ANVISA* foram preenchidos de forma inadequada ou não preenchidos, respectivamente. Na página 15, o termo *descritivo do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)* não foi apresentado. A inclusão do DUT também apresenta descrição

divergente. O campo do formulário na página 8: *A proposta de atualização do Rol, em relação à especificação da indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar inclui: Inclusão de DUT sobre troca valvar, incluindo a troca valvar com válvula sem sutura como alternativa terapêutica para pacientes com enfermidade aórtica.* Na página 15, a *Proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição: Inclusão de troca valvar com válvula sem sutura como opção para tratamento de insuficiência aórtica.*

A pergunta de pesquisa elaborada pelo proponente não contempla a população e não descreve de forma clara quem é a intervenção e seus comparadores. Estas informações só são identificadas na estrutura PICO.

A população está divergente em várias partes do documento: com enfermidade aórtica, com insuficiência aórtica ou com estenose aórtica, com e sem restrição de idade e estratificada ou não por risco da doença. A população descrita na estrutura PICO não está adequada, restrita à EA. TAVI não deve ser um comparador, pois esta tecnologia não está no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

A estratégia de busca não foi apresentada por base de dados, bem como o número de títulos recuperados por base. O proponente relata que recuperou 115 títulos, no entanto ao se aplicar os termos da busca apenas na base Medline com a respectiva restrição de data (01/01/2017 a 01/04/2019) e idioma (inglês), o número de títulos retornados foi de 261, um acréscimo de 126%, vale destacar que não podemos afirmar se dentre os 146 títulos a mais, haveria algum relevante para este parecer. Os revisores acreditam que tenha ocorrido um equívoco na descrição do número total de títulos que foram 33, ao invés dos 32 relatados.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo [1], e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO- falhas na definição de população e comparadores;
- Estratégia de busca – não específica por base e apresentou divergências ao ser reproduzida;
- Critérios de elegibilidade – não foram descritos, os pareceristas subentenderam que foram os do estudo de Lloyd et al (2019);
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA) - foi inadequada, tendo em vista as falhas apontadas na estratégia PICO;

- Avaliação do risco de viés – o proponente fez uma adaptação de 2 ferramentas para eliminar aspectos não aplicáveis à tecnologia, sendo esta uma conduta equivocada. O correto seria aplicar as ferramentas, fazer a avaliação do risco de viés e as considerações em relação aos aspectos não aplicáveis, como o mascaramento;
- Estudos incluídos - dos 33 estudos incluídos, em 15 o risco da doença na população não é descrito; em 03 a população é de risco baixo a moderado; e 01 estudo exclui os de alto risco, isto é mais de 50% dos estudos não atendem a pelo menos um critério de elegibilidade.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foi considerado somente uma coorte retrospectiva que avaliou como desfechos primários: mortalidade por todas as causas em 30 dias e sobrevida em 2 anos. As medidas de desfecho secundário foram: tempo de pinça aórtica, tempo de circulação extracorpórea, regurgitação paravalvular, transfusões de concentrado de hemácias, reoperação por regurgitação paravalvular, reoperação por sangramento, diálise, implante de marcapasso permanente e permanência na unidade de terapia intensiva. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na tabela 6.

TABELA 6 – AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Adams et al. 2014		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Ailawadi et al. 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Biancari et al 2016		Comparador foi o TAVI
Brennan et al. 2016		População de risco baixo a intermediário
Borger et al. 2017		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Calle-Valda et al 2018		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Castrodeza et al. 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Conradi et al. 2012		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
D'Onofrio et al. 2016		Comparador foi o TAVI
Dalén et al. 2016	X	
Forcillo et al. 2016		Pacientes acima de 80 anos
Fusari et al. 2012		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Gilmanov et al. 2014		Não descreve perfil de risco da população
Hannan et al. 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Holzhey et al. 2012		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Johansson et al 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Kamperidis et al. 2016		Comparador foi o TAVI
Latib et al. 2012		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Leon et al. 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Miceli et al. 2016		Comparador foi TAVI
Muneretto et al. 2013		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Minutello et al. 2015		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Santarpino et al 2015		Comparador foi o TAVI
Santarpino et al 2017		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Nielsen et al. 2014		Comparador foi TAVI
Piazza et al. 2017		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Reardon et al. 2015		Comparador foi o TAVI
Schymik et al 2017		Comparador foi o TAVI
Smith et al. 2015		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Tamburino et al 2015		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Thongprayoon et al. 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Thyregod et al. 2015		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)
Zweng et al 2016		Não avaliou a tecnologia (válvula sem sutura)

Além do estudo apresentado pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca com o objetivo de localizar evidências complementares. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO (tabela 7).

TABELA 7 – PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) PROPOSTA PELOS PARECERISTAS

População	Pacientes com doença valvar aórtica e indicação cirúrgica
Intervenção (tecnologia)	Troca valvar com válvula sem sutura - SAVR (sutureless aortic valve replacement)
Comparação	Troca valvar convencional - C-AVR (conventional aortic valve replacement)
Desfechos (outcomes)	Mortalidade, AVC, IAM, reoperação por sangramento e necessidade de marcapasso.
Tipo de estudo	Sem restrição

Pergunta: O procedimento de troca valvar com válvula sem sutura em pacientes com doença valvar aórtica é mais seguro e custo-efetivo do que a troca valvar com prótese convencional?

A busca proposta pelos pareceristas foi realizada em três bases de dados, conforme tabela 8, com última atualização em 05/03/2020.

TABELA 8 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR BASE DE DADOS PROPOSTA PELOS PARECERISTAS

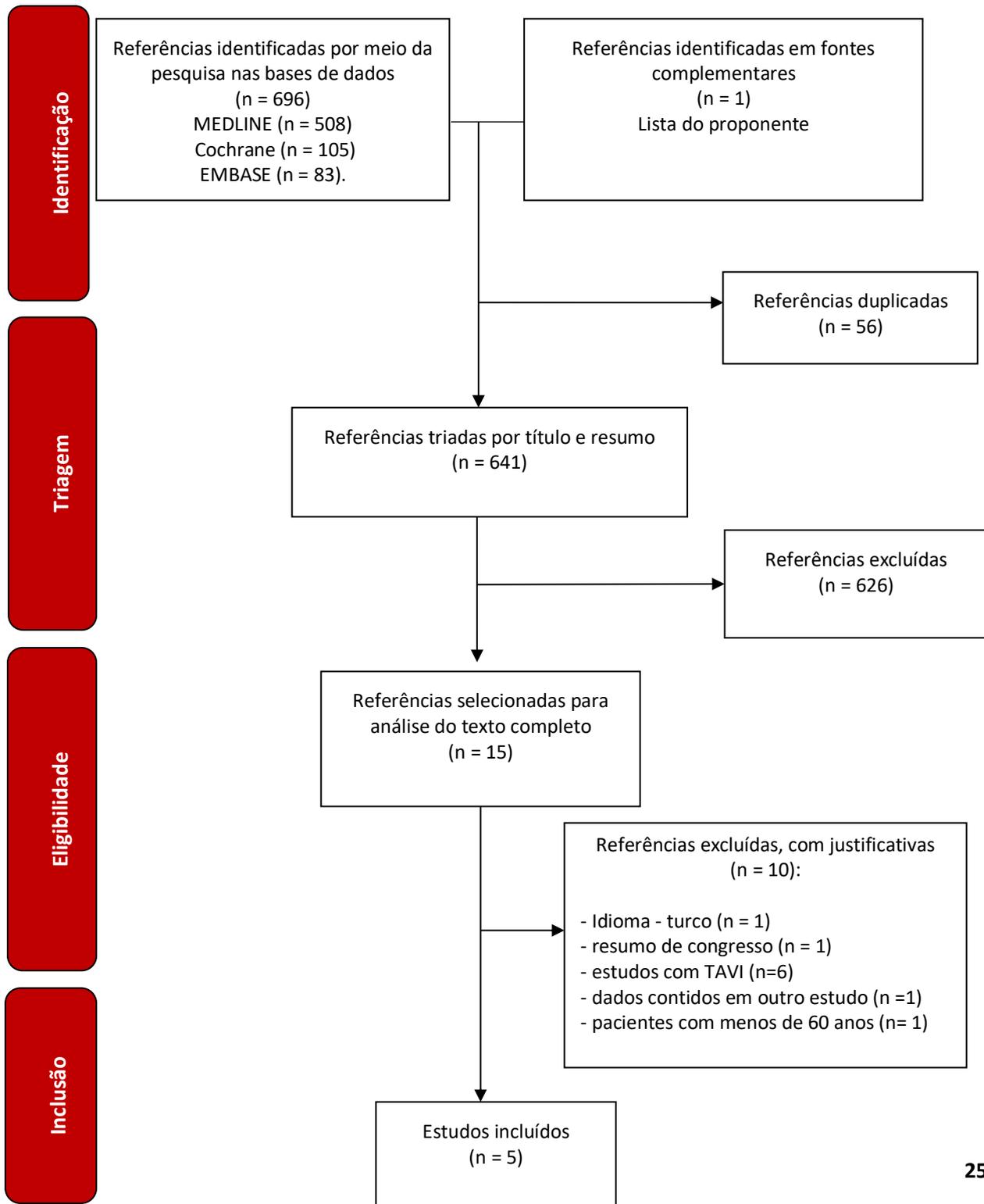
Base de dados	Termos utilizados na busca
Medline	("Cardiac Surgical Procedures"[mh] OR "Aortic Valve"[mh] OR "Heart Valve Diseases"[mh]) AND (sutureless[tiab] OR "3f Enable"[tiab] OR "INTUITY Elite"[tiab] OR "Perceval S"[tiab])
Cochrane Central Register of Controlled Trials	"aortic valve disease" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)
Embase	('aortic stenosis'/exp OR 'aortic stenosis') AND 'sutureless aortic valve replacement' AND 'aortic valve replacement' AND [embase]/lim

Com base nos critérios de inclusão descritos no PICO, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos os seguintes estudos: Dalen et al. 2016, Hanedan et al. 2018,

Lam et al. 2018, Muneretto et al 2015, e Pfeiffer et al. 2017. Vale destacar que o estudo incluído pela relação do proponente foi recuperado na busca pelos pareceristas. A relação de estudos excluídos pelos pareceristas encontra-se no Apêndice 2.

O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 6.

FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS PELOS PARECERISTAS



5.3. Resultados dos estudos incluídos

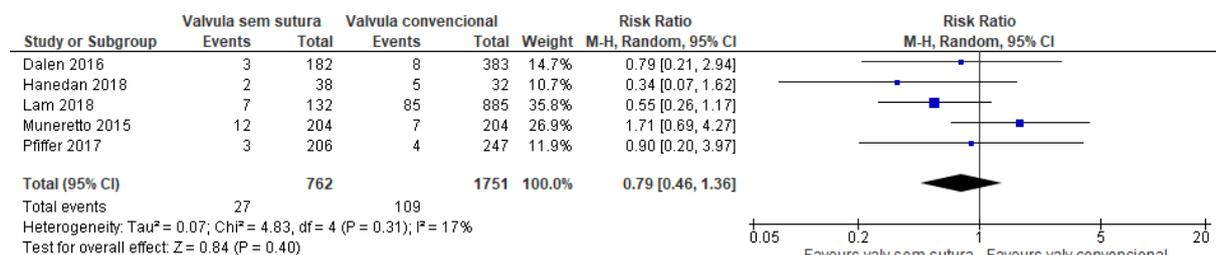
O Anexo [2] descreve as principais características dos 5 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) Autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) Desfechos avaliados; (5) Resultados da intervenção X comparador; (6) Qualidade da evidência (GRADE) ou qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram agrupados em metanálises para os seguintes desfechos: mortalidade em 30 dias (figura 7), AVC (figura 8), necessidade de marcapasso (figura 9) e reoperação por sangramento (figura 10). Para infarto agudo do miocárdio no pós-operatório não foi realizada metanálise por haver apenas um estudo. A qualidade da evidência foi julgada como muito baixa. O RR foi de 0,65 IC 95% (0,08 para 5,02). (LAM et al. 2018).

Apesar da importante heterogeneidade do achado (I^2 71%) e da baixa qualidade da evidência, o único desfecho com significado estatístico foi o risco de necessitar de marcapasso, 2,67 vezes maior com a valva sem sutura (figura 9).

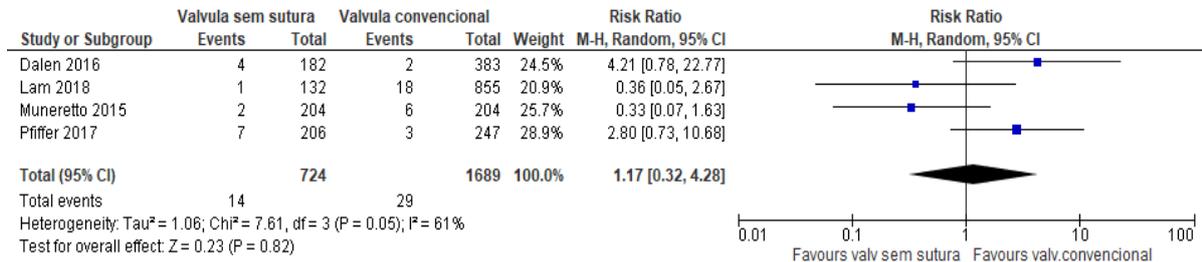
[Mortalidade em 30 dias]: número de óbitos em até 30 dias após o procedimento: RR 0,79 IC 95% (0,46 para 1,36). Qualidade da evidência muito baixa.

FIGURA 7 – METANÁLISE DO DESFECHO MORTALIDADE EM 30 DIAS PELOS PARECERISTAS



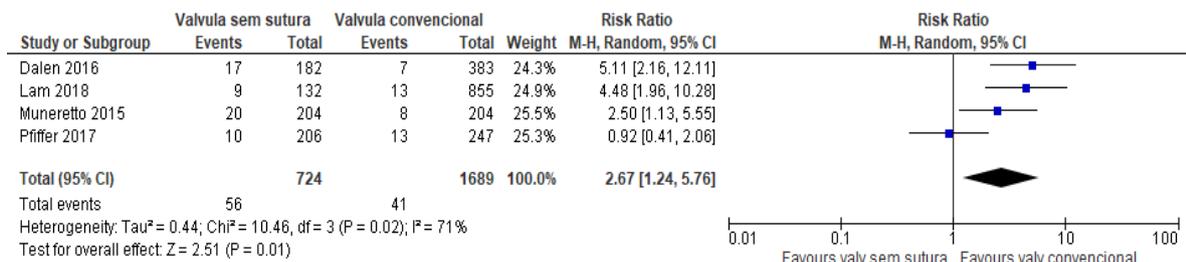
[AVC]: acidente vascular cerebral no pós-operatório, desfecho de segurança: RR 1,17 IC 95% (0,32 para 4,28) Qualidade da evidência muito baixa.

FIGURA 8 – METANÁLISE DO DESFECHO AVC PELOS PARECERISTAS



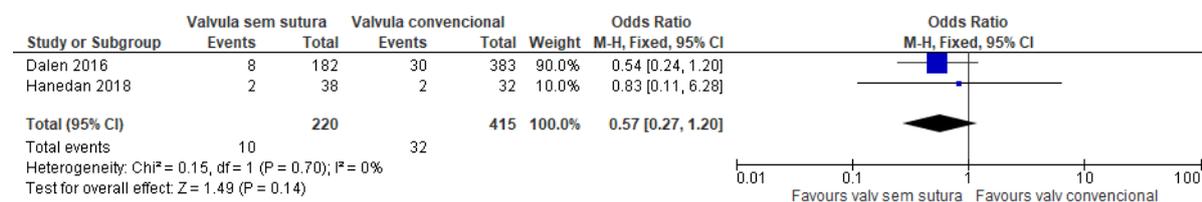
[Necessidade de marcapasso]: implante de marcapasso no pós-operatório, desfecho de segurança, descrito em RR 2,67 IC 95% (1,24 para 5,46) Qualidade da evidência baixa.

FIGURA 9 – METANÁLISE DO DESFECHO NECESSIDADE DE MARCAPASSO PELOS PARECERISTAS



[Reoperação por sangramento]: procedimento por sangramento após a troca valvar, desfecho de segurança, descrito em RR 0,57 IC 95% (0,27 para 1,20) Qualidade da evidência muito baixa.

FIGURA 10 – METANÁLISE DO DESFECHO REOPERAÇÃO POR SANGRAMENTO PELOS PARECERISTAS



A qualidade da evidência dos desfechos foi avaliada pelo GRADE e encontra-se no Anexo 2. No geral, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa. Os estudos foram avaliados com alto risco

de viés pela ferramenta da Cochrane, tendo em vista a ausência de randomização e cegamento que são inerentes aos procedimentos cirúrgicos (figuras 11 e 12).

FIGURA 11 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELOS PARECERISTAS

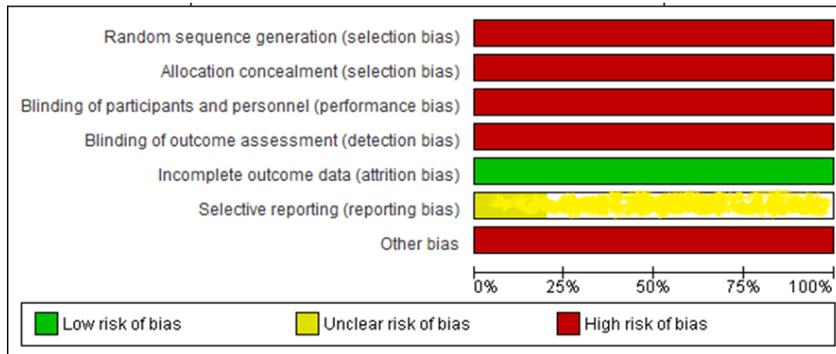
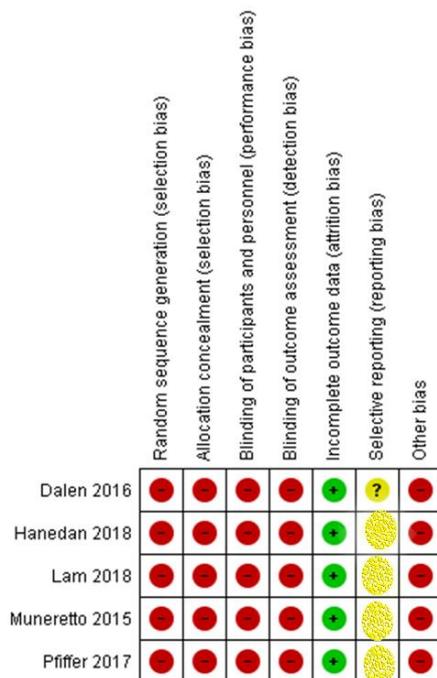


FIGURA 12 – SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS PELOS PARECERISTAS



A despeito dos vieses inerentes ao procedimento cirúrgico vale destacar que dos cinco estudos selecionados, em três (HANEDAN et al 2018, LAM et al 2018 e MUNERETTO et al 2015) o procedimento de troca valvar foi realizado concomitantemente a outra cirurgia cardíaca (revascularização miocárdica), o que pode ter comprometido os resultados dos desfechos de mortalidade, reoperação por sangramento e IAM. Um dos estudos (DALEN et al 2016) utilizou dados

do registro do fabricante (multicêntrico na Europa) para avaliar a tecnologia e utilizou outra coorte (de um único centro) para o comparador, além do que o implante da válvula sem sutura foi realizado por procedimento minimamente invasivo (minitoracotomia), diferente do comparador que foi a cirurgia convencional, o que por si só já favorece a tecnologia. Um estudo (MUNERETTO et al 2015) que pareou os grupos por escore de propensão, homogeneizando as amostras, apresentou melhores resultados no procedimento com válvula convencional para todos os desfechos avaliados (mortalidade 30 dias, necessidade de marcapasso e AVC). E finalmente, num estudo em um único centro (PFEIFFER et al 2017), os autores destacam a expertise da equipe, uma vez que foi a mesma que realizou os procedimentos ao longo dos 8 anos, e a evolução do procedimento para válvula convencional que após 3 anos passou a ser realizada por minitoracotomia como a válvula sem sutura, e cujos desfechos foram similares em ambos os grupos (mortalidade 30 dias, AVC e necessidade de marcapasso).

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo [4] do presente documento.

O proponente realizou uma análise de custo efetividade (ACE) comparando o implante com a válvula sem sutura à cirurgia com válvula convencional e ao TAVI. A medida de efetividade foi sobrevida em 30 dias. O modelo utilizado foi o tipo árvore de decisão. Os custos foram estimados a partir do preço da válvula, acrescidos dos custos com diárias de internação (UTI e enfermaria), complicações e reabilitação. O horizonte temporal foi de 30 dias. A perspectiva do estudo foi da saúde suplementar. Realizada análise de sensibilidade multivariada por 1000 simulações de Monte Carlo.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 27.543,92, conforme figura 13.

FIGURA 13 – RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Troca valvar com válvula sem sutura	0,023	base	R\$ 50.743,95	base	base
Troca valvar com válvula convencional	0,045	0,022	R\$ 50.136,89	R\$ 607,06	R\$ 27.543,92
TAVI	0,044	0,021	R\$ 78.451,07	-R\$ 27.707,12	dominante

Utilizar um terceiro comparador, TAVI, procedimento este não inserido no ROL da ANS e indicado em pacientes de alto risco inoperáveis foi considerado inapropriado pelo parecerista.

A única diferença significativa com a intervenção em relação ao tratamento atual é o aumento no risco de necessitar de marcapasso. Consideramos que o proponente deveria ter realizado um modelo de custo-minimização, dado que todos os desfechos de eficácia foram semelhantes.

A diferença na efetividade do desfecho escolhido, com uma redução de aproximadamente 50% na mortalidade em 30 dias com a nova prótese não possui respaldo na literatura.

Com relação às estimativas de custos, vale destacar algumas observações:

1. custo da reabilitação cardíaca foi estimado em R\$ 220,45. Segundo a CBHPM 2016, 20103727 - Reabilitação cardíaca supervisionada. Programa de 12 semanas. Duas a três sessões por semana (por sessão) – porte 1C = R\$ 59,53 por sessão. Se o horizonte temporal foi de 30 dias e considerando o mínimo de 2 sessões por semana (total = 8 sessões) o valor mínimo seria de R\$ 476,24, não ficando claro para os pareceristas como o proponente chegou ao valor de R\$ 220,45.
2. Com relação a atribuição de valores de diárias de UTI e enfermaria, segundo as normas gerais da CBHPM na página 26, para procedimentos cirúrgicos já está contemplado um tempo de permanência de 10 dias pós-procedimento, o que dispensa o referido custo na opinião dos pareceristas.

3. NORMAS GERAIS

Os portes atribuídos a cada procedimento cirúrgico incluem os cuidados pós-operatórios relacionados com o tempo de permanência do paciente no hospital, até 10 (dez) dias após o ato cirúrgico. Esgotado esse prazo, a valoração do porte passa ser regida conforme critérios estabelecidos para as visitas hospitalares (código 1.01.02.01-9), ou para as consultas em consultório (código 1.01.01.01-2), quando se fizer necessário um acompanhamento ambulatorial.

3. O proponente não justificou o porquê estimar o custo do procedimento com válvula sem sutura com o código do procedimento de Plastia Valvar, uma vez que o procedimento informado no FormSus foi apenas o de Troca valvar para tecnologia e comparador.
4. O custo do procedimento TAVI e da troca valvar são estimados da mesma forma pela CBHPM, porte 13B (R\$ 3.421,92), nº de auxiliares 3 (1º 30% = R\$ 1.026,58; 2º e 3º 20% = R\$ 684,38 cada), e porte anestésico 7 = 10C (R\$ 1.876,68), o que equivale ao valor total de **R\$ 7.693,94**. O proponente apresentou os seguintes valores: TAVI = **R\$ 8.720,51** e Troca valvar = **R\$ 8.256,53**, que os pareceristas não conseguiram encontrar justificativa para as diferenças.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo [5] do presente documento.

No relatório, o proponente descreve como participação de mercado (*Market share*) a estimativa de população (pág. 33 do arquivo PTC). Horizonte temporal e perspectivas estão adequados.

Os custos foram oriundos da ACE, com a aplicação das probabilidades de ocorrência dos eventos. Especialistas em AIO recomendam que os custos utilizados na AIO sejam estimados de forma conservadora, isto é, sem a contribuição das probabilidades de ocorrências de eventos.

Apresentam três cenários alternativos com a tecnologia e os dois comparadores. O proponente concluiu que a incorporação da tecnologia no cenário 1 trará uma economia de R\$ 98 milhões.

Na AIO do proponente, foi considerado o TAVI como cenário comparador. Tecnologia que não possui cobertura no rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS. A fonte de informação da população alvo está adequada (Sistema de Informação de Beneficiários (SIB) da ANS). Porém os dados de prevalência foram retirados de um estudo ecocardiográfico (LINDROOS et al 1993) fazendo uma estimativa conservadora da população alvo. O *market share* não foi explicado como foi estimado.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS.

A população foi estimada a partir do painel dos dados do D-TISS (consulta a dados recebidos do Padrão de Troca de Informações da Saúde Suplementar) , consultando-se o número de procedimentos de troca valvar realizados no período disponível no painel (2015 a 2018) [Figura 14]

Figura [14] – População alvo elegível: nº de procedimentos de troca valvar realizados disponível no D-TISS

Ano	Nº total de procedimentos de troca valvar	Nº de procedimentos de troca valvar na população acima de 60 anos	Referência
2015	800	397	D-TISS/ ANS, DISPONÍVEL EM: http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss
2016	1.148	563	
2017	1538	791	
2018	1343	718	
Total	4.829	2.469	

A partir das informações acima adotou-se o **pressuposto de 700 pacientes acima de 60 anos** para realização do procedimento **por ano de análise** .

Os custos dos procedimentos foram estimados conforme parâmetros e fontes de dados descritos na [Figura 15].

Figura [15] – Parâmetros de custo e fontes de dados

Parâmetro	Válvula convencional	Válvula sem sutura	Referência
Válvula biológica convencional	R\$ 24.000	-	SIMPRO (AIO proponente)
Válvula sem sutura (Percival)	-	R\$ 30.000,00	SIMPRO (AIO proponente)
20103727- Reabilitação cardíaca (8 sessões)	R\$ 476,24	R\$ 476,24	CBHPM 2016
3.09.02.05-3 Troca Valvar	R\$ 7.693,94	R\$ 7.693,94	CBHPM 2016
TOTAL	R\$ 32.170,18	R\$ 38.170,18	

Foram propostos 4 cenários alternativos ao cenário de referência. O *Market share* foi estimado a partir de pressupostos adotados pelos pareceristas:

Cenário de referência: constituído apenas pelo procedimento de troca valvar com válvula convencional, sendo o Market share de 100% válvula convencional ao longo dos 5 anos.

Cenário alternativo 1 (Troca valvar conv.+ valv. sem sutura): levando-se em consideração a necessidade de treinamento do cirurgião para realização do procedimento, estimou-se a inserção gradual da válvula sem sutura, 2020 = 15%, 2021 = 20%, 2022 = 25%, 2023 = 30% e 2024= 35%.

Cenário alternativo 2 (Troca valvar com valv. sem sutura): 100% válvula sem sutura em todos os 5 anos.

Cenário alternativo 3 (Sem sutura + Convencional preço cheio): Market share igual ao cenário alternativo (2020 = 15%, 2021 = 20%, 2022 = 25%, 2023 = 30% e 2024= 35%.) com os seguintes custos das válvulas oriundos da planilha de AIO do proponente: sem sutura = R\$ 45.000,00 (total = R\$ 53.170,18); e convencional = R\$ 28.000,00 (total = R\$ 36.170,18).

Cenário alternativo 4 (Alternativo 1 com população total): inserção gradual da válvula sem sutura, 2020 = 15%, 2021 = 20%, 2022 = 25%, 2023 = 30% e 2024= 35%; para uma população de 1500 pacientes por ano.

Os resultados encontram-se nas Figuras [16] e [17].

Figura [16] – Impacto orçamentário total

Período	Cenário de Referência (Troca valvar – válvula convencional)	Cenário alternativo 1 (troca valvar valv. sem sutura+ convencional)	Cenário alternativo 2 (troca valvar 100% valv. sem sutura+)	Cenário alternativo 3 (sem sutura + valv convencional preço cheio)	Cenário alternativo 4 (Alternativo 1 com população total – n = 1.500)
2020	R\$ 22.519.126,00	R\$ 23.149.126,00	R\$ 26.719.126,00	R\$ 27.104.126,00	R\$ 49.605.270,00
2021	R\$ 22.519.126,00	R\$ 23.359.126,00	R\$ 26.719.126,00	R\$ 27.699.126,00	R\$ 50.055.270,00
2022	R\$ 22.519.126,00	R\$ 23.569.126,00	R\$ 26.719.126,00	R\$ 28.294.126,00	R\$50.505.270,00
2023	R\$ 22.519.126,00	R\$ 23.779.126,00	R\$ 26.719.126,00	R\$ 28.889.126,00	R\$ 50.955.270,00
2024	R\$ 22.519.126,00	R\$ 23.989.126,00	R\$ 26.719.126,00	R\$ 29.484.126,00	R\$ 51.405.270,00
Total	R\$ 112.595.630,00	R\$ 117.845.630,00	R\$ 133.595.630,00	R\$ 141.470.630,00	R\$ 252.526.350,00

Figura [17] – Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário alternativo 1 - Referência	Cenário 2 - Referência	Cenário 3 - Referência	Cenário 4 - Referência
2020	R\$ 630.000,00	R\$ 4.200.000,00	R\$ 4.585.000,00	R\$ 27.086.144,00
2021	R\$ 840.000,00	R\$ 4.200.000,00	R\$ 5.180.000,00	R\$ 27.536.144,00
2022	R\$ 1.050.000,00	R\$ 4.200.000,00	R\$ 5.775.000,00	R\$ 27.986.144,00
2023	R\$ 1.260.000,00	R\$ 4.200.000,00	R\$ 6.370.000,00	R\$ 28.436.144,00
2024	R\$ 1.470.000,00	R\$ 4.200.000,00	R\$ 6.965.000,00	R\$ 28.886.144,00
Total	R\$ 5.250.000,00	R\$ 21.000.000,00	R\$ 28.875.000,00	R\$ 139.930.720,00

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

National Institute for Health and Care Excellence – NICE / Inglaterra
(<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg624>)

Resumo das recomendações:

As evidências atuais sobre a segurança e eficácia da substituição da válvula aórtica sem suturas por estenose aórtica são adequadas para apoiar o uso deste procedimento, desde que existam procedimentos padrões para governança clínica, consentimento do paciente e auditoria do procedimento.

1. A seleção do paciente deve ser feita por uma equipe multidisciplinar, incluindo cardiologistas e cirurgiões cardíacos.
2. O treinamento específico é importante para este procedimento e os cirurgiões devem realizar seus procedimentos iniciais com um mentor experiente.
3. Os clínicos devem inserir detalhes sobre todos os pacientes com substituição da válvula aórtica sem suturas por estenose aórtica no banco de dados do Instituto Nacional de Pesquisa de Resultados Cardiovasculares do Reino Unido.

Canadian Agency for Drugs and Technologies for Health – CADTH / Canadá
(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0029_SuturelessAorticValves_e.pdf)

O CADTH avaliou a tecnologia em 2015 e fez as seguintes observações:

O uso de abordagens de acesso mínimo na troca valvar com válvula sem sutura aumenta a dificuldade técnica, levando a tempos mais longos de circulação extracorpórea (CEC) e *cross-clamp*, compensando potencialmente uma das principais vantagens sobre a troca valvar tradicional.

Além disso, a escolha do tamanho correto da válvula para cada paciente é um desafio contínuo que pode afetar as taxas de distúrbios da condução cardíaca e vazamento, migração e distorção paravalvar experimentados após a troca valvar com válvula sem sutura.

Não está claro quais pacientes são os melhores candidatos para válvula sem sutura, ou se um tipo de válvula é superior a outro em certos pacientes. Devido à similaridade geral entre a válvula sem sutura e a convencional, no método e nos resultados dos pacientes, continua o debate sobre se o menor

tempo de procedimento da válvula sem sutura confere um benefício. Nenhum estudo randomizado controlado do SU-AVR foi realizado, mas existem vários estudos em série de casos em andamento que serão concluídos em cinco anos que poderão contribuir para uma melhor avaliação da tecnologia.

As demais agências não apresentam informações sobre a tecnologia.

5.7. Implementação

Para implementação do procedimento utilizando a válvula sem sutura são necessários os acessórios descritos na tabela 3, alguns específicos da Válvula Perceval e que não estão incluídos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Outro fator é a capacitação de recursos humanos para a escolha do tamanho correto da válvula, dado crítico para o sucesso do procedimento.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do procedimento de troca valvar com válvula sem sutura é baseada em séries e relatos de casos e estudos observacionais, bem como um ensaio clínico não randomizado, com nível de evidência muito baixo e grau de recomendação fraco contrário à incorporação da tecnologia.

6. REFERÊNCIAS

DALÉN M, Biancari F, Rubino AS, et al. **Aortic valve replacement through full sternotomy with a stented bioprosthesis versus minimally invasive sternotomy with a sutureless bioprosthesis.** *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(1):220-227. doi:10.1093/ejcts/ezv014

GAASCH W. H. **Natural history and management of chronic aortic regurgitation in adults.** Up To Date dez.2018. disponível em: https://www.uptodate.com/contents/natural-history-and-management-of-chronic-aortic-regurgitation-in-adults?topicRef=8166&source=see_link . Acesso em: 20 de junho de 2020.

GAASCH W. H. **Natural history, epidemiology, and prognosis of aortic stenosis.** Up To Date, jan.2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/natural-history-epidemiology-and-prognosis-of-aortic-stenosis?search=estenose%20aortica&topicRef=8164&source=see_link . Acesso em: 20 de fevereiro de 2020.

HANEDAN M. O. et al. **Sutureless versus Conventional Aortic Valve Replacement: Outcomes in 70 High-Risk Patients Undergoing Concomitant Cardiac Procedures.** *Texas Heart Institute Journal* 2018, Vol. 45, No. 1: 11-16.

LAM KY, Akca F, Verberkmoes NJ, van Dijk C, Claessens A, Soliman Hamad MA et al. **Conduction disorders and impact on survival after sutureless aortic valve replacement compared to conventional stented bioprostheses.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; doi:10.1093/ejcts/ezy417.

LINDROOS M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. **Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.** *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21 (5): 1220-5.

LLOYD D. et al. **Transcatheter, sutureless and conventional aortic-valve replacement: a network meta-analysis of 16,432 patients.** *J Thorac Dis.* 2019;11(1):188-199. doi:10.21037/jtd.2018.12.27

MUNERETTO C et al. **A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in “real-world” patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015:1-10. Article in press.

OTTO C. M. **Clinical manifestations and diagnosis of aortic stenosis in adults.** UP To Date, jul.2018. disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-aortic-stenosis-in-adults?search=aortic%20stenosis&topicRef=8165&source=see_link . Acesso em: 20 de fevereiro de 2020.

PFEIFFER S, Dell’Aquila AM, Vogt F, Kalisnik JM, Sirch J, Fischlein T, et al. **Efficacy of sutureless aortic valves in minimally invasive cardiac surgery: an evolution of the surgical technique.** *J Cardiovasc Surg* 2017;58:731-8. DOI: 10.23736/S0021-9509.16.09503-3

TARASOUTCHI F. et al. **Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011.** *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67

TARASOUTCHI F. et al. **Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes.** *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(6Supl.2):1-34

APÊNDICE [1] – Lista das referências excluídas do proponente

ADAMS DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. **Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis.** *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590

AILAWADI G, LaPar DJ, Speir AM, et al. **Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement.** *Ann Thorac Surg.* 2015;101(1):154-161. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.05.120

BIANCARI F, Barbanti M, Santarpino G, et al. **Immediate outcome after sutureless versus transcatheter aortic valve replacement.** *Heart Vessels.* 2016;31(3):427-433. doi:10.1007/s00380-014-0623-3

BRENNAN JM, Thomas L, Cohen DJ, et al. **Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement.** *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):439-450. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.060

BORGER MA, Moustafine V, Conradi L, et al. **A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement.** *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):17-25. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.022

CALLE-VALDA CM, Aguilar R, Benedicto A, et al. **Outcomes of Aortic Valve Replacement According to Surgical Approach in Intermediate and Low Risk Patients: A Propensity Score Analysis.** *Hear Lung Circ.* 2018;27(7):885-892. doi:10.1016/j.hlc.2017.08.010

CASTRODEZA J, Amat-Santos IJ, Blanco M, et al. **Propensity score matched comparison of transcatheter aortic valve implantation versus conventional surgery in intermediate and low risk aortic stenosis patients: A hint of real-world.** *Cardiol J.* 2016;23(5):541-551. doi:10.5603/CJ.a2016.0051

CONRADI L, Seiffert M, Treede H, et al. **Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A propensity score analysis in patients at high surgical risk.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):64-71. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.047

D'ONOFRIO A, Salizzoni S, Rubino AS, et al. **The rise of new technologies for aortic valve stenosis: A comparison of sutureless and transcatheter aortic valve implantation.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(1):99-109.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.11.041

FORCILLO J, Bouchard D, Nguyen A, et al. **Perioperative outcomes with sutureless versus stented biological aortic valves in elderly persons.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1629-1636. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.056

FUSARI M, Bona V, Muratori M, et al. **Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement.** *J Cardiovasc Med.* 2012;13(4):229-241. doi:10.2459/jcm.0b013e3283515c0f

GILMANOV D, Miceli A, Ferrarini M, et al. **Aortic valve replacement through right anterior minithoracotomy: can sutureless technology improve clinical outcomes?** *Ann Thorac Surg.* 2014;98(5):1585-1592. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.05.092

HANNAN EL, Samadashvili Z, Stamato NJ, et al. **Utilization and 1-Year Mortality for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Surgical Aortic Valve Replacement in New York Patients With Aortic Stenosis: 2011 to 2012.** *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(6):578-585. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.022

HOLZHEY DM, Shi W, Rastan A, Borger MA, Hänsig M, Mohr FW. **Transapical versus conventional aortic valve replacement - A propensity-matched comparison.** *Heart Surg Forum.* 2012;15(1):1-2. doi:10.1532/HSF98.20111084

JOHANSSON M, Nozohoor S, Bjursten H, et al. **Late survival and heart failure after transcatheter aortic valve implantation.** *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(4):318- 325. doi:10.1177/0218492316637712

KAMPERIDIS V, Van Rosendael PJ, De Weger A, et al. **Surgical sutureless and transcatheter aortic valves: Hemodynamic performance and clinical outcomes in propensity score-matched high-risk populations with severe aortic stenosis.** *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):670-677. doi:10.1016/j.jcin.2014.10.029

LATIB A, Maisano F, Bertoldi L, et al. **Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: A propensity score-matched case-control study.** *Am Heart J.* 2012;164(6):910-917. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.005

LEON MB, Smith CR, Mack MJ, et al. **Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.** *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616

MICELI A, Gilmanov D, Murzi M, et al. **Minimally invasive aortic valve replacement with a sutureless valve through a right anterior mini-thoracotomy versus transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients.** *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2016;49(3):960-965. doi:10.1093/ejcts/ezv210

MINUTELLO RM, Wong SC, Swaminathan R V., et al. **Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model.** *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1443-1447. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.026

SANTARPINO G, Pfeiffer S, Jessl J, et al. **Clinical Outcome and Cost Analysis of Sutureless Versus Transcatheter Aortic Valve Implantation with Propensity Score Matching Analysis.** *Am J Cardiol.* 2015;116(11):1737-1743. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.043

SANTARPINO G, Vogt F, Pfeiffer S, et al. **Sutureless versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implant: A Propensity Score Matching Study.** *J Heart Valve Dis.* 2017;26(3):255-261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29092108>.

MUNERETTO C, Alfieri O, Cesana BM, et al. **A comparison of conventional surgery, transcatheter aortic valve replacement, and sutureless valves in “real-world” patients with aortic stenosis and intermediate- to high-risk profile Read at the 95th Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery, Seattle, Washington, April 25-29, 2015.** *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(6):1570-1579. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.052

NIELSEN HHM, Kaj ;, Klaaborg E, et al. **A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial.** *EuroIntervention.* 2012;8:383- 389. doi:10.4244

PIAZZA N, Kalesan B, Van Mieghem N, et al. **A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients.** *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(5):443-451. doi:10.1016/j.jcin.2013.01.136

REARDON MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. **Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients.** *N Engl J Med.* 2017;376(14):1321-1331. doi:10.1056/NEJMoa1700456

SCHYMIK G, Heimeshoff M, Bramlage P, et al. **A comparison of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in 1,141 patients with severe symptomatic aortic stenosis and less than high risk.** *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(4):738-744. doi:10.1002/ccd.25866

SMITH CR, Leon MB, Mack MJ, et al. **Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients.** *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510

TAMBURINO C, Barbanti M, D'Errigo P, et al. **1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement.** *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):804-812. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.013

TARASOUTCHI F, Montera MW, Grinberg M, et al. **Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011.** *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67

THONGPRAYOON C, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. **AKI after Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement.** *J Am Soc Nephrol.* 2015;27(6):1854-1860. doi:10.1681/asn.2015050577

THYREGOD HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. **Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial.** *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-2194. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.014

ZWENG I, Shi WY, Palmer S, et al. **Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-risk Patients: A propensity-score matched analysis.** *Heart Lung Circ.* 2016;25(7):661-667. doi:10.1016/j.hlc.2016.01.005

APÊNDICE [2] – Lista das referências excluídas pelos pareceristas

D'ONÓFRIO A et al. **Sutureless aortic valve replacement as an alternative treatment for patients belonging to the “gray zone” between transcatheter aortic valve implantation and conventional surgery: A propensity-matched, multicenter analysis.** The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery , 2012. Volume 144, Number 5: 1010-1018.

D'ONÓFRIO A et al. **Conventional surgery, sutureless valves, and transapical aortic valve replacement: What is the best option for patients with aortic valve stenosis? A multicenter, propensity-matched analysis.** The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2013 c Volume 146, Number 5: 1065-1071.

HURLEY ET et al. **A Meta-Analysis Examining Differences in Short-Term Outcomes Between Sutureless and Conventional Aortic Valve Prostheses.** Innovations 2015;10:375-382.

MAKHDOUM A et al. **Outcomes sutureless aortic valve replacement versus conventional aortic valve replacement and transcatheter aortic valve Replacement: a systematic review and meta-analysis.** Congress of Cardiology. Can. J. Cardiol. Volume 35. Issue 10: 591-592.

MECO M et al. **Sutureless Perceval Aortic Valve Versus Conventional Stented Bioprostheses: Meta-Analysis of Postoperative and Midterm Results in Isolated Aortic Valve Replacement.** J Am Heart Assoc. 2018;7:e006091. DOI: 10.1161/JAHA.117.006091

MUJTABA SS et al. **Aortic Valve Replacement with a Conventional Stented Bioprosthesis versus Sutureless Bioprosthesis: a Study of 763 Patients.** Braz J Cardiovasc Surg 2018;33(2):122-8

MUNERETTO C et al. **Treating the patients in the ‘grey-zone’ with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement.** Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 20 (2015) 90–95

QURESHI SH, Boulemden A, Szafraneck A, Vohra H. **Meta-analysis of sutureless technology versus standard aortic valve replacement and transcatheter aortic valve replacement.** Eur J Cardiothorac Surg 2018;53:463–71.

SOHN SH et al. **Rapid deployment or sutureless versus conventional bioprosthetic aortic valve replacement: A meta-analysis.** J Thorac Cardiovasc Surg 2018;155:2402-12.

Anexo [1]: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Válvula aórtica biológica sem suturas

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				9
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				27
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				27
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				33
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				33
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				planilha AE
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				33
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				33

Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X					33
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).					X	
População-alvo								
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.		X				
Definição de subgrupos								
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		X				
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.		X				
Custos								
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X					7,8
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X					7,8
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X					8
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X				
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).					X	

Impacto orçamentário estimado e discussão						
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		X		
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X			34,35
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X			35
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X	35
Outros						
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X			2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X			39

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
11	Não	Pelo cálculo apresentado na planilha presume-se que o método foi o epidemiológico.
12	Não	Não foram definidos subgrupos
17	Não	Autores não relataram esta informação.
19	Não	Não descrito. Pela planilha de AE presume-se que utilizaram o método estático
22	Parcial	Autores apresentam considerações, sem apresentar limitações da análise.

ANEXO [2] – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE)
Dalen et al. 2016 Análise de 2 Coortes (serie consecutiva de pacientes) Intervenção em 6 países da Europa e comparador em hospital da Suécia	Pacientes estenose aórtica grave, com média de idade de 77 (+/- 5) anos Duração: intervenção cerca de 7 anos e comparador cerca de 5 anos	Minitoracotomia com válvula sem sutura Perceval (n = 182) X Cirurgia convencional (eternotomia) com bioprótese Carpentier (n = 383)	Mortalidade em 30 dias AVC Necessidade de marcapasso Reoperação por sangramento	Válvula sem sutura: 1,6% (3) p = 1 Carpentier: 2,1% (8) Válvula sem sutura: 2,2% (4) p = 0,088 Carpentier: 0,5% (2) Válvula sem sutura: 9.3% (17) Carpentier: 1,8% (7) p> 0,001 Válvula sem sutura: 4,4% (8) Carpentier: 7,8% (30) p= 0,152	Muito baixa Muito baixa Baixa Muito baixa
Limitações: coortes independentes. A da tecnologia trata-se do registro internacional do fabricante. Provável viés de publicação e seleção. O procedimento de implante das válvulas não são os mesmos, com aparente favorecimento para implante da válvula sem sutura.					
Hanedan et al. 2018 Estudo retrospectivo não randomizado Turquia	Pacientes com estenose aórtica grave, cerca de 70 anos, classe funcional NYHA II ou pior, com outra cirurgia cardíaca concomitante a troca valvar Duração: cerca de 7 anos	Válvula sem sutura (n=38) X Válvula mecânica ou biológica (n= 32)	Mortalidade em 30 dias Reoperação por sangramento	Válvula sem sutura: 5,3% (2) Válvula convencional: 15,6% (5) Válvula sem sutura: 5,3% (2) Válvula convencional: 6,3% (2)	Muito baixa
Limitações: procedimento realizado com outros procedimentos concomitantes. Dados de um único centro. Tamanho da amostra .Provável viés de seleção.					

ANEXO [2] (continuação) – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE)
Lam et al. 2018 Revisão sistemática com metanálise, Holanda.	Pacientes com estenose aórtica grave, acima de 70 anos, com ou sem procedimento de revascularização concomitante. Duração: 7 anos	válvula sem sutura Perceval (n = 132) X bioprótese Carpentier ou Trifecta (n = 855)	Mortalidade em 30 dias AVC Necessidade de marcapasso IAM	Válvula sem sutura: 5,3% (7) p = 0,055 Carpentier + trifecta: 9,9% (85) Válvula sem sutura: 0,8% (1) p = 0,254 Carpentier+ trifecta: 2,1% (18) Válvula sem sutura: 6,8% (9) Carpentier + trifecta: 1,6% (13) p = 0,001 Válvula sem sutura: 0,8% (1) Carpentier + trifecta: 1,2% (10) p= 0,555	Muito baixa Muito baixa Baixa Muito baixa
Limitações: coorte retrospectiva. Provável viés de seleção. Diferença de tamanho amostral entre os grupos. Concomitante cirurgia de revascularização.					
Muneretto et al. 2015 Estudo de coorte retrospectivo Itália	Pacientes com estenose aórtica moderada a grave, cerca de 70 anos, homogeneização dos grupos por score de propensão. Dados de 7 centros cardíacos da europa. Duração: cerca de 7 anos	Válvula sem sutura (n=204) X Válvula convencional (n=204)	Mortalidade em 30 dias Necessidade de marcapasso AVC	Válvula sem sutura: 5,8% (12) p= 0,341 Válvula convencional: 3,4% (7) Válvula sem sutura: 9,8% (20) p= 0,21 Válvula convencional: 3,9 % (8) Válvula sem sutura: 4% (2) p= 0,617 Válvula convencional: 2,9 % (6)	Muito baixa Baixa Muito baixa
Limitações: procedimento realizado com outros procedimentos concomitantes(revascularização).Provável viés de seleção. Estudo retrospectivo. Sem protocolo coleta de dados					

ANEXO [2] (continuação) – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Qualidade da evidência (GRADE)
Pfeiffer et al. 2017 Ensaio clínico não randomizado. Alemanha	Pacientes com estenose aórtica grave, acima de 60 anos. Duração: 8 anos	válvula sem sutura minitoracotomia (n = 206) X Válvula convencional minitoracotomia (n = 247) X Válvula convencional toracotomia (n = 174)	Mortalidade em 30 dias AVC Necessidade de marcapasso	Válvula sem sutura: 1,5% (3) p = 0,37 Convencional minit.: 1,6% (4) Convencional toracot.: 2,9% (5) Válvula sem sutura: 3,4% (7) p = 0,37 Convencional minit.: 1,2% (3) Convencional toracot.: 2,3% (4) Válvula sem sutura: 21% (10) p = 0,08 Convencional minit.: 5,3% (13) Convencional toracot.: 5,2% (9)	Muito baixa Muito baixa Baixa
Limitações: procedimento feito pela mesma equipe – expertise ao longo dos 8 anos. Evolução da técnica de toracotomia para minitoracotomia.					

ANEXO [3] – Análise da qualidade da evidência pelo GRADE

Sumário de Resultados:

Valvula sem sutura comparado a convencional para estenose aórtica moderada a grave

paciente ou população: doença aórtica moderada a grave

Contexto: idade acima de 60 anos operáveis

Intervenção: valvula sem sutura

Comparação: convencional

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com convencional	Risco com valvula sem sutura				
	População do estudo					
Mortalidade 30 dias (morte 30 dias) avaliado com: RR seguimento: média 7 anos	62 por 1.000	49 por 1.000 (29 para 85)	RR 0.79 (0.46 para 1.36)	2513 (5 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,b,c,d	
	Baixo					
	0 por 1.000	0 por 1.000 (0 para 0)				
Necessidade de marcapasso (marcapasso) avaliado com: RR seguimento: média 7 anos	24 por 1.000	65 por 1.000 (30 para 140)	RR 2.67 (1.24 para 5.76)	2413 (4 estudos observacionais)	⊕⊕○○ BAIXA a,b,e,f	

Sumário de Resultados:

Valvula sem sutura comparado a convencional para estenose aórtica moderada a grave

paciente ou população: doença aórtica moderada a grave

Contexto: idade acima de 60 anos operáveis

Intervenção: valvula sem sutura

Comparação: convencional

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com convencional	Risco com valvula sem sutura				
Acidente Vascular Cerebral (AVC) avaliado com: RR seguimento: média 7 anos	17 por 1.000	20 por 1.000 (5 para 73)	RR 1.17 (0.32 para 4.28)	2413 (4 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,c,e,f,g	
Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) avaliado com: RR seguimento: média 7 anos	11 por 1.000	7 por 1.000 (1 para 57)	RR 0.65 (0.08 para 5.02)	1017 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,c,g,h	
Reoperação por sangramento (Reop sangramento) avaliado com: RR seguimento: média 7 anos	77 por 1.000	44 por 1.000 (21 para 93)	RR 0.57 (0.27 para 1.20)	635 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA a,c,f,g,h	

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Sumário de Resultados:

Valvula sem sutura comparado a convencional para estenose aórtica moderada a grave

paciente ou população: doença aórtica moderada a grave

Contexto: idade acima de 60 anos operáveis

Intervenção: valvula sem sutura

Comparação: convencional

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com convencional	Risco com valvula sem sutura				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Diferenças de técnicas cirúrgicas, estudos retrospectivos, coleta de dados não padronizadas.

b. Sobreposição dos intervalos de confiança

c. Intervalos de confiança com amplitude razoável

d. RR<0,2.

e. Estudos heterogêneos

f. Estudos patrocinados

g. Procedimentos concomitantes

h. Tamanho amostral diferente entre grupos

Anexo [4]: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Válvula aórtica biológica sem suturas

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				27
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	X				1 e 7
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			X		8,17,18, 28, 31 e 32.
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		27
Contexto e localização	6	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X				13,15

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				28
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				27
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				28
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		X			
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				27
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	X				17 a 26
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				X	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		28 e 29

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				28
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X			
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				29 e planilha AE e AIO.
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				31
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				31
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				2
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				39

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Obs.: numeração das páginas referente ao documento 9739017_558451_PTC.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Parcial	As informações estão distribuídas ao longo do PTC e não foi apresentada uma clara descrição do caso base.
5	Parcial	As informações estão distribuídas ao longo do PTC (pág.12) , porém na avaliação econômica não descreve o subgrupo elegível (acima de 60 anos).
10	Não	Os autores não mencionam a taxa de desconto. Observa-se que esta não foi utilizada por não estar descrita nos parâmetros, provavelmente devido ao curto horizonte temporal.
14	Parcial	Apresentam as fontes de preços, porém não descrevem outras fontes utilizadas, como não há descrição de caso-base relatndo o contexto , os parâmetros utilizados no modelo são identificados apenas visualizando a tabela 8 na pág. 29
17	Não	Estas informações não foram relatadas.
21	Não	Estas informações não foram relatadas.

Anexo [5]: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Válvula aórtica biológica sem suturas

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				9
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				27
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				27
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				33
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				33
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			X		33, planilha AE
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				33

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				33
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				33
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				X	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.		X			
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		X			
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				7,8
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				7,8
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				8
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			

Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		X			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				34,35
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				35
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		35
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				39

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Obs.: numeração das páginas referente ao documento 9739017_558451_PTC.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa					
6	Parcial	Autores não descrevem como estimaram o market share, apresentando apenas os valores na planilha.					
11	Não	Pelo cálculo apresentado na planilha presume-se que o método foi o epidemiológico.					
12	Não	Não foram definidos subgrupos					
17	Não	Autores não relataram esta informação.					
19	Não	Não descrito. Pela planilha de AE presume-se que utilizaram o método estático					
22	Parcial	Autores apresentam considerações, sem apresentar limitações da análise.					