



Dossiê de valor para procedimentos de troca da válvula aórtica usando prótese biológica sem suturas: efetividade, segurança e análise econômica

Preparado com exclusividade para submissão ao Rol da ANS 2019

Documento principal

Desenvolvido por:

Lucas Miyake Okumura, BPharm, BCPS
Consultor científico, MAPESolutions
E-mail: lucas.okumura@mapesolutions.com

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD
Scientific Chief Office, MAPESolutions
E-mail: bruno.riveros@mapesolutions.com

Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD
CEO, MAPESolutions
E-mail: marcelo.nita@mapesolutions.com

Submetido por:

Beatriz Coutinho
Livanova PLC
E-mail: beatriz.coutinho@livanova.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS	6
1. IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE	7
2. IDENTIFICAÇÃO DO TIPO DA PROPOSTA	8
3. PROBLEMA DE SAÚDE	9
3.1. Descrição da condição de saúde	9
3.2. Diagnóstico da doença	9
3.3. Tratamento da condição clínica alvo	10
3.4. Prognóstico da condição clínica alvo	10
3.5. Dados epidemiológicos	11
3.6. Delimitação da população que usará a tecnologia	12
3.7. Estimativa anual da população-alvo	12
4. DETALHES DA TECNOLOGIA	13
5. TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	16
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	17
6.1. Revisão sistemática no parecer técnico-científico	17
6.2. Estratégia de busca	18
6.3. Extração de dados	18
6.4. Método de análise dos dados	22
6.5. Qualidade dos estudos	23
6.6. Características clínicas dos pacientes incluídos	24
6.7. Metanálises	25
6.8. SAVR em outras agências de ATS	26
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	27
7.1. Análise de custo-efetividade – Desenho	27
7.1.1. População	27
7.1.2. Intervenção e comparadores	27
7.1.3. Desfechos – medidas de efetividade	27
7.1.4. Modelo escolhido	28
7.1.5. Horizonte temporal	28

7.1.6.	Perspectiva.....	28
7.1.7.	Custos e efeitos.....	28
7.1.8.	Análise de sensibilidade.....	30
7.1.9.	Suposições de modelo	30
7.2.	Análise de custo-efetividade – Resultados	31
7.2.1.	Resultados determinísticos do caso-base.....	31
7.2.2.	Resultados da análise de sensibilidade probabilística	31
7.2.3.	Conclusões sobre análise de custo-efetividade.....	32
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
8.1.	População.....	33
8.2.	Dinâmica do mercado – <i>Market share</i>	33
8.2.1.	Horizonte temporal.....	33
8.2.2.	Perspectiva.....	33
8.2.3.	Custos.....	33
8.2.4.	Análise de sensibilidade.....	33
8.3.	Análise de impacto orçamentário – Resultados.....	34
8.3.1.	Resultados determinísticos do caso-base.....	34
8.3.2.	Resultados da análise de sensibilidade.....	34
8.3.3.	Conclusões da análise de impacto orçamentário	35
9.	CAPACIDADE INSTALADA	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de seleção dos estudos.....	19
Figura 2 – Rede de evidências.....	20
Figura 3 – Ranking de tratamentos mais efetivos ou seguros (sublinhados).	25
Figura 4 – Metanálises em rede.....	25
Figura 5 – Detalhes sobre o modelo econômico.	28
Figura 6 – Análise de sensibilidade probabilística SAVR vs C-AVR.....	32
Figura 7 – Análise de sensibilidade probabilística SAVR vs TAVI.	32
Figura 8 – Impacto orçamentário considerando o cenário atual.....	34
Figura 9 – Impacto orçamentário considerando os cenários propostos.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento da estenose aórtica.....	9
Tabela 2 – Estratégia de busca dos estudos.	18
Tabela 3 – Variáveis coletadas nos estudos.....	18
Tabela 4 – Características gerais dos estudos incluídos.	21
Tabela 5 – Qualidade dos estudos.	23
Tabela 6 – Características dos pacientes incluídos nos estudos.....	24
Tabela 7 – Resumo das recomendações das agências de ATS.....	26
Tabela 8 – Custos e probabilidades do modelo.	29
Tabela 9 – Caso base.....	31
Tabela 10 – Seleção da população alvo.	33
Tabela 11 – Market share.	34

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
C-AVR	Conventional aortic valve replacement
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PVM	Prolapso da válvula mitral
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>
SAVR	<i>Sutureless Aortic Valve Implantation</i>
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i>

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

No caso do responsável pela submissão no Form Rol ser uma pessoa física em nome de uma proponente pessoa jurídica, declara-se que o responsável pela submissão recebeu autorização e lhe foi outorgado o poder para submeter a proposta à ANS, conforme nome e CPF explicitados no comprovante de submissão da ANS. Os dados abaixo se referem ao Bloco I do FormRol.

Proponente:	Livanova Brasil
Pessoa Jurídica:	X
Pessoa Física:	
CNPJ:	45.489.614/0001-17
Razão social:	LIVANOVA BRASIL COMÉRCIO E DISTRIBUIÇÃO DE EQUIPAMENTOS MÉDICO-HOSPITALARES LTDA.
E-mail da pessoa jurídica:	Beatriz.Coutinho@livanova.com
Telefone da pessoa jurídica:	(011) 942303630
Endereço da pessoa jurídica:	R. Liege, 54 - Vila Vermelha
Cidade da pessoa jurídica:	São Paulo
Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:	SP
CEP da pessoa jurídica:	04298-070
Representação no âmbito do COSAÚDE:	Não tem representação
CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:	05955988971
Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:	Lucas Miyake Okumura
E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:	lucas.okumura@mapesolutions.com
Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:	41 99290 2015
Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:	Farmacêutico, especialista em economia da saúde

2. IDENTIFICAÇÃO DO TIPO DA PROPOSTA

Os dados abaixo se referem ao Bloco II do FormRol.

Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:	Válvula aórtica biológica sem suturas
Tipo de proposta de atualização do Rol:	Inclusão de DUT de tecnologia em saúde já existente no Rol

Justificativa do porquê da proposta de atualização do Rol

Recomendada pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e NICE (National Institute for Health and Care Excellence), as válvulas aórticas sem sutura (SAVR, sutureless aortic valve replacement) são alternativas às válvulas aórticas convencionais utilizadas em pacientes com enfermidade aórtica. Com efetividade semelhante, porém com potencial de ser menos invasivo e, portanto, ocasionar menos complicações perioperatórias, SAVR possui potencial de reduzir custos operacionais, conforme apontado por um estudo canadense conduzido pela Universidade McGill ao CADTH. Motivado por esses fatos, SAVR possui potencial de trazer benefícios aos pacientes com enfermidade aórtica atendidos pela saúde suplementar do Brasil. Maiores detalhes na revisão sistemática com metanálises em rede e análise de custo-efetividade produzidas para essa submissão.

Referências mencionadas nessa justificativa:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg624>

<https://www.cadth.ca/sutureless-valves-treatment-aortic-stenosis>

http://www.mcgill.ca/tau/files/tau/muhc_tau_2013_71_suavr_a.pdf

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 SAVR como alternativa terapêutica para pacientes com enfermidade aórtica.

3. PROBLEMA DE SAÚDE

Nesta seção, contempla-se o Bloco III do FormRol.

3.1. Descrição da condição de saúde

Estenose aórtica e insuficiência aórtica se caracterizam por disfunção dos folhetos valvares localizados na válvula aórtica, ocasionando em gradiente de pressão sistólico entre o ventrículo esquerdo e a aorta.^{1,2}

Dentre as diversas causas de enfermidades valvares, aestenose aórtica é uma das mais importantes. A etiologia daestenose aórtica é multifatorial, sendo comumente classificadacomogênita, reumática ou degenerativa.³ No último caso, aestenoe aórtica está associada a achados de calcificação nos folhetos valvares, especialmente em idosos, com outras comorbidades, tais quais: hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana.⁴

Aestenose aórtica é uma doença silenciosa em sua fase inicial, onde o paciente pode evoluir com hipertrofia ventricular assintomática nos primeiros anos.^{1,2} A típica apresentação do paciente com doença sintomática, muitas vezes já se encontra comestenose aórtica grave, inclui dispneia, angina e até mesmo síncope.² Neste momento, a doença pode estar em fase tardia, estando associada à insuficiência cardíaca, isquemia do miocárdio e até mesmo eventos cardiovasculares maiores como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e entre outros.⁵

A prevenção daestenose aórtica por meio de hábitos saudáveis, a identificação precoce da doença e o tratamento visando a redução do risco de eventos cardiovasculares é relevante para manutenção e qualidade de vida dos pacientes.⁶⁻⁹

3.2. Diagnóstico da doença

O diagnóstico daestenose aórtica é clínico e complementado por métodos de imagem ou ultrassom não invasivos, onde um ecocardiograma pode detectar qualitativamente alguns aspectos da válvula, grau de calcificação e entre outros. Para estadiar a doença, o método ouro para estimar o gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e a aorta é por meio do cateterismo.^{8,9}

Um paciente com estadiamento grave possui tipicamente uma área valvar menor que 1 cm², ou gradiente médio pressórico >40mmHg. A Tabela 1 ilustra os critérios para classificação daestenose aórtica.

Tabela 1 - Estadiamento daestenose aórtica.

	Leve	Moderada	Grave
Velocidade (m/s)	<3	3 a 4	>4
Gradiente médio mmHg	<25	25 a 40	> 40
Área da válvula cm	>1,5	1 a 1,5	< 1
Relação área válvula cm2/m2			< 6

3.3. Tratamento da condição clínica alvo

Não há tratamento farmacológico para estenose aórtica e outras insuficiências aórticas, exceto prevenção de eventos cardiovasculares maiores com antiagregantes plaquetários, e controle de sintomas.⁹ O uso de beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e entre outros possui contraindicação relativa, uma vez que podem agravar os sintomas devido à síndrome do baixo débito e hipotensão arterial.^{6,8,9} Neste sentido, a troca da válvula do paciente com estenose aórtica sintomática (angina, síncope ou dispneia) aumenta a sobrevida dos pacientes e reduz o risco de remodelamento cardíaco.^{5,7}

A troca de válvula é recomendada também com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (<50%), diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo > 75 (Sociedade Brasileira de Cardiologia) ou > 70 mm (para American Heart Association & European Society of Cardiology).^{6,8,9}

A escolha do tipo de troca valvar (biológica convencional, sem sutura ou via transcater) depende do risco de sangramento, expectativa de vida do paciente, custo e preferência do cirurgião ou do cardiologista responsável pelo paciente.¹⁰ É de comum entendimento que cada vez menos se utilize válvulas mecânicas em detrimento das biopróteses, segundo dados da maior coorte publicada sobre o tema, devido ao menor risco de acidente vascular cerebral, lesão renal e entre outras complicações peri e pós-operatórias.⁷

De forma geral¹¹, o uso de tecnologias com custo razoável, possibilidade de realizar um procedimento minimamente invasivo e, portanto, com menor risco de eventos adversos, são critérios que auxiliam o médico, o paciente e a fonte pagadora (quando houver) a escolher a válvula ideal para cada condição clínica.¹⁰

Pode-se afirmar que, segundo revisões sistemáticas com metanálises em rede¹², o uso de válvula sem suturas possui melhores desfechos de mortalidade quando comparada aos procedimentos transcater.

3.4. Prognóstico da condição clínica alvo

Estenose aórtica, mesmo assintomática, é uma doença que exige intervenção médica. Segundo Pai et al., a sobrevida de pacientes submetidos a troca de válvula é significativamente maior que os pacientes inoperáveis, onde é esperado a sobrevida de 1,2 e 5 anos de 94%, 93%, e 90% versus 67%, 56%, e 38%, respectivamente.¹ Os dados desse estudo é corroborado por análises de sensibilidade e escores de propensão (incluindo idade como fator de ajuste). Pacientes com doença sintomática 18% a mais de chance de ter um evento de admissão hospitalar ou morte associada à estenose aórtica.¹³

De forma geral, ao se comparar a sobrevida entre os tipos de válvulas, não há diferença estatística e clínica entre as mesmas. Diversas revisões sistemáticas foram conduzidas sobre essa temática, onde pode-se inferir que o risco de morte em 1 ano após o procedimento, independente da válvula, é de aproximadamente 5%.¹⁴

3.5. Dados epidemiológicos

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

30 pacientes com estenose aórtica moderada ou grave a cada 100000 habitantes em 2019. Aproximadamente 2% da população idosa (>60 anos de idade) possui estenose aórtica e, desses, 11% possuem doença moderada/grave. Esses dados são baseados na única e maior coorte que realizou screening de estenose aórtica na população americana, e é aceita por especialistas em cardiologia e epidemiologia clínica no Brasil (Ref 1-3). A população com mais de 60 anos de idade foi extraída do IBGE.

Referências 1-3 usadas nesta afirmação:

<https://www.cochrane.org/pt/CD009571/estatinas-para-o-tratamento-da-estenose-da-valva-aortica>

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001400019

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.

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

26 pacientes com estenose aórtica moderada ou grave a cada 100000 habitantes em 2019. Aproximadamente 2% da população idosa (>60 anos de idade) possui estenose aórtica e, desses, 11% possuem doença moderada/grave. Esses dados são baseados na única e maior coorte que realizou screening de estenose aórtica na população americana, e é aceita por especialistas em cardiologia e epidemiologia clínica no Brasil (Ref 1-3). A população com mais de 60 anos de idade foi extraída do IBGE. Destes, considerando 4 mortes por estenose aórtica por 100000 habitantes, tem-se a prevalência supracitada.

Referências 1-3 usadas nesta afirmação:

<https://www.cochrane.org/pt/CD009571/estatinas-para-o-tratamento-da-estenose-da-valva-aortica>

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001400019

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.

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

4 mortes por estenose aórtica por 100,000 habitantes. Baseado em um dos maiores estudos brasileiros sobre estenose aórtica, onde 13,3% dos 230 casos foram a óbito.

Referência para essa afirmação

<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n6/aop04910.pdf>

3.6. Delimitação da população que usará a tecnologia

População-alvo

Pacientes com enfermidade aórtica moderada a grave operáveis
--

Delimitação da população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

Pacientes idosos com >60 anos de idade, com enfermidade aórtica moderada a grave operáveis
--

Especificação sobre a população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição, caso exista um grupo específico dentro da população de pacientes com a doença/condição de saúde.

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.
--

Em seguida explique o porquê dessa escolha.

A população de idosos com >60 anos de idade foi escolhida por se tratar da maior parte dos pacientes com a forma degenerativa da estenose aórtica (não congênita e não reumática). Ainda nesse grupo, o subgrupo com doença moderada e grave são devem ser aqueles com sintomas mais proeminentes, portanto, que buscam assistência médica e que necessitam de intervenção para manutenção da vida/qualidade de vida.

3.7. Estimativa anual da população-alvo

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos segue os seguintes números:

Ano	Justificativa teórica ou empírica das estimativas
1º ano: 14402	Baseado na população nacional, segundo estudo de prevalência considerado marco na cardiologia, 2% da população idosa possui estenose aórtica. Desses 2%, estima-se que 11% possui estadiamento moderado/grave. Vale ressaltar que esta é a população total que teóricamente poderia se beneficiar da tecnologia, mas que fatores como acesso, capacidade do cirurgião para realizar o procedimento de troca e opção do paciente/médico/cirurgião por outro tipo de abordagem resultará em um número infinitamente menor de pacientes que realmente receberão esta válvula a cada ano. Referências utilizadas nessa justificativa : Maior estudo de prevalência já conduzido na cardiologia, endossado por médicos brasileiros, como Dr Katz do HIAE: 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.
2º ano: 14948	
3º ano: 15508	
4º ano: 16084	
5º ano: 16672	

	Publicação da Cochrane endossando esses percentuais : https://www.cochrane.org/pt/CD009571/estatinas-para-o-tratamento-da-estenose-da-valva-aortica
--	--

4. DETALHES DA TECNOLOGIA

Essa seção se dedica ao Bloco IV do Formrol.

Tipo de tecnologia em saúde:	Procedimento Cirúrgico/Invasivo
Categorização da tecnologia em saúde:	Inovação tecnológica
Natureza da tecnologia : *	Terapia
Âmbito assistencial: *	Hospitalar
Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:	Alternativa: a tecnologia proposta é uma opção à(s) já existente(s) no Rol
O procedimento está listado em uma tabela profissional? *	Sim
Nome do procedimento em tabela profissional:	CBHPM e TUSS
Código do procedimento em tabela profissional	3.09.02.05-3 Troca valvar
O procedimento está listado na Terminologia Unificada da Saúde Suplementar - TUSS?	Sim
Nome do procedimento na TUSS:	Troca valvar
Código do procedimento na TUSS:	30902053
O procedimento já está contemplado no Rol?	Sim
Nome do procedimento no Rol:	Troca valvar
Nome do procedimento em língua inglesa	Sutureless aortic valve replacement
Registro atualizado na ANVISA	Número e link se possível

Apresentar descrição técnica detalhada do procedimento

Cabe aqui destacar que trata-se de uma válvula que é 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 e através de 3 fios guias que garante o posicionamento correto da válvula e são totalmente retirados após a liberação da válvula e fixação através 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.

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde

SAVR pode ser implantada de forma minimamente invasiva, com potencial de efetividade semelhante em estudos head-to-head publicados na literatura, comparando-o com C-AVR. Ao se realizar metanálise em rede, SAVR possuiu mortalidade semelhante a C-AVR, (mortalidade OR=0.79, IC95% 0.48 a 1.27). Por outro lado, esteve associado a menor risco de sangramento maior (OR 0.56, 95% CI: 0.30-0.99).

Referência para as afirmações acima:

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

Descrever os eventos adversos associados a realização do procedimento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:*

No mesmo estudo anterior, é importante ressaltar que SAVR possuiu risco semelhante de fuga paravalvar que TAVI, demonstrado na metanálise em rede (OR=0.72 IC95% 0.27 a 1.2). Por outro lado, C-AVR possui menor risco de necessidade de marcapasso (OR=0.37, IC95% 0.22 a 0.61). Algumas das literaturas incluídas na metanálise em rede sugeriram mesma taxa de necessidade de marcapasso (3 a 5%).

Referência para as afirmações acima:

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

Continuação do Formrol.

O procedimento contempla a utilização de OPME (Órteses, Próteses e Materiais Especiais) relacionada ao ato cirúrgico?	Sim
Especificar quais OPME e seus respectivos números de registro na ANVISA:	Circulação extracorpórea (10159030023, 10395890028 e 10302860264) Cateter monitoração de pressão arterial central (80219050086) Cateter venoso periférico (10055310088)
É necessária a realização de anestesia para a execução do procedimento?	Sim
Tipo de procedimento anestésico:	Anestesia do porte anestésico 7 segundo CBHPM
Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?	Sim
Especifique as tecnologias de apoio (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS)	Circulação extracorpórea Cateter monitoração de pressão arterial central Cateter venoso periférico
As tecnologias de apoio já estão contempladas no Rol?	Sim
Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC	A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC
Especificar relatório da CONITEC:	Não se aplica
A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?	Não
Especificar PCDT	Não se aplica
Qual a indicação de uso da tecnologia em saúde no PCDT?	Não se aplica

A tecnologia em proposição está contemplada no SIGTAP?	Sim
Apresentar código(s) e termo(s) descritivo(s) vinculado(s) a tecnologia em proposição no SIGTAP:	04.06.01.082-0
No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)? *	Sim

Proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição

Inclusão de SAVR como opção para tratamento de insuficiência aórtica.

Justificativa da proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição

SAVR é um dispositivo com possibilidade de ser implantado via técnica minimamente invasiva, com potencial de efetividade semelhante em estudos head-to-head publicados na literatura, comparando-o com C-AVR. Ao se realizar metanálise em rede, SAVR possuiu mortalidade semelhante a C-AVR, (mortalidade OR=0.79, IC95% 0.48 a 1.27). Por outro lado, esteve associado a menor risco de sangramento (OR 0.56, 95% CI: 0.30-0.99). Dada as características de efetividade e segurança, SAVR é uma alternativa relevante para o tratamento de estenose aórtica.

5. TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Essa seção se dedica ao Bloco V do Formrol.

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição? *

Sim, válvula com sutura.

Especificar a(s) tecnologia(s) alternativa(s) existente(s) no Rol de Procedimentos, conforme RN nº 428/2017 e anexos: *

O procedimento válvula com sutura é o procedimento tradicional e a tecnologia que representa “troca valvar”.

Quais são os ganhos/benefícios esperados da utilização da tecnologia em proposição em comparação com as tecnologias alternativas já existentes no Rol de Procedimentos? *

Menor tempo intra-operatório;

Menor tempo em circulação extracorpórea;

Menor tempo de ventilação mecânica;

Menor tempo UTI;

Menor necessidade de transfusão sanguínea;

Menor tempo de hospitalização;

Melhor qualidade de vida ao paciente.

Referência das afirmações acima: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384251/>

Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):

TAVI – CBHPM 30912296

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Esta seção se dedica ao preenchimento do Bloco VI do Formrol, onde são explicitados o acrônimo PICOS e o PTC é anexado.

6.1. Revisão sistemática no parecer técnico-científico

Esta revisão sistemática adere às diretrizes do Ministério da Saúde^{15,16} para condução de revisão sistemática e ao PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).¹⁷

Foi desenvolvida uma revisão sistemática com metanálise em rede, para responder à seguinte pergunta clínica:

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?

De forma específica, a revisão sistemática contou com o seguinte acrônimo PICOS:

- a. População: pacientes com estenose aórtica
- b. Intervenção: SAVR (sutureless aortic valve replacement)
- c. Comparadores: TAVI (transcatheter aortic valve implant) e C-AVR (conventional aortic valve replacement)*
- d. Desfechos (outcomes): mortalidade, risco de AVC (acidente vascular cerebral), risco de infarto agudo do miocárdio, risco de sangramento, risco derrame paravalvar, risco de lesão renal aguda e necessidade de marcapasso.
- e. Tipos de estudo (study type): 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.

A presente revisão sistemática se pautou em estudo conduzido por Lloyd et al., portanto faz uso de metodologia semelhante à descrita pelos autores e possui o intuito de atualizá-la, em especial em relação às metanálises, ao incluir artigos publicados entre 01/01/2017 até 01/04/2019 (busca de Lloyd et al. foi restrita a artigos publicados até 2018).

* Para a ANS, TAVI pode não ser um comparador relevante para efeitos de revisão sistemática, uma vez que o mesmo não foi incorporado no rol até a presente data (04/05/2019). No entanto, é uma opção de alta relevância clínica e um possível comparador para os anos seguintes e tomada de decisão da agência.

Ainda sobre comparadores relevantes, a tecnologia (Intuity®) com apenas 3 suturas foi incluída para análise, apesar da mesma estar presente em apenas em 1 estudo com os critérios de inclusão (ensaio clínico ou coorte com propensity score).

Importante ressaltar a escolha por ensaios clínicos controlados randomizados e coortes comparativas de forma a produzir uma evidência com maior consistência metodológica para se analisar qual tecnologia é mais efetiva e segura. Em especial ao último desenho de estudo, foi restringido aos estudos com escores de propensão (PSM), uma vez que os mesmos possuem potencial de reduzir o viés de seleção, o qual é intrínseco aos estudos observacionais onde os pesquisadores podem selecionar os pacientes de forma arbitrária. Neste sentido, PSM possui capacidade de mimetizar o benefício da randomização de estudos clínicos, com a vantagem de retratar os resultados de um ambiente menos controlado e que reflete o cotidiano¹⁸.

6.2. Estratégia de busca

Nesta atualização de revisão sistemática, foi realizada busca em 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). Na Tabela 2 se encontra a estratégia de busca nos sítios acima, onde foram utilizados combinações e variações de termos indexados (ex.: mesh terms).

Tabela 2 – Estratégia de busca dos estudos.

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 "trans-subclavian" or "conventional" or "standard" or "minimally invasive") AND
Tipo de estudo	("randomised" or "propensity" or "trial").

6.3. Extração de dados

Após encontrar a literatura base para este parecer, dois pesquisadores independentes realizaram: (1) leitura de resumos e título; (2) leitura na íntegra dos artigos considerados elegíveis; (3) inclusão dos mesmos após consenso ou decisão de um terceiro revisor. A Tabela 3 ilustra os dados extraídos.

Tabela 3 – Variáveis coletadas nos estudos

População	Grau de risco da população incluída no estudo (baixo, moderado ou alto risco para eventos cardiovasculares maiores), período do estudo, e amostra de cada braço do estudo, voltada à SAVR, TAVI e C-AVR e tipo de válvula utilizada. Outras variáveis: Idade, sexo, escore de risco "Euroscore", STS PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality), fração de ejeção de ventrículo esquerdo, histórico de diabetes, hipertensão. Doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, doença obstrutiva pulmonar crônica, doença arterial periférica, marcapasso prévio e acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório.
Intervenção e Comparador	
Desfechos	Para o desfecho de mortalidade foi considerado a <i>Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)</i> ¹⁹ , um consenso que sugere o uso de mortalidade pós-

	operatória em 30 dias como principal desfecho de interesse a essas tecnologias que envolvem troca de válvulas. Outros desfechos incluíram: risco de AVC (acidente vascular cerebral), risco de infarto agudo do miocárdio, risco de sangramento, risco de regurgitação paravalvar, risco de lesão renal aguda e necessidade de marcapasso.
Tipo de estudo	Se ensaio clínico ou coorte comparativa com escore de propensão, ano de publicação e país de publicação.

A criteriosa seleção de estudos levou à inclusão de 32 artigos para serem metanalisados em rede, onde 30 foram provenientes de Lloyd et al. e 2 adicionais fazem parte da presente atualização da evidência para submissão ao Rol da ANS (Figura 1).

Dos seis estudos excluídos^{11,14}, quatro não possuíam²⁰ o desenho de estudo preterido^{21,22}. Outras razões para exclusão incluíram população inadequada e ausência de desfechos de interesse²³.

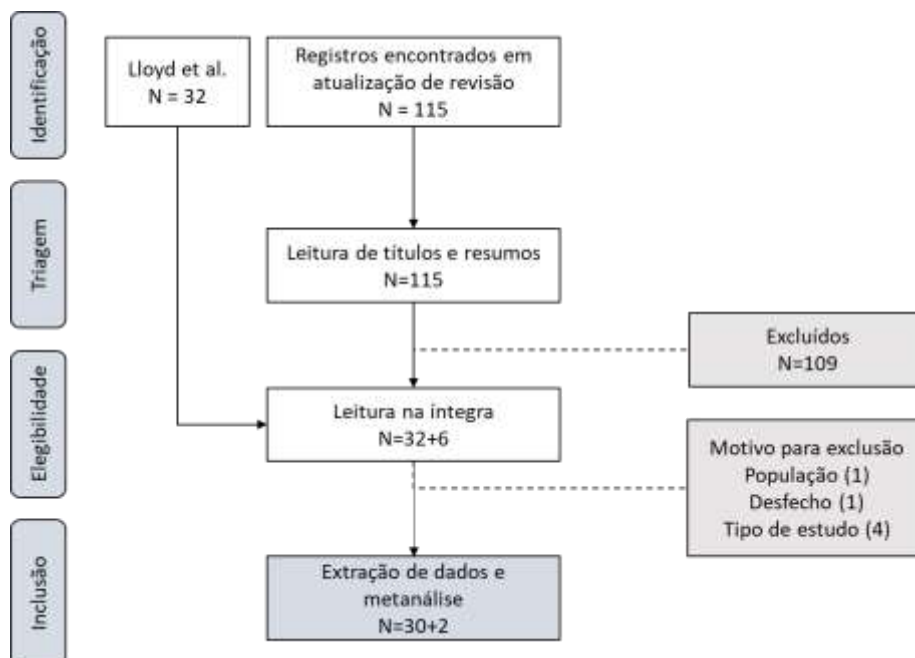
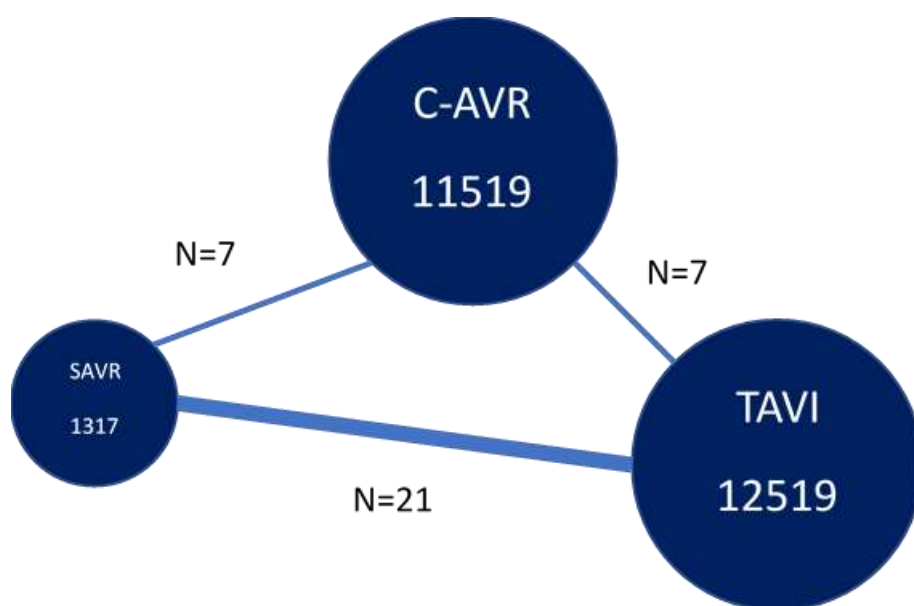


Figura 1 – Processo de seleção dos estudos.

Ao todo, a presente revisão sistemática compreende 25585 pacientes em 32 estudos, sendo 7 comparações diretas entre TAVI e SAVR, 7 para SAVR e C-AVR e 21 comparações entre TAVI e C-AVR, compreendendo a seguinte rede de evidências (Figura 2).

Figura 2 – Rede de evidências.



Dos 32 estudos incluídos, 6 eram ensaios clínicos e a maioria (26) compreendiam coortes comparativas com grupos pareados por escores de propensão. De forma geral, quando reportado, pelo menos 4 estudos incluíram pacientes de baixo risco; no entanto, a população da presente revisão é essencialmente composta por pacientes com risco intermediário e alto. Dos tipos de válvulas utilizadas, a SAVR mais comum é a Perceval enquanto para C-AVR, Corevalve foi a mais presente. A maioria dos estudos com TAVI incluiu Sapien® como tecnologia de troca de válvula via transcateter.

Tabela 4 – Características gerais dos estudos incluídos.

Primeiro autor	Ano	Desenho	Período do estudo	País	Total (n)	TAVI (n)	SAVR (n)	C-AVR (n)	Perfil de risco	Tecnologias
Adams ²⁷	2014	ECR (CoreValve)	2011–2012	EUA	747	390	–	357	Aumentado	Corevalve
Ailawadi ²⁸	2016	PSM	2011–2013	EUA	680	340	–	340	Interm./alto	-
Biancari ²⁹	2016	PSM	2007–2014	Itália	288	144	144	–	–	Perceval
Brennan ³⁰	2015	ECR (CADENCE-MIS)	2012–2013	Alemanha	94	–	46	48	Baixo/interm.	*Intuity
Borger ³¹	2017	PSM	2014–2015	EUA	9694	4732	-	4732	Interm./alto	Sapien
Calle-Valda ³²	2018	PSM	2011–2015	Espanha	100	50	–	50	Baixo/ interm.	-
Castrodeza ³³	2016	PSM	2009–2014	Espanha	140	70	–	70	Baixo/ interm.	Sapien
Conradi ³⁴	2012	PSM	2009–2010	Alemanha	164	82	–	82	Alto	Sapien
D'Onofrio ³⁵	2016	PSM	2007–2014	Itália	428	214	214	–	–	Perceval
Dalén ³⁶	2016	PSM	2007–2014	Suécia	342	–	171	171	Excluído cx cardíaca	Carpentier
Forcillo ³⁷	2016	PSM	2011–2015	Canadá	195	–	65	130	Excluído > 80 anos	Perceval
Fusari ³⁸	2012	PSM	2008–2009	Itália	60	30	–	30	–	Sapien
Gilmanov ³⁹	2014	PSM	2004–2014	Itália	266	–	133	133	–	Carpentier, Mosaic e Perceval
Hannan ⁴⁰	2016	PSM	2011–2012	EUA	810	405	–	405	–	-
Holzhey ⁴¹	2012	PSM	2001–2010	Alemanha	334	167	–	167	–	-
Johansson ⁴²	2016	PSM	2008–2014	Suécia	291	166	–	125	–	Sapien, Lotus
Kamperidis ⁴³	2015	PSM	2007–2013	Holanda	80	40	40	–	Alto	Sapien
Latib ⁴⁴	2012	PSM	2003–2011	Itália	222	111	–	111	Intermediário	Corevalve e Sapien
Leon ⁴⁵	2016	ECR (PARTNER 2)	2011–2013	EUA	2032	1011	–	1021	Intermediário	Sapien
Miceli ⁴⁶	2016	PSM	2008–2013	Itália	74	37	37	–	Alto	Perceval e Sapien
Minutello ⁴⁷	2015	PSM	2011–2011	EUA	2380	595	–	1785	–	Sapien
Santarpino ⁴⁸	2015	PSM	2007–2014	Itália	612	204	204	204	Interm./alto	Perimount, Trifecta, Mitroflow e Perceval
Santarpino ⁴⁹	2012	ECR (STACCATO)	2003–2011	Dinamarca	70	34	–	36	–	Sapien
Muneretto ⁵⁰	2013	PSM	2006–2010	Alemanha	810	405	–	405	Interm./alto	-
Nielsen ⁵¹	2014	PSM	2010–2013	Alemanha	164	–	82	82	–	Perceval
Piazza ⁵²	2017	ECR (SURTAI)	2012–2016	EUA, Europa, Canadá	1660	864	–	796	Intermediário	Corevalve
Reardon ⁵³	2015	PSM	2010–2015	Alemanha	204	102	102	–	–	Sapien, Sapien3, Corevalve, Accurate e Perceval
Schymik ⁵⁴	2017	PSM	2010–2017	Alemanha	158	79	79	-	-	Perceval
Smith ⁵⁵	2015	PSM	2008–2012	Alemanha	432	216	–	216	Baixo/ interm.	Sapien, Corevalve e Accurate
Tamburino ⁵⁶	2015	PSM	2010–2012	Itália	1300	650	–	650	–	Corevalve, Sapien
Thongprayoon ⁵⁷	2016	PSM (OBSERVANT)	EUA	EUA	390	195	–	195	–	-
Thyregod ⁵⁸	2015	ECR (NOTION)	2009–2013	Países nórdicos	276	142	–	134	–	Corevalve
Zweng ⁵⁹	2016	PSM	2009–2015	Austrália	88	44	–	44	Alto	Corevalve, Sapien
Total	-	-	-	-	25585	11519	1317	12519	-	-

6.4. Método de análise dos dados

Os desfechos clínicos pós-operatórios foram sumarizados por meio de odds ratio (OR). Para a metanálise em rede foi utilizado modelo de efeitos randômicos para minimizar o impacto da diversidade das populações de pacientes em cada estudo.

A metanálise utilizou método bayesiano, MCMC (Markov Chain Monte Carlo) em software livre R-Project e interface RStudio[‡].

A análise bayesiana realizada com o pacote “pcnetmeta”²⁴ permite comparações diretas e indiretas entre os tratamentos (TAVI, SAVR e C-AVR), de modo a elencar probabilisticamente o tratamento com melhor chance de ser efetivo (ex.: com menor taxa de mortalidade).

Um teste de convergência foi realizado para cada análise, verificando se o erro de Monte Carlo era inferior a 5% do desvio padrão das estimativas de efeito ou a variância entre os estudos. A convergência foi alcançada para todas as análises em 20.000 corridas “burn in” e 30.000 execuções de modelos.

Os resultados foram reportados por meio de “ranking de probabilidades”. Este método permite representar visualmente as probabilidades de cada intervenção cirúrgica ser mais efetiva ou segura. Por exemplo, se SAVR obtiver 0,5 de probabilidade de proporcionar maior sobrevida, significa que existe uma chance de 50% de que a respectiva intervenção seja a melhor opção para alcançar a menor taxa de um resultado clínico indesejável. Os resultados das metanálises também foram expressos em gráficos de floresta.

Por fim, é importante mencionar que metodologicamente, metanalisar estudos com diferentes desenhos metodológicos (ensaio clínico randomizado e coorte com escore de propensão), ainda que teoricamente semelhantes, não são recomendados. No entanto, dado elevado reconhecimento de que escores de propensão reduzem o risco de viés de seleção, característico de ensaios clínicos controlados randomizados, recomenda-se o uso desses estudos observacionais como dados *a priori* da metanálise em rede. Nesse sentido, os dados dos estudos observacionais foram relevantes para gerar os resultados Bayesianos (*a posteriori*). Maiores detalhes dessa técnica podem ser verificadas em outros sítios.²⁴

[‡] R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Acesso 01 Maio, 2019. Disponível em <http://www.R-project.org/>

RStudio (2019). RStudio: Integrated development environment for R (Version 0.96.122) [Computer software]. Boston, MA. Acesso 01 Maio, 2019. Disponível em <https://www.rstudio.com/>

6.5. Qualidade dos estudos

Para avaliação dos estudos, dois revisores independentes analisaram a qualidade dos ensaios clínicos controlados e coortes por meio da adaptação dos principais itens de duas ferramentas consolidadas da literatura para se determinar a qualidade de estudos: *risk of bias* da Cochrane Collaboration e Newcastle-Ottawa Scale^{25,26}. Essa adaptação foi realizada com o intuito de excluir da avaliação o cegamento do médico e, entre outras, incompatibilidades da avaliação de risco de viés relacionados a materiais médicos-hospitalares¹⁶. Pode-se afirmar que, em relação à descrição das perdas de pacientes e a análise dos dados, respectivamente, foram pontos críticos nos estudos. Importante ressaltar que a proporção de estudos com possível viés de análise e perdas somam menos que a metade dos estudos incluídos.

Tabela 5 – Qualidade dos estudos.

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.

6.6. Características clínicas dos pacientes incluídos

Ao avaliar as características dos pacientes incluídos, é possível afirmar que não há diferença entre grupos entre os estudos, nas principais características de base, como idade, sexo, Log Euroscore, e dentre outras variáveis clínicas.

Tabela 6 – Características dos pacientes incluídos nos estudos.

Variáveis	C-AVR VS TAVI			C-AVR VS SAVR			SAVR VS TAVI		
	δ	95%CI		Δ	95%CI		δ	95%CI	
Idade	-0.54	-0.62	0.46	1.30	-1.16	1.44	-1.84	-1.97	-1.70
Sexo masculino	0.01	-0.02	0.01	-0.04	-0.07	0.01	-0.03	0.00	0.06
Log Euroscore	-2.03	-2.28	1.78	-0.19	-0.57	0.18	-1.84	-2.21	-1.47
STS PROM	0.14	-0.05	0.23	-1.39	-1.60	1.19	1.53	-1.33	1.74
FE VE%	-0.09	-0.29	0.11	-0.61	-0.84	0.39	0.53	-0.30	0.75
DM	-0.02	0.00	0.03	0.01	-0.04	0.02	-0.03	0.00	0.06
HAS	-0.01	-0.01	0.03	-0.06	-0.10	0.03	-0.07	-0.04	0.11
DAC	0.02	-0.04	0.00	-0.48	-0.51	0.45	-0.46	-0.43	0.49
IAM Prévio	0.00	-0.01	0.02	-0.09	-0.12	0.07	-0.09	-0.07	0.12
DPOC	0.01	-0.02	0.01	-0.11	-0.13	0.08	-0.10	-0.07	0.13
DAP	0.00	-0.02	0.01	-0.10	-0.13	0.07	-0.09	-0.06	0.13
Marcapasso Prévio	0.00	-0.02	0.02	-0.07	-0.10	0.04	-0.07	-0.04	0.09
AVC/AIT	0.00	-0.01	0.02	-0.09	-0.13	0.05	-0.09	-0.05	0.13

Observação: *diferença de medias entre grupos com IC95% foram reportados apenas para fins de descrição da população incluída. Para outras variáveis foi realizada diferença de proporções e reportada o IC95%. No primeiro caso, quando o IC95% cruza o número 1 (ex.: IC95% 0,89 a 1,12), não há diferença entre grupos. Já para a diferença de proporções, o cruzamento do valor zero indica que não há diferença entre grupos.

Legendas: STS PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality), FEV (fração de ejeção de ventrículo), DM (diabetes melito), HAS (hipertensão arterial sistêmica), DAC (doença arterial coronariana), IAM (infarto agudo do miocárdio), DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica), DAP (doença arterial periférica), AVC/AIT (acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório).

6.7. Metanálises

As metanálises em rede apontam que SAVR possui maior probabilidade de ser efetiva em termos de mortalidade em 30 dias (em preto, na Figura 3). De forma geral, TAVI foi superior (probabilisticamente) em três desfechos: menor risco de sangramento, lesão renal e infarto.

Figura 3 – Ranking de tratamentos mais efetivos ou seguros (sublinhados).

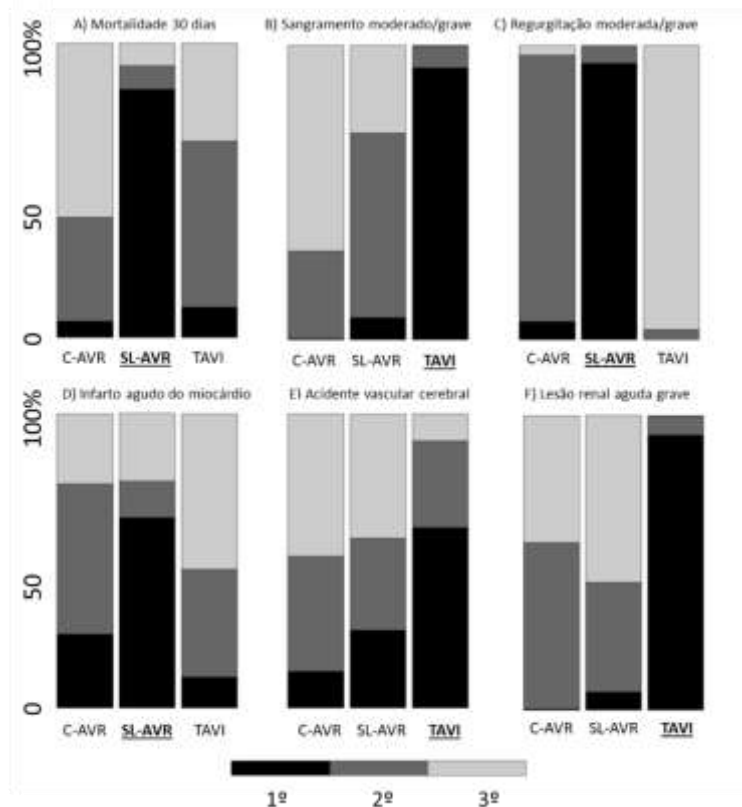
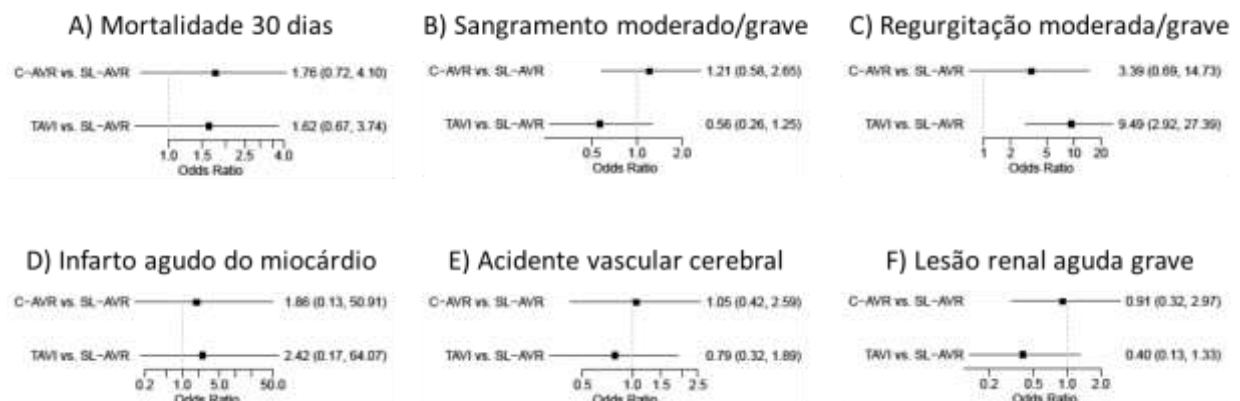


Figura 4 – Metanálises em rede.



6.8. SAVR em outras agências de ATS

Tabela 7 – Resumo das recomendações das agências de ATS.

Agência	Conclusão
NICE	SAVR é uma alternativa à C-AVR. As evidências atuais sobre a segurança e a eficácia de SAVR são adequadas para apoiar o uso desse procedimento. Fonte: https://www.nice.org.uk/guidance/ipg624
SMC	Sem informações.
CADTH	SAVR possui efetividade comparativa a C-AVR, porém o primeiro pode resultar em maior risco de regurgitação paravalvar e necessidade de marcapasso. Por sua vez, TAVI possui maior risco de regurgitação paravalvar e maior necessidade de marcapasso que SAVR. Citado pela CADTH, um estudo conduzido pela Universidade McGill, embora SAVR fosse mais caro que C-AVR (CAD 7750 vs CAD 4000), o custo total do procedimento com SAVR foi quase CAD 2000 menor, (CAD 15666 e CAD 17395, respectivamente). Fontes: https://www.cadth.ca/sutureless-valves-treatment-aortic-stenosis e http://www.mcgill.ca/tau/files/tau/muhc_tau_2013_71_suavr_a.pdf
PBAC	Sem informações.
IQWiG	Sem informações.
SBU	Sem informações.
CONITEC	Sem informações.

Legendas: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SMC – Scottish Medicine Consortium.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Essa seção se dedica ao Bloco VII do Formrol.

7.1. Análise de custo-efetividade – Desenho

7.1.1. População

Pacientes com estenose aórtica moderada/grave elegíveis ao uso de uma das tecnologias utilizadas no modelo acima.

7.1.2. Intervenção e comparadores

A intervenção de interesse é SAVR e o principal comparador para a submissão à ANS é C-AVR. Em virtude da preferência de uso no setor privado, apesar de não ser um comparador reconhecido pela ANS, resolveu-se incluir TAVI dada a sua relevância clínica e evidências na área¹².

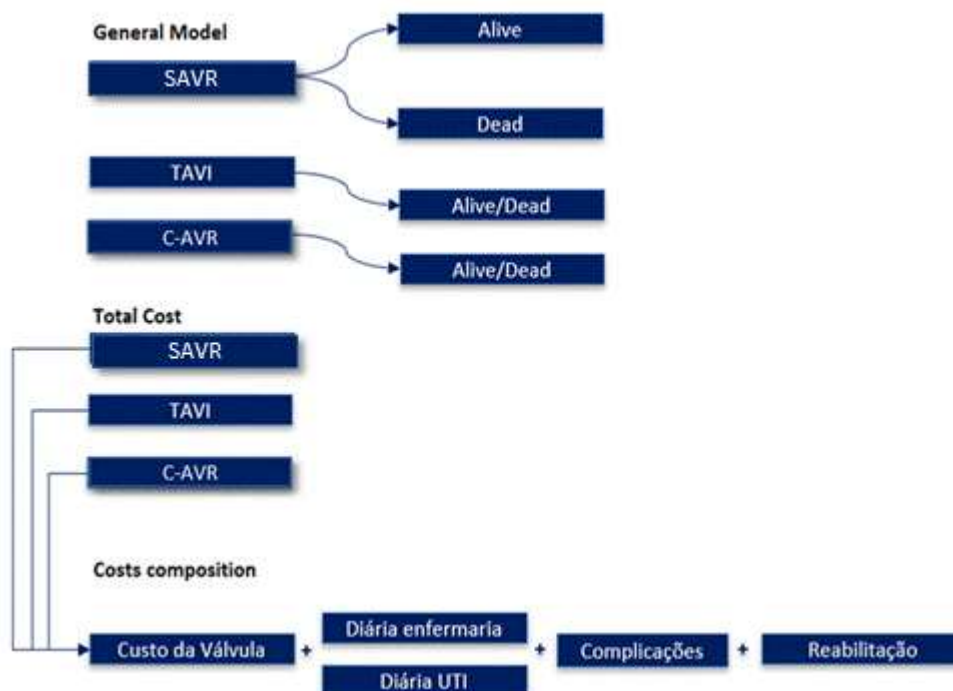
7.1.3. Desfechos – medidas de efetividade

A principal medida de efetividade é a sobrevida em 30 dias, sugerida pelo Valve Research Academic Consortium-2. Dentro do modelo outros desfechos relacionados a complicações de cada tecnologia foram consideradas, levando em conta aquelas que possuem maior impacto de custos, como: lesão renal severa (com diálise), necessidade de maior tempo de internação em UTI e sangramento maior.

7.1.4. Modelo escolhido

Foi desenvolvido avaliação econômica com modelo de árvore de decisão, uma vez que o Valve Research Academic Consortium-2 atribui a 30 dias os benefícios imediatos e com repercussão a longo prazo das intervenções realizadas em válvula aórtica¹⁹.

Figura 5 – Detalhes sobre o modelo econômico.



7.1.5. Horizonte temporal

A principal medida de efetividade é a sobrevida em 30 dias, sugerida pelo Valve Research Academic Consortium-2.¹⁹

7.1.6. Perspectiva

Sistema privado de saúde do Brasil (saúde suplementar).

7.1.7. Custos e efeitos

Os custos foram extraídos de tabelas oficiais de preços como SIMPRO, e tabelas profissionais como CBHPM (Código Brasileiro Hierarquizado de Procedimentos Médicos) além de outras fontes de informação como tabelas de diárias disponíveis na internet e entre outras. A equação que compõe os custos está expressa na figura anterior e, em maiores detalhes, na tabela a seguir.

Em relação aos efeitos (probabilidades e outras estimativas), as metanálises em rede serviram como base para quantificação do risco de morte, sangramento maior e lesão renal.

Enquanto os dias de internação foi extraído do maior estudo sobre dados de vida real e com comparações entre as três tecnologias.

Tabela 8 – Custos e probabilidades do modelo.

Variável	Significado	Estimativa
c_avr	custo de C-AVR	R\$ 23.000.00
c_perceval	custo de SAVR (ilustrado por Perceval®)	R\$ 30.500.00
c_tavi	custo de TAVI	R\$ 59.000.00
c_enfermaria	custo de diária em unidade clínica/enfermaria	R\$ 1.200.00
c_uti	custo de diária em UTI	R\$ 1.500.00
c_sangramento	custo de episódio de sangramento	R\$ 2.077.00
c_dialise	custo de diálise	R\$ 287.21
c_rehabilitacao	custo da reabilitação cardíaca	R\$ 220.45
c_procedim_avr	custo do procedimento de colocação de C-AVR	R\$ 8.256.53
c_procedim_perceval	custo do procedimento de colocação de SAVR	R\$ 8.851.48
c_procedim_tavi	custo do procedimento de colocação de TAVI	R\$ 8.720.51
c_final_cavr	custo final de C-AVR considerando probabilidades e custos do modelo	R\$ 50.133.04
c_final_perceval	custo final de SAVR considerando probabilidades e custos do modelo	R\$ 50.741.08
c_final_tavi	custo final de TAVI considerando probabilidades e custos do modelo	R\$ 72.298.54

Variável	Significado	Estimativa
p_morte_cavr	probabilidade de morte em 30 dias com C-AVR	0.05
p_morte_perceval	probabilidade de morte em 30 dias com SAVR (usado como exemplo para o modelo, Perceval®)	0.02
p_morte_tavi	probabilidade de morte em 30 dias com TAVI	0.04
dias_enf_cavr	dias internados em unidade clínica/enfermaria com C-AVR	12.40
dias_enf_perceval	dias internados em unidade clínica/enfermaria com SAVR	7.00
dias_enf_tavi	dias internados em unidade clínica/enfermaria com TAVI	1.50
dias_uti_cavr	dias internados em UTI com C-AVR	2.20
dias_uti_perceval	dias internados em UTI com SAVR	1.60
dias_uti_tavi	dias internados em UTI com TAVI	1.50
p_sangramento_cavr	probabilidade de sangramento maior com C-AVR	0.22
p_sangramento_perceval	probabilidade de sangramento maior com SAVR	0.16
p_sangramento_tavi	probabilidade de sangramento maior com TAVI	0.15
p_lra_cavr	probabilidade de lesão renal aguda (lra) com necessidade de diálise com C-AVR	0.07
p_lra_perceval	probabilidade de lesão renal aguda (lra) com necessidade de diálise com SAVR	0.11
p_lra_tavi	probabilidade de lesão renal aguda (lra) com necessidade de diálise com TAVI	0.03
p_rehabilitação	realização de reabilitação cardíaca (todas as tecnologias)	0.99

Maiores detalhes no modelo econômico em anexo.

7.1.8. Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade univariada e multivariada. A primeira teve como objetivo demonstrar a variação de preços da tecnologia em questão (SAVR, Perceval®) e a sua influência no ICER final. A análise de sensibilidade multivariada foi realizada por meio de 1000 simulações de Monte Carlo, considerando todos os parâmetros de custos e efeitos citados anteriormente e distribuições gama (probabilidades) e beta (custos). A análise probabilística foi representada por meio de gráfico de dispersão.

7.1.9. Suposições de modelo

- Pacientes com estenose aórtica valvar moderada/severa.
- Dado que os custos são representativos de 30 dias, os valores financeiros de maior relevância se encontram em ambiente intrahospitalar.
- As probabilidades foram extraídas de metanálise em rede, e quando não disponível, o maior estudo com dados de vida real com três braços comparativos (SAVR, C-AVR e TAVI) foi utilizado para extração de probabilidades.

7.2. Análise de custo-efetividade – Resultados

7.2.1. Resultados determinísticos do caso-base

SAVR é R\$ 607 mais caro que C-AVR, e quase R\$27mil mais barato que TAVI. Ao considerar a mortalidade no modelo para cálculo de ICER, é possível inferir que: SAVR apresenta custo incremental de R\$ 27593 para um paciente que sobreviva os 30 dias. Tal relação custo-efetividade incremental pode ser considerado competitivo frente ao que preconiza o Ministério da Saúde. Em relação à TAVI, SAVR é dominante.

Tabela 9 – Caso base.

Tecnologia	Custo	Mortalidade	dif. R\$	dif. Mortalidade	ICER
SAVR	R\$ 50743.95	0.023	base	base	base
C-AVR	R\$ 50136.89	0.045	R\$ 607.06	0.022	R\$ 27593.42
TAVI	R\$ 78451.07	0.044	-R\$ 27707.12	0.021	Dominante

7.2.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Os resultados de SAVR são considerados robustos, ao se verificar que as 1000 iterações se concentram em regiões de baixo custo e alta efetividade para ambas as tecnologias.

Figura 6 – Análise de sensibilidade probabilística SAVR vs C-AVR.

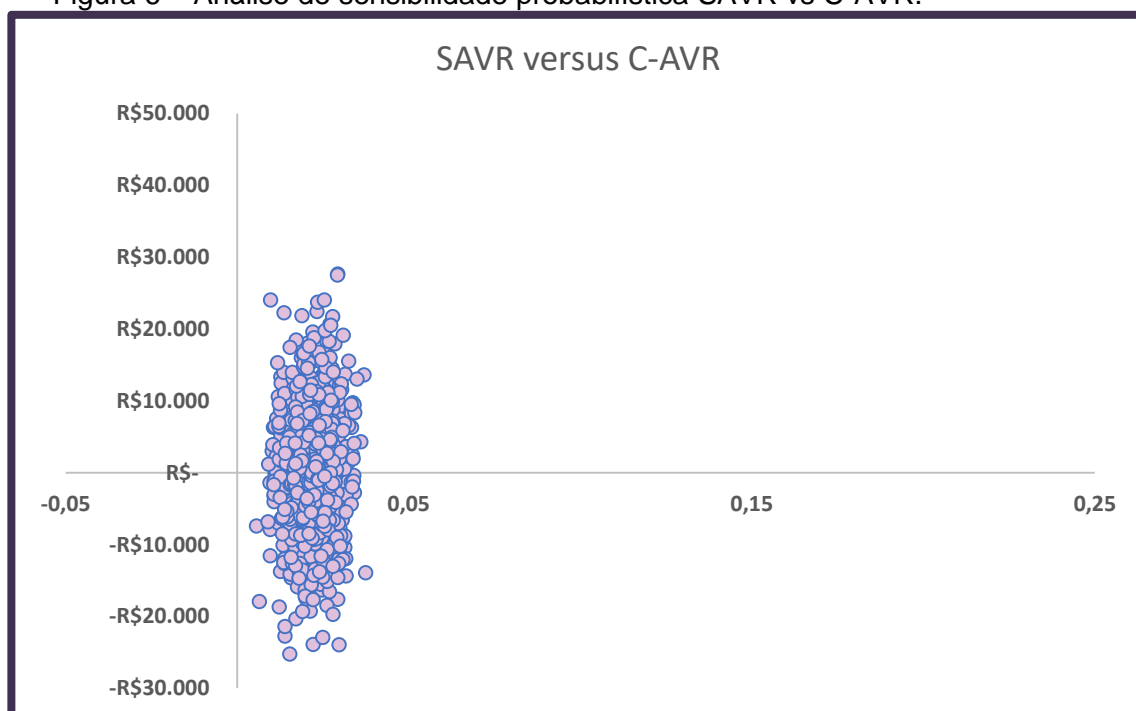
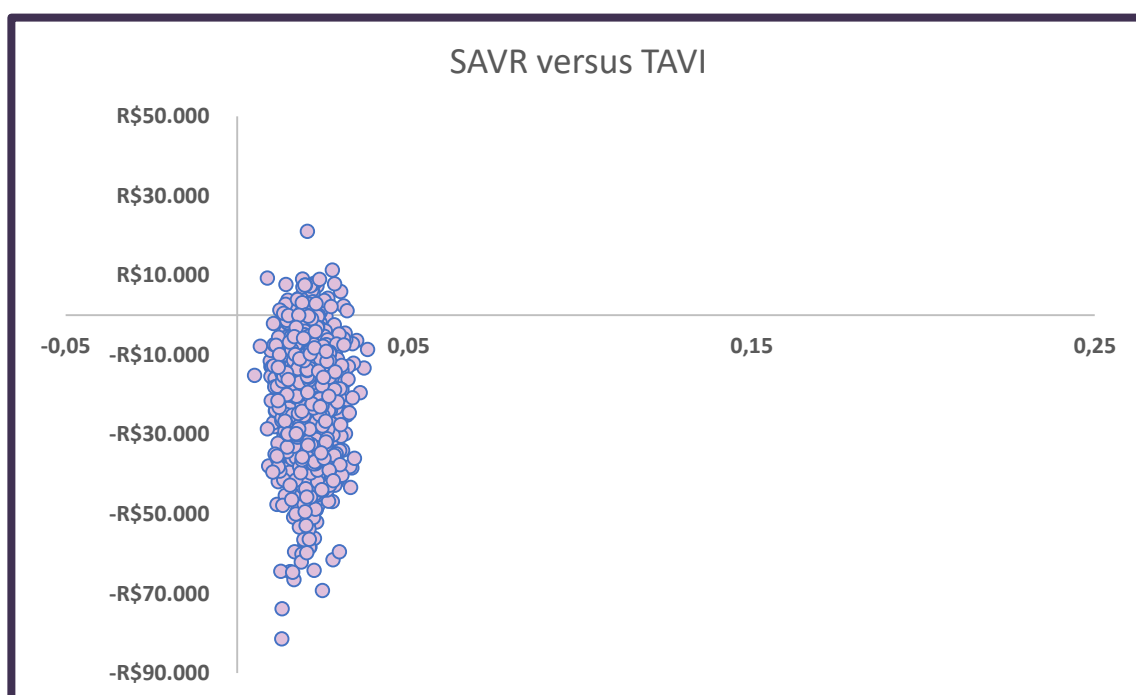


Figura 7 – Análise de sensibilidade probabilística SAVR vs TAVI.



7.2.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade

Em comparação com C-AVR, SAVR possui custo incremental de R\$ 27,5 mil reais para que um paciente tenha o desfecho de sobrevida em 30 dias. Já em relação à TAVI, SAVR é dominante na perspectiva da saúde suplementar, possivelmente relacionada à diferença de custo da tecnologia.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Essa seção é a continuação do Bloco VII do Formrol.

8.1. População

Pacientes com mais de 60 anos, com estenose aortica moderada/grave, tratados no âmbito da saúde suplementar do Brasil.

8.2. Dinâmica do mercado – *Market share*

Para obtenção do número de pessoas a serem incluídas no modelo, partiu-se dos seguintes pressupostos: a população brasileira, seguida por idosos com mais de 60 anos de idade e o percentual de pacientes com estenose nesses indivíduos. Em seguida a população de pacientes com estenose aórtica moderada e grave tratados na saúde suplementar foram os dois últimos critérios utilizados para seleção de pacientes elegíveis ao tratamento de estenose aórtica.

Tabela 10 – Seleção da população alvo.

População	2019	2020	2021	2022	2023
Brasil	210147125	211755692	213317639	214828540	216284369
>60 anos	29095075	30197077	31330235	32493765	33679986
Estenose aórtica moderada/grave	64009	66434	68927	71486	74096
SSS	14402	14948	15508	16084	16672

8.2.1. Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos (2019 a 2023).

8.2.2. Perspectiva

Saúde suplementar.

8.2.3. Custos

Os custos derivaram do modelo de custo-efetividade, onde se verificou que SAVR, C-AVR e TAVI, custam respectivamente:

8.2.4. Análise de sensibilidade

De modo a avaliar as incertezas do modelo, foram realizadas três análises de sensibilidade determinísticas, considerando os seguintes suposições, onde se define preferência como 50-60% de market share ao final dos 5 anos de horizonte temporal:

- Cenário atual: um cenário conservador, onde SAVR não passa de 15% do market share, e C-AVR é a tecnologia de preferência sobre TAVI para as operadoras;
- Cenário proposto 1: Um cenário positivista para a tecnologia, onde SAVR é a preferência e possui capacidade de controlar TAVI e C-AVR;
- Cenário proposto 2: Um cenário alternativo onde TAVI passa a ser a tecnologia de preferência sobre C-AVR e SAVR.

Tabela 11 – Market share.

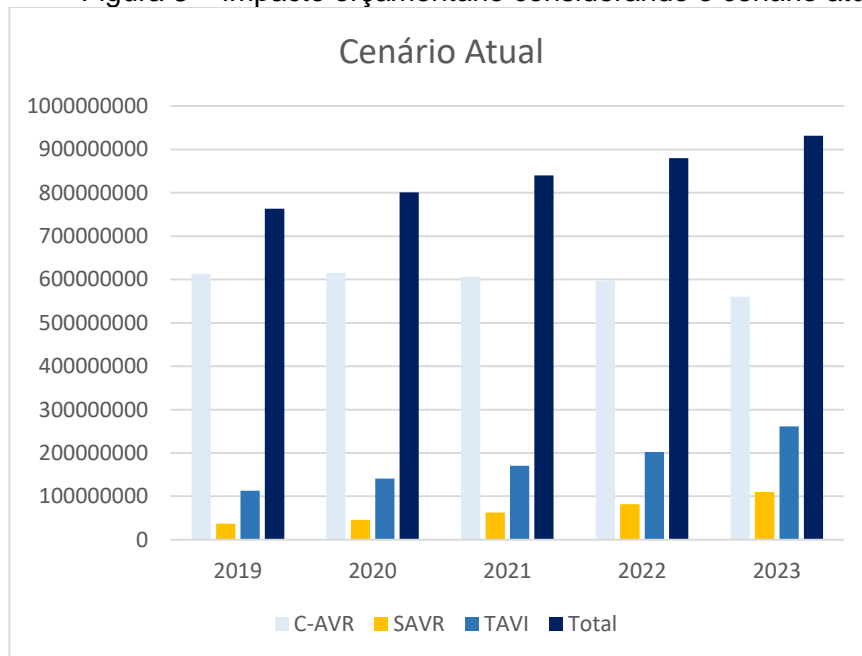
4) Market share dos produtos (atual)						
	2019	2020	2021	2022	2023	
C-AVR	0.85	0.82	0.78	0.74	0.67	
SAVR	0.05	0.06	0.08	0.1	0.13	
TAVI	0.1	0.12	0.14	0.16	0.2	
4) Market share dos produtos (proposto 1)						
	2019	2020	2021	2022	2023	
C-AVR	0.85	0.82	0.78	0.75	0.7	
SAVR	0.05	0.08	0.12	0.15	0.2	
TAVI	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
4) Market share dos produtos (proposto 2)						
	2019	2020	2021	2022	2023	
C-AVR	0.85	0.72	0.58	0.45	0.3	
SAVR	0.05	0.08	0.12	0.15	0.2	
TAVI	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	

8.3. Análise de impacto orçamentário – Resultados

8.3.1. Resultados determinísticos do caso-base

O cenário atual aponta que o setor de saúde suplementar irá gastar R\$ 4,2 bilhões ao longo de cinco anos com o tratamento de estenose de válvula aórtica, considerando o atual estado de preferência por válvulas mais “tradicionais” como C-AVR.

Figura 8 – Impacto orçamentário considerando o cenário atual.

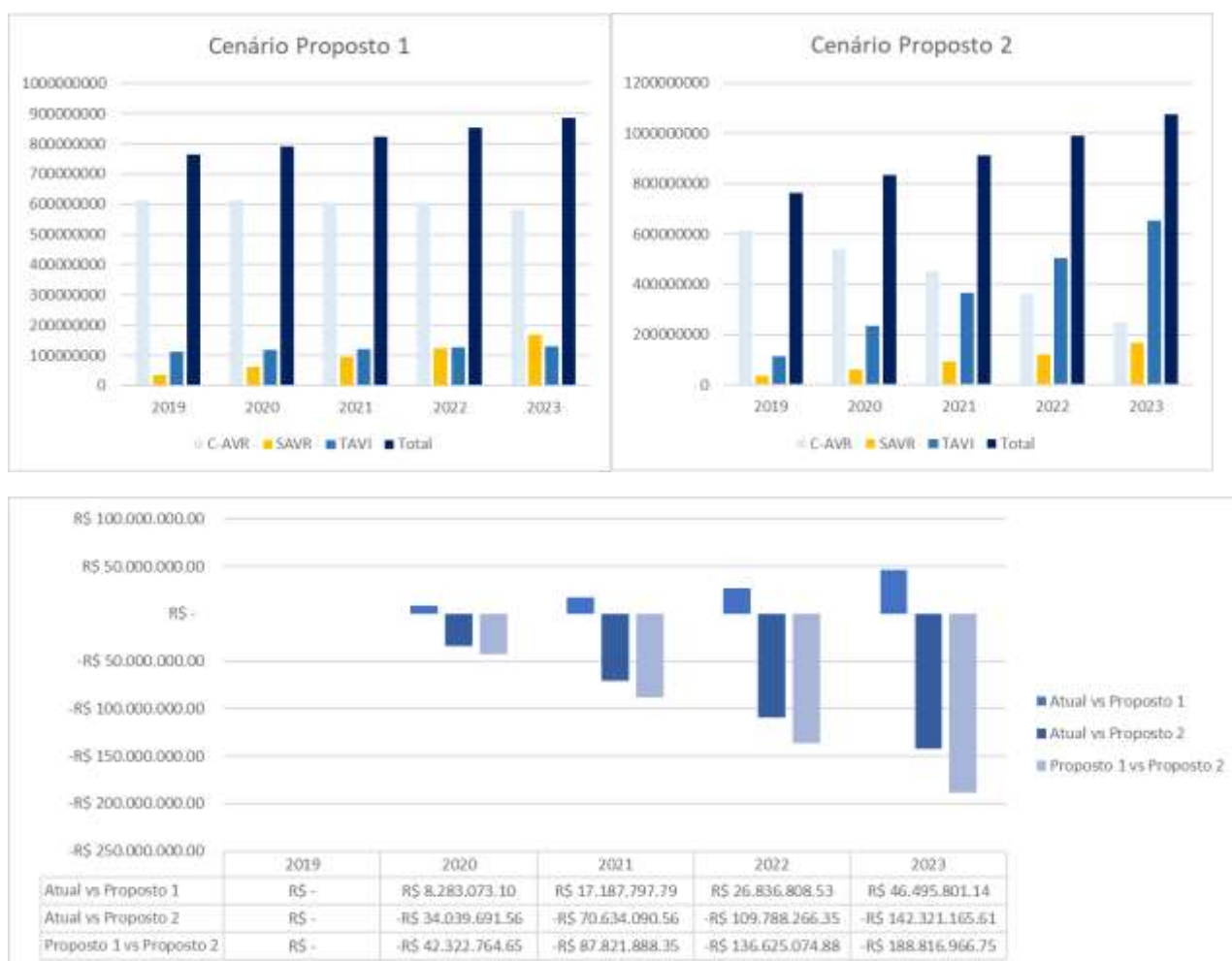


8.3.2. Resultados da análise de sensibilidade

Em cenários alternativos, como no cenário proposto 1, o gasto em cinco anos com a doença será de R\$ 4,1 bilhões, retratando uma situação onde SAVR é a válvula com maior preferência ao longo dos anos.

Do contrário, em um cenário onde TAVI (cenário proposto 2) se torna a tecnologia preferencial, o gasto em 5 anos será R\$ 4,5 bilhões. Em outras palavras, um cenário com maior penetrância de SAVR no mercado é o cenário com menor gastos globais à saúde suplementar.

Figura 9 – Impacto orçamentário considerando os cenários propostos.



8.3.3. Conclusões da análise de impacto orçamentário

Conclui-se que o cenário atual, a preferência por TAVI, seguido por C-AVR, são os que trarão maiores gastos em um horizonte de cinco anos; ao passo que SAVR é o cenário com menor impacto orçamentário. A diferença entre o cenário atual (com mais C-AVR), é R\$98 milhões mais caro que o cenário proposto 1, com maior difusão da tecnologia SAVR. Ao passo que comparado com o cenário mais caro (com maior difusão de TAVI), estima-se, que o cenário 1 (maior difusão de SAVR é R\$ 45 milhões); É importante frisar que é inevitável o crescente uso e a preferência por tecnologias menos invasivas como SAVR e TAVI, devido ao menor risco de complicações perioperatórias e entre outras vantagens outrora citadas neste dossiê. Em um cenário onde tecnologias menos invasivas são cada vez mais utilizadas, SAVR é a tecnologia com menor impacto orçamentário, ocasionando em um gasto incremental menor que um cenário onde TAVI ou C-AVR são as tecnologias predominantes.

9. CAPACIDADE INSTALADA

Essa seção é a continuação do Bloco VIII do Formrol.

Na perspectiva da saúde suplementar, a tecnologia está disponível em âmbito nacional ?	Sim
Justificativa da afirmação anterior	Hospitais de média e alta complexidade com podem realizar cirurgia cardíaca.
Quais profissionais precisam estar envolvidos na execução do procedimento ?	Cirurgião cardíaco, anestesista, perfusionista e enfermeiro.
O procedimento requer capacitação ou habilitação profissional específica para sua execução ?	Sim
Explicar a afirmação anterior	O uso da tecnologia requer que o profissional tenha experiência com o procedimento, ou seja, seja especialista em cardiologia intervencionista.
Que tipo de estabelecimentos de saúde possuem a estrutura física e/ou habilitação necessárias para execução do procedimento ?	Hospitais de média e alta complexidade com sala cirúrgica
Descreva a estrutura física necessária, citando os equipamentos, materiais e insumos (com número de registro na ANVISA) para execução do procedimento em questão.	Cirurgia cardíaca

Na perspectiva da saúde suplementar, qual o número de estabelecimentos de saúde por UF, com a estrutura física e os equipamentos necessários a operacionalização da tecnologia em saúde em proposição. Caso algum campo não possua a informação, escrever "Sem informação".

Acre	0 / Sem informação
Alagoas	1
Amapá	0
Amazonas	1
Bahia	1
Ceará	1
Distrito Federal	0 / Sem informação
Espírito Santo	0 / Sem informação
Goiás	0 / Sem informação
Maranhão	0 / Sem informação
Mato Grosso	0 / Sem informação
Mato Grosso do Sul	2
Minas Gerais	7
Pará	0 / Sem informação
Paraíba	0 / Sem informação
Paraná	7
Pernambuco	2
Piauí	0 / Sem informação
Rio de Janeiro	2
Rio Grande do Norte	0 / Sem informação
Rio Grande do Sul	3
Rondônia	0 / Sem informação
Roraima	0 / Sem informação
Santa Catarina	1
São Paulo	20
Sergipe	0 / Sem informação
Tocantins	1

Quais foram as fontes de informação utilizadas para se estabelecer os estabelecimentos de saúde com estrutura aptos para executar o procedimento em âmbito nacional ?

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV).

Considerações adicionais sobre o número de profissionais e estabelecimentos de saúde com estrutura aptos para executar o procedimento em âmbito nacional.

Todos os profissionais médicos especialistas em cirurgia cardíaca estão aptos a executar esse procedimento, cujo qual ainda conta com treinamento da indústria. Os números acima refletem os locais, onde cada centro de alta complexidade possui PELO MENOS 1 profissional capacitado a executar esse procedimento. Ou seja, o número é subestimado.

Na perspectiva da saúde suplementar, qual o número de profissionais habilitados para executar o procedimento em saúde em proposição. Caso algum campo não possua a informação, escrever "Sem informação".

Acre	0 / Sem informação
Alagoas	1
Amapá	0
Amazonas	1
Bahia	1
Ceará	1
Distrito Federal	0 / Sem informação
Espírito Santo	0 / Sem informação
Goiás	0 / Sem informação
Maranhão	0 / Sem informação
Mato Grosso	0 / Sem informação
Mato Grosso do Sul	2
Minas Gerais	7
Pará	0 / Sem informação
Paraíba	0 / Sem informação
Paraná	7
Pernambuco	2
Piauí	0 / Sem informação
Rio de Janeiro	2
Rio Grande do Norte	0 / Sem informação
Rio Grande do Sul	3
Rondônia	0 / Sem informação
Roraima	0 / Sem informação
Santa Catarina	1
São Paulo	20
Sergipe	0 / Sem informação
Tocantins	1

Quais foram as fontes de informação utilizadas para se estabelecer o número de profissionais da saúde aptos para executar o procedimento em âmbito nacional ?

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV).

Considerações adicionais sobre o número de profissionais habilitados para executar o procedimento em âmbito nacional.

Todos os profissionais médicos especialistas em cirurgia cardíaca estão aptos a executar esse procedimento, cujo qual ainda conta com treinamento da indústria. Os números acima refletem os locais, onde cada centro de alta complexidade possui PELO MENOS 1 profissional capacitado a executar esse procedimento. Ou seja, o número é subestimado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pai RG, Kapoor N, Bansal RC, Varadarajan P. Malignant Natural History of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Benefit of Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2116-2122. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.07.043
2. Grimard BH, Larson JM. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):717-724. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819236>.
3. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):561-577. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066
4. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093
5. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? *Ann Thorac Surg*. 2003;76(4):1131-6-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529999>.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25). doi:10.1161/CIR.0000000000000503
7. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: Changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(1):82-90. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.08.015
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
9. Tarasoutchi F, Montera M, Ramos A, et al. ATUALIZAÇÃO DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS DE VALVOPATIAS: ABORDAGEM DAS LESÕES ANATOMICAMENTE IMPORTANTES. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6). doi:10.5935/abc.20180007
10. Lytvynt L, Guyatt GH, Manja V, et al. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6(9):e014327. doi:10.1136/bmjopen-2016-014327
11. Wagner G, Steiner S, Gartlehner G, et al. Comparison of transcatheter aortic valve implantation with other approaches to treat aortic valve stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019;8(1):44. doi:10.1186/s13643-019-0954-3
12. Lloyd D, Luc JGY, Indja BE, Leung V, Wang N, Phan K. 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
13. Kanamori N, Taniguchi T, Morimoto T, et al. Asymptomatic versus Symptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):10080. doi:10.1038/s41598-018-28162-x
14. Phan K, Tsai Y-C, Niranjana N, et al. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(2):100-111. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2014.06.01
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. *Diretrizes Metodológicas : Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos / Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência E Tecnologia. – 4. Ed.; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2*

16. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2013:96.
17. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335-342. doi:10.5123/S1679-49742015000200017
18. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424. doi:10.1080/00273171.2011.568786
19. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, et al. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10). doi:10.1161/JAHA.115.002135
20. Baron SJ, Arnold S V., Wang K, et al. Health Status Benefits of Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Surgical Risk. *JAMA Cardiol*. 2017;2(8):837. doi:10.1001/jamacardio.2017.2039
21. Kocher AA, Laufer G, Haverich A, et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: A prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(1):110-116. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.108
22. Berretta P, Andreas M, Carrel TP, et al. Minimally invasive aortic valve replacement with sutureless and rapid deployment valves: a report from an international registry (Sutureless and Rapid Deployment International Registry)†. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. February 2019. doi:10.1093/ejcts/ezz055
23. Saxena A, Dinh DT, Yap CH, et al. Critical analysis of early and late outcomes after isolated coronary artery bypass surgery in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(5):1703-1711. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.05.086
24. Lin L, Zhang J, Hodges JS, Chu H. Performing Arm-Based Network Meta-Analysis in R with the pnetmeta Package. *J Stat Softw*. 2017;80(5). doi:10.18637/jss.v080.i05
25. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016:52.
26. Naylor NR, Atun R, Zhu N, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:58. doi:10.1186/s13756-018-0336-y
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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

32. 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. *Heart Lung Circ.* 2018;27(7):885-892. doi:10.1016/j.hlc.2017.08.010
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
 49. 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>.
 50. 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
 51. 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
 52. 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
 53. 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
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. 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
 59. Zweng I, Shi WY, Palmer S, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-risk Patients: A propensity-score matched analysis. *Hear Lung Circ.* 2016;25(7):661-667. doi:10.1016/j.hlc.2016.01.005