



Brasília, DF | Junho de 2024

Relatório de Recomendação

PRODUTO

nº XXX

Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE),
de fluxo contínuo e centrífugo, para pacientes com insuficiência
cardíaca avançada do ventrículo esquerdo, inelegíveis ao
transplante de coração (terapia de destino)

2024 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Alex da Silva Itaborahy

Andressa Braga

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Lenyslaine Frossard

Marisa Santos

Taricone de Souza Mateus

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Luiza Nogueira Losco

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

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

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

TABELA

Tabela 1. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global.	27
Tabela 2. Riscos relativos do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo frente ao tratamento clínico da insuficiência cardíaca avançada.	30
Tabela 3. Tabela resumo dos estudos incluídos na metanálise em rede.	33
Tabela 4. Resultados do modelo de custo-utilidade comparando o HM3 com o tratamento clínico.	43
Tabela 5. Análise de impacto orçamentária comparativa entre a do demandante e a revisada pelos pareceristas.	46
Tabela 6. População elegível ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo estimada pelos pareceristas.	47
Tabela 7. Número de implantes estimados pelo demandante.	47
Tabela 8. Impacto orçamentário em cinco anos comparando cenário atual e com dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.	47
Tabela 9. Impacto orçamentário em cinco anos considerando custos semelhantes pré e pós-implante.	47

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	20
Quadro 2. Contraindicações ao transplante cardíaco e ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo centrífugo.	21
Quadro 3. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa.	24
Quadro 4. Estratégias de busca bibliográfica	24
Quadro 5. Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas	26
Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática.	34
Quadro 7. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para sobrevida global.	36
Quadro 8. Estimativas de efeitos e qualidade para a comparação dos dispositivos para sobrevida global.	36
Quadro 9. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	40

FIGURA

Figura 1. Distribuição das etiologias da insuficiência cardíaca no Brasil. CMPD*: cardiomiopatia dilatada. QT+: secundária a quimioterápicos.	14
Figura 2. Sistemas de classificação da insuficiência cardíaca.	14
Figura 3. Dispositivo de assistência ventricular esquerda HeartMate 3® e detalhes do sistema de levitação magnética (Full Maglev Flow).	18
Figura 4. Componentes do sistema de assistência ventricular esquerda Heartmate 3.	19
Figura 5. Fluxograma de seleção das evidências	25
Figura 6. Diagrama dos comparadores e estudos compondo a metanálise em rede primária.	27
Figura 7. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede do desfecho de sobrevida global realizado pelos pareceristas	28
Figura 8. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede risco de morte com ensaios clínicos randomizados.	30
Figura 9. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.	35

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 10. Extrapolação da sobrevida global de pacientes após implante do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.	42
Figura 11. Gráfico de sobrevida global comparando a extrapolação dos dados a partir da Kaplan-Meier original (Weibull_KM) e da interpolação linear (Weibull_Interpolação).	42
Figura 12. Gráfico de tornado – análise de sensibilidade determinística.	44
Figura 13. Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística.	45

Relatório preliminar

SUMÁRIO

1

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. INTRODUÇÃO.....	13
4.1. A insuficiência cardíaca	13
4.2. Tratamento da insuficiência cardíaca.....	15
4.2.1. Tratamento não farmacológico.....	15
4.2.2. Tratamento farmacológico	15
4.3. Uso de dispositivos	16
4.3.1. Dispositivo de assistência ventricular esquerda.....	16
4.3.2. Indicações	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 Preço proposto para incorporação.....	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	23
6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos	23
6.1.1 Metanálise em rede	26
6.2 Descrição dos estudos selecionados	29
6.3 Outras evidências	32
6.4 Avaliação do risco de viés.....	34
6.5 Certeza das evidências	35
6.6 Alertas em agências reguladoras	37
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	40
7.1 Avaliação Econômica.....	40
7.1.1 Estrutura do modelo	41
7.1.2 Extrapolação das curvas de sobrevida.....	41
7.1.3 Utilidades	42
7.1.4 Custos	42
7.1.5 Resultados.....	43
7.1.6 Conclusão	45
7.2 Análise de impacto orçamentário	45
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	48

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	48
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE	48
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	51
13. REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS.....	56
Anexo 1	56
Anexo 2	59
Anexo 3	61

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de evidências científicas do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo e centrífugo, em pacientes com insuficiência cardíaca avançada do ventrículo esquerdo, como terapia de destino (inelegíveis ao transplante cardíaco), para incorporação da tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda é originária da empresa St. Jude Medical Brasil Ltda, do Grupo Abbott Laboratórios do Brasil. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS-INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sistema de Assistência Ventricular Esquerda de fluxo contínuo e centrífugo.

Indicação: Fornecer suporte hemodinâmico em longo prazo para pacientes com insuficiência cardíaca avançada refratária do ventrículo esquerdo, inelegíveis ao transplante de coração, como terapia de destino.

Demandante: Abbott Laboratórios

Introdução: A insuficiência cardíaca é a condição final de diversas doenças cardíacas, como doenças valvares, miocárdicas ou do pericárdio, caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue suficiente para atender as necessidades metabólicas do organismo. No Brasil, a insuficiência cardíaca acomete aproximadamente dois milhões de indivíduos, com 240 mil novos casos a cada ano, sendo uma das principais causas de reospitalização no país. O tratamento farmacológico inclui diferentes classes de medicamentos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores e diuréticos. No entanto, alguns pacientes permanecem refratários ao tratamento otimizado, mantendo baixo débito cardíaco e hipotensão arterial sintomática. Eles passam a necessitar de agentes inotrópicos intravenosos (por exemplo dobutamina) para melhorar a perfusão dos órgãos, cujo uso prolongado está relacionado a aumento da mortalidade intra-hospitalar. Esses pacientes com insuficiência cardíaca avançada refratária podem ser indicados ao transplante cardíaco, porém alguns possuem contraindicação relativa ou absoluta ao transplante e podem ser candidatos aos dispositivos de assistência ventricular. Esse dispositivo é utilizado para ampliar o auxílio no suporte à função do coração, o que pode prolongar a vida do paciente e mantê-lo estável. Os Dispositivos de Assistência ao Ventrículo Esquerdo de fluxo contínuo e centrífugo (DAVE-C) podem ser indicados de acordo com diferentes objetivos terapêuticos. Quando utilizados como dispositivo temporário, são utilizados como ponte para o transplante ou ponte para candidatura ao transplante. Entretanto, também podem ser indicados para longa permanência, no caso de pacientes inelegíveis ao transplante, com indicação denominada terapia de destino.

Perguntas de pesquisa: O uso do DAVE-C é eficaz e seguro para adultos com insuficiência cardíaca avançada, inelegíveis ao transplante cardíaco, para terapia de destino quando comparado ao tratamento clínico otimizado?

Evidências Clínicas: A revisão da literatura identificou uma revisão sistemática com metanálise em rede e três estudos observacionais, mas nenhum deles comparando diretamente apenas a população de pacientes candidatos a terapia de destino com o tratamento clínico otimizado. A revisão sistemática comparou os resultados de sobrevida entre diferentes DAVES e o tratamento clínico, estimando um risco relativo para óbito menor no DAVE-C quando comparado ao tratamento clínico (risco relativo (RR) 0,42 [IC 95%: 0,2-0,88], $p=0,011$). Já em relação aos eventos adversos, o sangramento grave que demandasse cirurgia (RR 5,49 [IC95%:1,97-15,28]), disfunção neurológica (RR 3,33 [IC95%: 1,20-9,23]) e a insuficiência ventricular direita (RR 22,59 [IC95%:1,31>100]) foram mais frequentes nos pacientes com o DAVE-C. Os estudos observacionais confirmaram a frequência de eventos adversos como sangramento grave, infecções e AVC, muitas vezes gerando reospitalizações dos pacientes. Foi elaborada uma metanálise em rede que evidenciou uma redução do risco de óbito em comparação ao tratamento clínico (HR: 0,27 [IC95%: 0,13-0,55]). A certeza da evidência foi classificada como moderada pela ferramenta GRADE NMA. Em relação ao ranqueamento dos dispositivos e o tratamento clínico, o DAVE-C foi superior em 92% das comparações realizadas.

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade evidenciou ganhos em sobrevida global e qualidade de vida, porém com maior custo do DAVE-C, quando comparado ao tratamento clínico. No modelo do demandante houve ganho de 2,53 QALYs e com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.848,59/QALY. Dois cenários foram propostos pelos pareceristas devido às incertezas dos custos do tratamento após o implante. Em ambos, houve ganho incremental de 2,01 QALYs com o uso do DAVE-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

C. No cenário 1, com custos diferentes entre o tratamento clínico e tratamento pós-implante, a RCEI foi calculada em cerca de R\$ 430 mil/QALY. No cenário 2, em que o custo do tratamento clínico anual e o do tratamento pós-implante foram iguais, a RCEI foi de cerca de R\$ 772,5 mil/ QALY. Na análise probabilística, 99,5% das simulações não foram consideradas custo-efetivas para o limiar de R\$ 120 mil por QALY.

Análise de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário foi calculado de acordo com uma demanda calculada por capacidade instalada, considerando a preparação de alguns centros nacionais que fariam os implantes. Esse cálculo foi proposto pelo próprio demandante, de acordo com sua capacidade de treinamento dos profissionais nos centros. O impacto incremental em cinco anos foi calculado em R\$ 384,5 milhões, no cenário com custos diferentes entre o acompanhamento clínico e o pós-implante, e em R\$ 554 milhões no cenário em que esses custos são iguais.

Recomendações Internacionais: o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido recomendou o implante do DAVE para terapia de destino em pessoas inelegíveis ao transplante cardíaco, sendo destacado a importância de selecionar os pacientes que apresentam maior benefício potencial em termos de sobrevida e qualidade de vida. O *Haute Autorité de Santé* também recomendou o DAVE-C em 2017.

Monitoramento do horizonte tecnológico:

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 25/2024 para participar da Perspectiva do Paciente sobre esse tema foi aberta de 18 a 22/4/2024 e sete pessoas se inscreveram. A participante relatou que a utilização do DAVE-C HM3 representou melhora significativa da sua qualidade de vida, diminuiu o uso de medicamentos, bem como reduziu as hospitalizações e a frequência às consultas médicas. Além disso, ela informou não ter tido intercorrências decorrentes do uso do dispositivo em seis anos, sendo registrados dois eventos de infecção cujo tratamento não exigiu internação hospitalar. No que se refere ao manejo e à manutenção do produto, segundo a representante, as baterias têm duração de 12 a 17 horas e são trocadas a cada dois anos e ela nunca teve problema com o controlador, o carregador e a base de energia do dispositivo.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia 06 de junho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE) ao SUS para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada do ventrículo esquerdo, inelegíveis ao transplante de coração (terapia de destino). Para esta decisão foram consideradas incertezas quanto à capacidade instalada na rede assistencial do SUS, incertezas quanto ao horizonte tecnológico e a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de custo-efetividade bem como o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

4. INTRODUÇÃO

4.1. A insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é uma condição final de diversas doenças do coração, o que justifica sua elevada prevalência. É uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo e está associada a um alto uso de recursos e despesas com saúde. Estima-se que a insuficiência cardíaca afete 26 milhões de pessoas no mundo. Sua prevalência tem crescido rapidamente devido ao envelhecimento da população e também à melhora na assistência e no tratamento desta condição ¹.

No Brasil, a prevalência de insuficiência cardíaca é de aproximadamente dois milhões de pacientes, e a sua incidência é de 240.000 novos casos a cada ano ¹. No período de 2011 até 2021, foram registradas 2.569.223 internações por insuficiência cardíaca no SUS, uma média 233.566 internações por ano, sendo considerada uma das principais causas de reospitalização no Brasil ². Neste período, o valor pago com internações por insuficiência cardíaca no país totalizou um montante de R\$ 5.290.007.248,00, em média R\$ 480.909.749,82 por ano ², representando aproximadamente 5% do orçamento de saúde do país ³.

A insuficiência cardíaca é uma condição na qual o coração perde a capacidade de bombear sangue suficiente para atender as necessidades metabólicas do organismo em repouso e, principalmente em esforço, levando a uma progressiva limitação da qualidade de vida. Na insuficiência cardíaca, ocorrem alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco, aumento da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular periférica. O diagnóstico é baseado principalmente em dados de anamnese e exame físico, tendo como principais sinais e sintomas a falta de ar, edema de membros inferiores e fadiga, além de evidências de congestão cardíaca ^{4,5}.

A insuficiência cardíaca pode ser consequência de doenças valvares, pericárdicas ou do próprio miocárdio⁶, estando as etiologias mais frequentes no Brasil destacadas na Figura 1 ⁷.

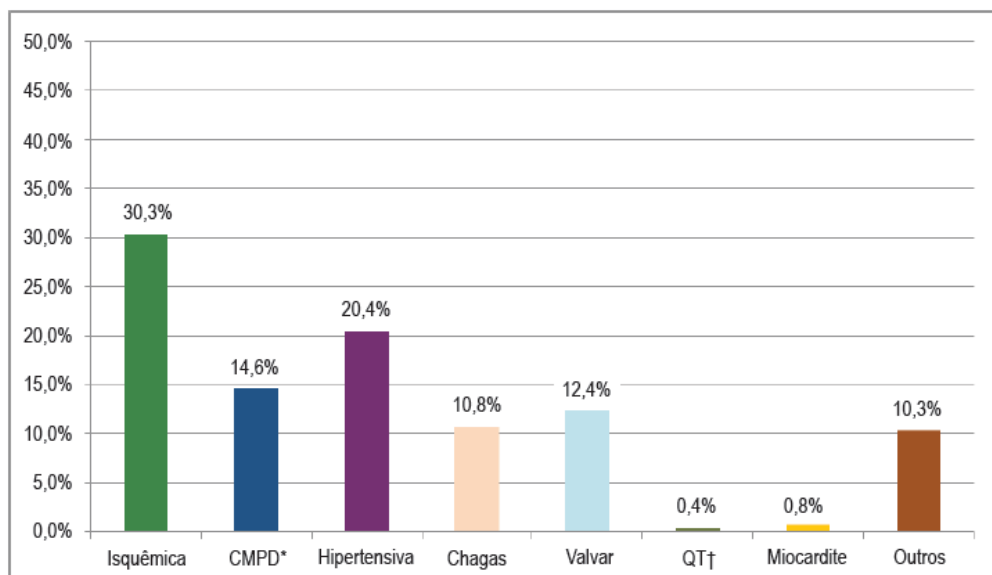


Figura 1. Distribuição das etiologias da insuficiência cardíaca no Brasil. CMPD*: cardiomiopatia dilatada. QT†: secundária a quimioterápicos.
Fonte: Albuquerque et al. (2015) ⁷.

Para avaliar a gravidade dos sintomas da insuficiência cardíaca, frequentemente é utilizada a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), que agrupa os pacientes em quatro classes funcionais. Os pacientes das classes mais graves da classificação funcional NYHA, as classes III e IV, podem ser classificados utilizando os sete perfis clínicos propostos pela *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), que auxiliam na classificação do status da doença, além do tempo em que a intervenção desse ver indicada ⁸. A Figura 2 apresenta uma comparação gráfica das duas classificações da insuficiência cardíaca.

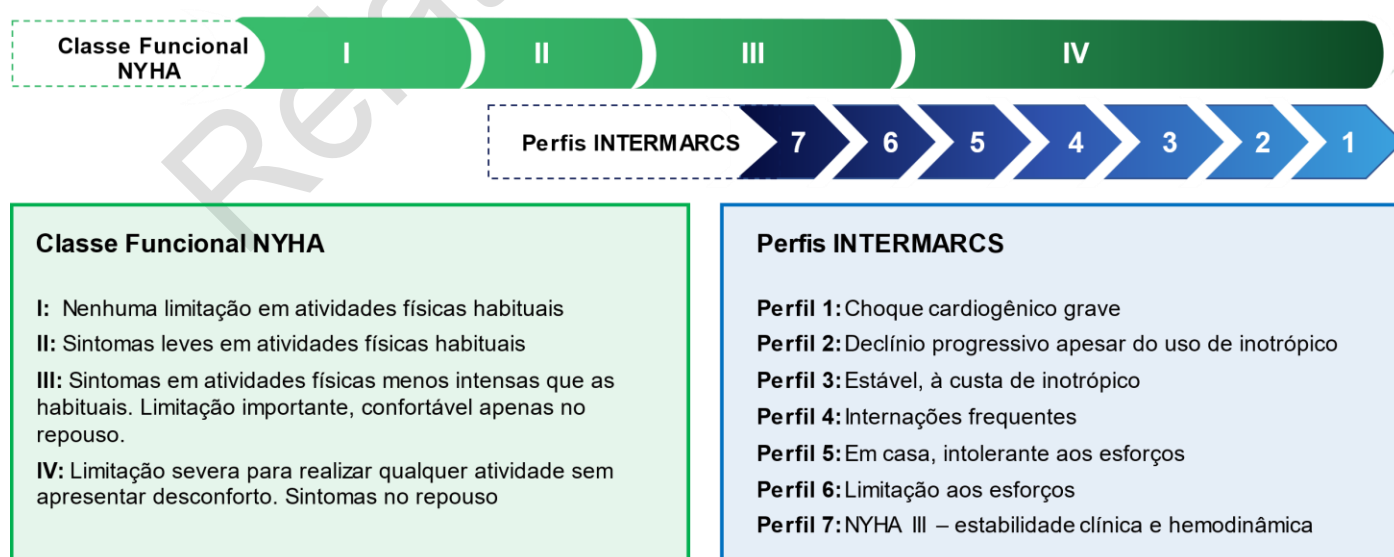


Figura 2. Sistemas de classificação da insuficiência cardíaca.

Fonte: Adaptado de Miranda et al. ⁹

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4.2. Tratamento da insuficiência cardíaca

O tratamento da insuficiência cardíaca envolve uma abordagem multidisciplinar, combinando estratégias farmacológicas e não farmacológicas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes ^{10,11}.

4.2.1. Tratamento não farmacológico

A abordagem não farmacológica envolve ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde. As principais estratégias recomendadas para os pacientes de classe funcional II a III (NYHA) ¹¹, incluem a prática de exercícios aeróbicos dentro de programas de reabilitação cardíaca de forma individualizada ¹². A restrição hídrica e de sódio é indicada para pacientes congestos ¹³, sendo o controle do peso corporal uma medida importante para monitorar a retenção hídrica ¹⁴. Além disso, imunizações contra Influenza (anual) ^{11,15} e *Pneumococcus* (dose única com reforço aos 65 anos e em pacientes com alto risco) são recomendadas ¹¹.

4.2.2. Tratamento farmacológico

A abordagem medicamentosa padrão da insuficiência cardíaca inclui inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, antagonistas do receptor da angiotensina II e antagonistas da aldosterona, além de diuréticos em casos de congestão ¹¹.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina são iniciados em doses baixas, aumentadas gradualmente até a dose-alvo ou as maiores doses toleradas. Os betabloqueadores devem ser iniciados em doses baixas e em associação ao inibidor da enzima conversora de angiotensina, com aumento da dose gradual até a dose-alvo ou as maiores doses toleradas. Os antagonistas do receptor da angiotensina II são utilizados nos pacientes com insuficiência cardíaca e que apresentem intolerância ou contraindicação ao uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. Os antagonistas da aldosterona são indicados para os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida que permaneceram sintomáticos (classe II-IV da NYHA) mesmo com tratamento otimizado. Os diuréticos são indicados para os pacientes congestos. A associação de hidralazina e nitrato ou a digoxina está indicada para pacientes específicos que permanecem sintomáticos a despeito do tratamento otimizado ¹¹.

Pacientes com evidência de hipoperfusão orgânica, hipotensão arterial sintomática, baixo débito cardíaco ou choque cardiogênico podem utilizar agentes inotrópicos intra-hospitalar. Os inotrópicos, como a dobutamina ou noradrenalina, visam melhorar o débito cardíaco e a pressão de perfusão dos órgãos¹⁶ e podem levar à melhora dos sintomas. Entretanto, o uso prolongado ou doses elevadas estão relacionados ao aumento da mortalidade intra-hospitalar, sendo preconizada a sua utilização nas menores doses e tempo possíveis ¹⁶.

4.3. Uso de dispositivos

Outras tecnologias também podem beneficiar os pacientes com insuficiência cardíaca e estão indicadas para casos específicos, como é o caso do cardioversor desfibrilador implantável e a terapia de ressincronização cardíaca, além do suporte circulatório mecânico de curto prazo como o balão intra-aórtico ou o equipamento para oxigenação por membrana extracorpórea. No entanto, parte dos pacientes com insuficiência cardíaca avançada permanecem refratários mesmo com a terapia farmacológica otimizada e o uso dos dispositivos indicados, apresentando uma progressão desfavorável da doença, podendo evoluir para dependência de agentes inotrópicos, disfunção de múltiplos órgãos e óbito ¹⁷.

O transplante cardíaco e o suporte circulatório mecânico são duas opções de tratamento para esses pacientes. Em relação ao transplante cardíaco, alguns pacientes podem apresentar contraindicações ao procedimento, e a terapia com o uso de dispositivo de assistência ventricular vem sendo desenvolvida para aumentar a assistência a esses pacientes. Um capítulo à parte sobre contraindicações ao transplante e ao implante do dispositivo é apresentado no item 5 deste relatório.

4.3.1. Dispositivo de assistência ventricular esquerda

Os Dispositivos de Assistência ao Ventrículo Esquerdo (DAVE) de primeira geração foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para uso clínico em 1994. Inicialmente, estes dispositivos de fluxo pulsátil foram indicados como suporte circulatório em pacientes aguardando transplante cardíaco (ponte para transplante). Já os dispositivos de fluxo contínuo, de segunda e terceira geração, foram aprimorados em relação a sua estrutura e função, apresentando maior durabilidade. Isso permitiu ampliar as indicações dos DAVE como uma terapia final para pacientes considerados inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino) ^{18,19}. O oitavo relatório anual do INTERMACS, em 2017, mostrou

que as taxas de sobrevivência de um e dois anos com os DAVE de fluxo contínuo usados atualmente são superiores a 80% e a 70%, respectivamente ²⁰.

Desde a sua concepção original, os DAVE preservam certas características, como a cânula de entrada posicionada no ápice do ventrículo esquerdo, permitindo que o sangue flua através da bomba, que foi aprimorada ao longo do tempo, até a cânula de saída, que conduz o fluxo sanguíneo para a circulação sistêmica do paciente, podendo estar conectada mais frequentemente a porção ascendente da aorta ou ao seu segmento descendente (ver figuras do item 5) ²¹.

4.3.2. Indicações

As indicações para o uso do DAVE são classificadas principalmente como “ponte para transplante”, “ponte para candidatura ao transplante”, “terapia destino” e “ponte para recuperação”.

A utilização como ponte para o transplante tem o objetivo de fornecer suporte circulatório a pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, elegíveis para transplante, até que o coração de um doador esteja disponível.

Na ponte para a candidatura ao transplante, o DAVE é usado como medida temporária nos casos em que pacientes estão com disfunção de órgãos-alvo devido à insuficiência cardíaca (contraindicação relativa ao transplante). A estabilização da hemodinâmica com melhora da função renal, do estado nutricional e redução da hipertensão pulmonar pode ajudar a torná-los elegíveis para transplante.

Outra indicação temporária é a “ponte para recuperação”, na qual existe a perspectiva de melhora da função ventricular após um problema agudo, como miocardite e disfunção ventricular pós-infarto agudo do miocárdio, sendo retirado o dispositivo com a melhora da função ventricular e a recuperação do paciente ^{8,22}.

A terapia de destino é aplicada em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida avançada que não são elegíveis para transplante cardíaco. Nestes pacientes, os dispositivos mais recentes apresentam maior durabilidade e podem aumentar a sobrevida dos pacientes ¹⁷.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O HeartMate 3® (HM3) é um dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo e centrífugo (DAVE-C), desenvolvido para pacientes com insuficiência cardíaca refratária em estágio terminal, e que oferece suporte mecânico circulatório de curto ou longo prazo. Esse dispositivo usa a tecnologia *Full MagLev Flow*, que consiste em um rotor levitado magneticamente com grandes intervalos de fluxo sanguíneo e um pulso artificial, que não necessita de rolamentos hidrodinâmicos ou mecânicos, com o objetivo de reduzir o risco de desgaste, geração de calor e falha do dispositivo (Figura 3). Sua tecnologia permite que os glóbulos vermelhos passem através da bomba, reduzindo o estresse de cisalhamento, o que ajuda a reduzir a hemólise – um fator importante na formação de trombos.

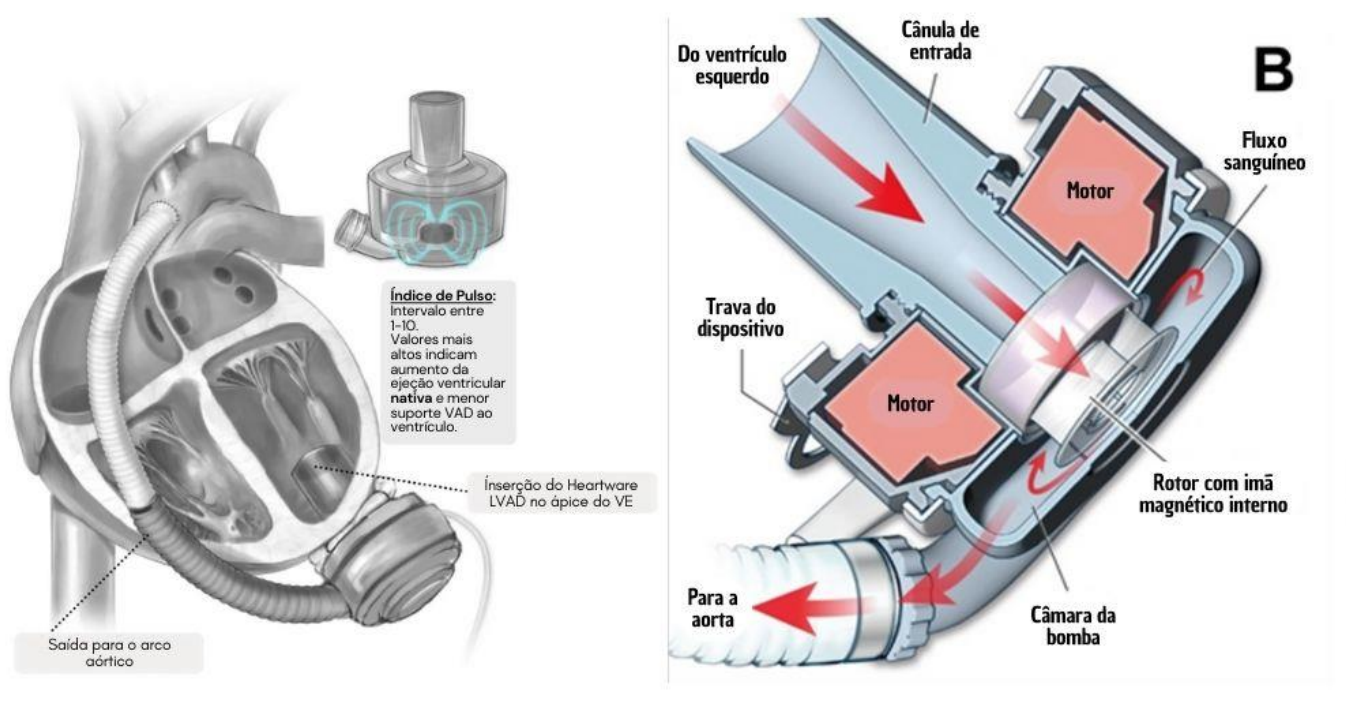


Figura 3. Dispositivo de assistência ventricular esquerda HeartMate 3® e detalhes do sistema de levitação magnética (*Full MagLev Flow*).

Fonte: Online supplement to the Boston Children's Hospital Cardiac ICU Handbook. Disponível em: <https://bchcicu.org/hm3/>²³ e Mehra et al., 2017²⁴.

O DAVE-C HM3, uma bomba de sangue destinada a oferecer suporte circulatório de longo prazo, possui um controlador do sistema com acesso extracorpóreo e é um dispositivo médico projetado para oferecer benefício terapêutico para pacientes com insuficiência cardíaca avançada refratária. Quando em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

operação, pode assumir parcialmente ou completamente o trabalho do ventrículo esquerdo, contribuindo assim com a melhora da perfusão sistêmica do paciente e dos sintomas subjacentes (Figura 4).



Figura 4. Componentes do sistema de assistência ventricular esquerda Heartmate 3.

Fonte: Felix et al., 2020²⁵.

O DAVE-C HM3 inclui todos os recursos, controles, acessórios, interfaces, fontes de energia, equipamentos de suporte, rotulagem e ferramentas necessárias para obter o benefício pretendido. A energia da linha pode ser alimentada em duas configurações: pelo módulo de energia ou pela fonte de alimentação móvel para operar o dispositivo indefinidamente (isso é conveniente para períodos em repouso ou durante o sono); ou por meio de baterias portáteis, que podem ser utilizadas em momentos de atividade, com limitação de tempo.

No Quadro 1 é apresentada a descrição técnica da tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Produtos para saúde.
Nome técnico	Sistema de assistência ventricular esquerda.
Nome comercial	HeartMate 3®.
Apresentação	Kit implante HeartMate 3® que inclui: <ul style="list-style-type: none">• Controlador backup (uma unidade)• Baterias 14v (oito unidades)• Bateria backup do módulo de força (uma unidade)• MPU (Mobile Power Unit) (uma unidade)• Carregador de bateria (uma unidade)• Coldre de baterias (uma unidade)
Detentor do registro	ST. Jude Medical Brasil Ltda. (CNPJ 00.986.846/0001-42).
Fabricante	ST. Jude Medical – Estados Unidos da América.
Indicação aprovada na ANVISA	Fornecer suporte hemodinâmico em longo prazo em pacientes com insuficiência avançada e refratária do ventrículo esquerdo do coração. Ele é previsto como um suporte temporário, como uma ponte para o transplante cardíaco ou como uma terapia de destino permanente. O HeartMate 3 é destinado a ser utilizado dentro ou fora do ambiente hospitalar.
Indicação proposta	Suporte hemodinâmico em longo prazo em pacientes com insuficiência cardíaca avançada do ventrículo esquerdo do coração como uma terapia de destino.
Registro ANVISA	Código: 10332340428.

Fonte: Manual de instruções

Contraindicações:

Segundo o fabricante, o DAVE-C é contraindicado para pacientes que não toleram ou que sejam alérgicos à terapia de anticoagulação.

Entretanto, para o caso específico da indicação para incorporação do DAVE-C no SUS, que é para pacientes inelegíveis ao transplante, algumas das contraindicações ao transplante cardíaco também podem se repetir e contraindicar o uso do DAVE-C. Para uma adequada compreensão de quais características devem ser consideradas para a população elegível ao implante do DAVE-C, foi elaborado um quadro com as contraindicações ao transplante cardíaco comparativamente com as contraindicações ao implante com o DAVE-C (Quadro 2).

Quadro 2. Contraindicações ao transplante cardíaco e ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo centrífugo.

Descrição	Transplante Cardíaco	DAVE-C
Idade > 70 anos	CI relativa ¹	NA ^{***}
Comorbidades com baixa expectativa de vida	CI ¹	CI [‡]
Infecção sistêmica ativa	CI ¹	CI ²
IMC>35 kg/m ²	CI ¹	NA ^{***}
Superfície Corporal <1,5 m ²	NA	CI [‡]
DCV grave sintomática	CI ¹	CI: déficit motor significativo ou alteração da capacidade cognitiva, CI relativa: déficit motor parcial ² .
DVP grave	CI ¹	CI relativa ²
Hepatopatia ou pneumopatia avançada	CI. Considerar transplante de múltiplos órgãos ¹	CI ²
Síndromes demenciais, retardo mental grave	CI ¹	CI: doenças neurológicas ²
Doença psiquiátrica grave	CI ¹	CI ²
Dependência química	CI relativa ¹ . Avaliação cautelosa de pacientes com história de abuso de substâncias, inclusive álcool, nos últimos 2 anos.	CI [‡]
Tabagismo ativo	CI relativa ¹ . Período de abstinência sugerido: 6 meses.	CI relativa [‡]
Baixo suporte social	CI ¹	CI (ausência de cuidadores capacitados) ²
Baixa adesão ao tratamento recomendado	CI ¹	CI ²
DM com lesão grave de órgão alvo ou HbA _{1c} >7,5%	CI ¹	CI relativa: DM de difícil controle ²
Incompatibilidade ABO e HLA	CI ¹	NA ^{***}
Embolia pulmonar <3 semanas	CI relativa ¹ .	CI relativa [‡]
Hipertensão pulmonar fixa	CI. Resistência vascular pulmonar>5 unidades de Wood (risco cirúrgico alto). Considerar transplante cardiopulmonar ¹ .	NA ^{‡***}
Neoplasia com risco de recorrência elevado ou incerto	CI. Definir tempo de remissão antes de considerar o transplante ¹ .	CI: neoplasia com prognóstico não favorável ² .
IRC (TGF estimada<30mL/min1,73m ²)	CI ¹	CI: diálise para terapia destino ²
Intolerância ao uso de cumarínicos	NA	CI ²
Malformação vascular intestinal com predisposição a sangramentos	NE	CI ²
Discrasia sanguínea	CI. Avaliar e corrigir antes do procedimento cirúrgico [†] .	CI ²
Alterações hematológicas (plaquetas <50.000 mm ³)	CI procedimento cirúrgico se plaqueta<50.000/mm ³ [†]	CI ²
Trombofilias	Avaliação individual, relacionado a alto risco para evento trombótico durante o procedimento cirúrgico [†]	CI ²
Disfunção ventricular direita moderada a grave	NA	CI relativa ²
Desnutrição	CI relativa. Risco elevado de complicações após a cirurgia [†] .	CI relativa ²
Gravidez ou pacientes que desejam engravidar	NA ^{**}	CI ²
Insuficiência aórtica sem correção cirúrgica	NA	CI [‡] . Limita eficiência do dispositivo ²
Trombose ou tumor intracardiaco extenso	Tumor cardíaco com potencial de cura é indicação ao transplante ¹ .	CI [‡] . Limita eficiência do dispositivo ²
Dissecção aórtica	NE	CI [‡] .

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; DCV: Doença Cérebro Vascular, DVP: Doença Vascular periférica; DM: Diabetes Melito, HbA_{1c}: Hemoglobina glicada; IRC: Insuficiência Renal Crônica; TGF: Taxa de filtração glomerular; NA: Não se aplica (não é considerada contraindicação ao procedimento); NE: Não evidenciada contraindicação relacionada a descrição nas diretrizes ou literatura; CI: Contraindicado, DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda com fluxo contínuo e centrífugo, HLA: Grau de sensibilização HLA (*Human Leukocyte Antigen*) - Quanto maior o PRA (*Panel-Reactive Antibodies*) maior dificuldade de encontrar doador compatível, ^{***} candidato ao DAVE-C e contraindicado ao transplante cardíaco.

Fontes:¹3ª diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco, 2018²⁶; ²Diretriz de assistência circulatória mecânica da SBC, 2016⁸; ^{**}*The International Society for heart and Lung Transplantation Guideline for the care of heart transplant recipients*, 2023²⁷; [†] II Diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011²⁸; [‡] Baseado na opinião do especialista.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Precauções:

- É necessário ter um entendimento avançado dos princípios técnicos, das aplicações clínicas e dos riscos associados ao apoio ventricular esquerdo antes de utilizar o DAVE-C.
- É necessário que a equipe cirúrgica conclua o programa de treinamento cirúrgico.
- Todos os usuários, incluindo médicos, pacientes e profissionais de saúde, devem ser treinados na operação e segurança do sistema, e acessórios de alimentação do HM3 (módulo de energia, unidade portátil de energia, carregador da bateria e baterias de íons de lítio) antes do uso.
- Não utilizar o DAVE-C em mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar. O feto em crescimento pode desalojar a bomba, podendo resultar em falhas no dispositivo, sangramento catastrófico ou morte. É necessário orientar as mulheres férteis a utilizar um método de contracepção confiável caso elas sejam sexualmente ativas.
- Para aferir regularmente a pressão arterial do paciente, necessita-se de um aparelho de Doppler de fluxo, pois como o fluxo sanguíneo com o DAVE-C é contínuo, não é possível aferir a pressão pelos métodos tradicionais.

Riscos associados:

Classe de risco “IV – Máximo risco” seguindo definição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Eventos adversos:

Segundo o manual do DAVE-C HM3, os seguintes eventos adversos podem estar associados ao uso do HM3:

- Morte;
- Sangramento (perioperatório ou posterior);
- Infecção local;
- Arritmia cardíaca;
- Insuficiência respiratória;
- Sepses;
- Infecção pelo condutor de impulsão ou pela bolsa da Bomba;
- Insuficiência cardíaca direita;
- Insuficiência renal;
- Episódio psiquiátrico (*manual não explica o que seria este evento adverso);
- Acidente vascular cerebral (AVC);

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Evento tromboembólico periférico;
- Disfunção hepática;
- Disfunção neurológica;
- Hemólise.

Os eventos adversos estão relacionados na ordem decrescente de frequência prevista, com exceção de morte, que aparece primeiro por ser uma complicação irreversível.

5.1 Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preços foi realizada no Portal de Compras do Governo Federal no dia 25/03/2024 e não foram encontradas compras realizadas com o dispositivo. O preço proposto pela empresa fabricante foi de R\$ 625.000,00 (Seiscentos e vinte e cinco mil reais), incluindo todos os itens do kit descritos no Quadro 1.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre o uso do DAVE-C, para pacientes adultos com insuficiência cardíaca avançada, inelegíveis ao transplante cardíaco, visando avaliar sua incorporação ao SUS.

A empresa demandante apresentou uma pergunta de pesquisa e sua busca e seleção de estudos incluiu 12 referências, todas comparando o DAVE-C com a versão anterior do DAVE da mesma fabricante, o DAVE de fluxo contínuo axial (DAVE-A) (HeartMate II®). Não foi selecionada qualquer referência que comparasse o DAVE-C com o tratamento clínico otimizado, comparador utilizado no SUS.

6.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com intuito de realizar uma nova busca e seleção, para ajustes do que foi realizado pela demandante, um novo acrônimo Picot (Quadro 3) e nova pergunta foram elaborados pelos pareceristas. Optou-se pela inclusão de outros tipos de estudo, além dos ensaios clínicos randomizados (ECRs), para busca de dados já analisados em alguma revisão sistemática ou dados de eventos adversos de longo prazo obtidos também em estudos observacionais.

Quadro 3. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa.

População	Adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco.
Intervenção	Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo e centrífugo.
Comparador	Tratamento clínico otimizado.
Desfechos	Primários: Sobrevida global, eventos adversos graves e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais.

Pergunta de pesquisa: O DAVE-C é eficaz e seguro para adultos com insuficiência cardíaca avançada, inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino), quando comparado ao tratamento clínico otimizado?

A nova busca foi realizada em 08 de março de 2024, nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane CENTRAL. As estratégias de busca utilizadas foram adaptadas do demandante e estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca bibliográfica

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	"heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmateIII" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device)	648
Embase	#1 'heartmate 3' OR 'heartmate iii' OR 'heart mate 3' OR 'heart mate iii' OR 'heartmate3' OR 'heartmateiii' OR (fully AND magnetically AND levitated AND left AND ventricular AND assist AND device) #2 #1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it) #3 #2 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	217
Cochrane	"heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmateIII" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device)	85
Total		950

A seleção dos estudos foi realizada com auxílio do aplicativo *online* Rayyan²⁹, em duas etapas. A primeira, foi uma triagem realizada após exclusão das duplicatas, para a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no acrônimo PICOT. Os critérios de elegibilidade foram similares aos do demandante, entretanto, apenas para acompanhamento de eventos adversos de longo prazo do DAVE-C, os estudos observacionais de braço único foram aceitos para a inclusão. Os estudos observacionais com menos de cinco anos de seguimento foram considerados como critério de exclusão.

Do total de 950 estudos identificados, 116 foram retirados por serem duplicatas e 777 excluídos na fase de leitura de título e resumo. Para leitura completa foram considerados elegíveis 57 estudos, e ao final do processo de seleção, foram incluídos para análise apenas uma revisão sistemática e três estudos observacionais conforme apresentado no fluxograma PRISMA (Figura 5).

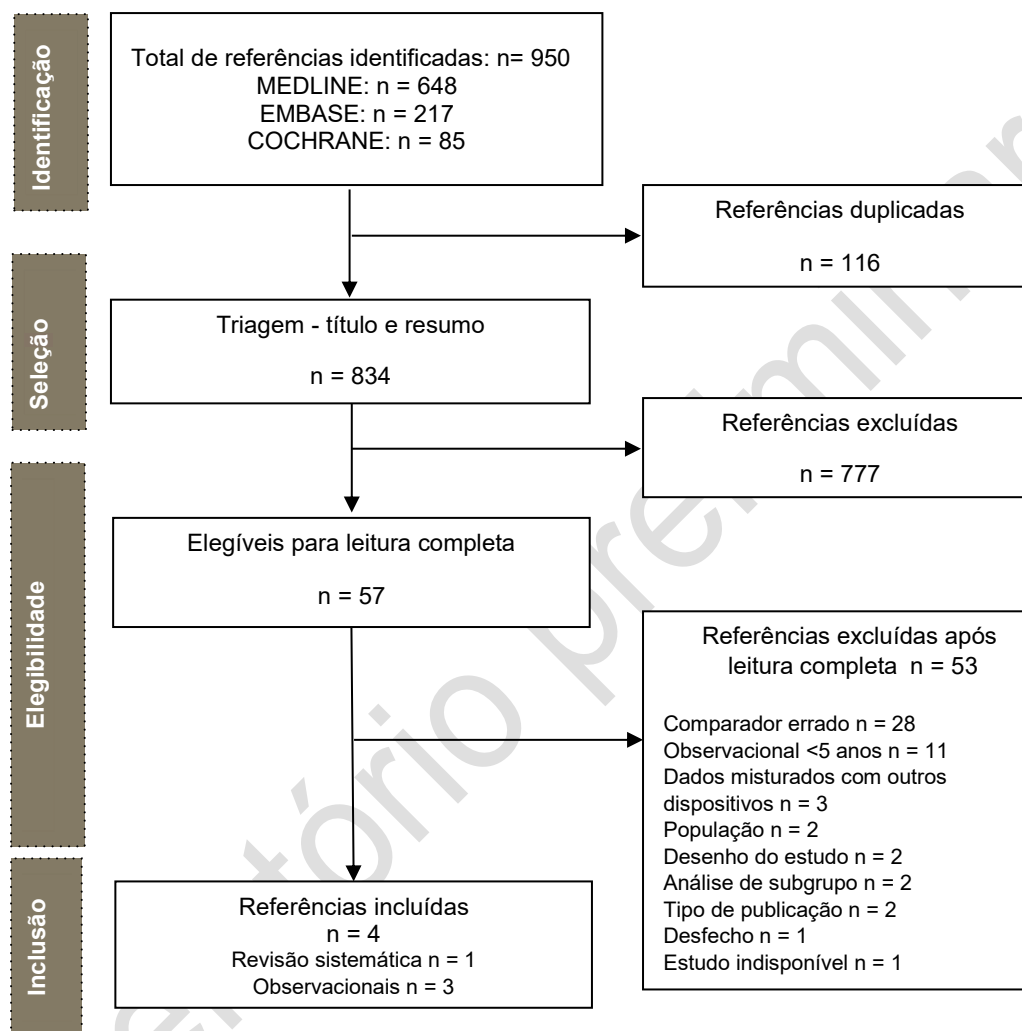


Figura 5. Fluxograma de seleção das evidências

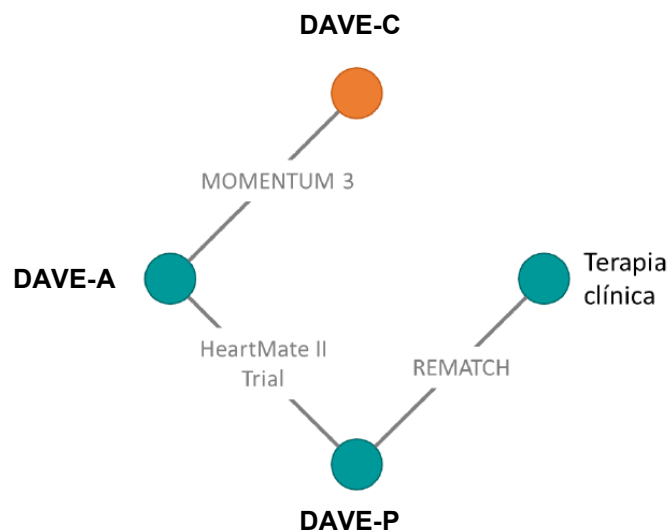
Uma análise comparativa entre a pesquisa e seleção realizadas pelo demandante e a dos pareceristas é apresentada no Quadro 5. Detalhes da busca do demandante são apresentadas no Apêndice 1.

Quadro 5. Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas

Descrição	Demandante	Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino). Considerada adequada.	Assim como realizado pelo demandante, devido à ausência de publicações específicas para população (terapia de destino), foram incluídos pacientes com outros tipos de indicação para o dispositivo.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Heartmate 3. Parcialmente adequado.	Foi utilizado o tipo de dispositivo e não o nome comercial.
Pergunta de pesquisa: Comparador	Tratamento clínico ou outro DAVE de longa permanência. Considerada inadequada.	O demandante incluiu na busca outros dispositivos que não estão incorporados ao SUS. Comparador dos pareceristas foi apenas o tratamento clínico otimizado da insuficiência cardíaca avançada.
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Primários: Sobrevida global, eventos adversos graves. Secundários: eventos cardiovasculares, reospitalização, reoperação, classe funcional, qualidade de vida. Considerados adequados.	Optou-se por focar nos seguintes desfechos: Sobrevida global, eventos adversos graves e qualidade de vida.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado. Parcialmente adequado.	Foram incluídas também revisões sistemáticas e estudos observacionais
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em três bases de dados com estratégia de busca adequada para cada base. Adequada.	Adaptada e atualizada com a inclusão na busca por revisões sistemáticas e estudos observacionais.
Estudos incluídos	Foram incluídos dois estudos com 12 publicações no total. Nenhum dos estudos selecionados pelo demandante comparou o DAVE-C ao tratamento clínico otimizado.	Foram incluídos três estudos observacionais e uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de diferentes modelos de DAVE e tratamento clínico otimizado.

6.1.1 Metanálise em rede

Para obtenção de riscos do DAVE-C frente ao tratamento clínico, o demandante realizou uma comparação indireta por meio de uma metanálise em rede frequentista, baseada em ECRs pivotais que compararam diferentes gerações de DAVE até a comparação com terapia clínica para pacientes inelegíveis para transplante. A rede primária da metanálise foi composta por quatro tratamentos, por meio de três comparações diretas disponíveis. A comparação entre o DAVE-C e o DAVE-A foi obtida em análise de subgrupo do estudo MOMENTUM 3³⁰. Em outro ensaio (Heartmate II Trial)³¹, o DAVE-A foi comparado com a geração anterior do dispositivo, um DAVE de fluxo pulsátil (DAVE-P). Por fim, para a conexão com terapia clínica, o DAVE-P foi comparado à terapia clínica no estudo REMATCH³². A Figura 6 apresenta a rede primária dos estudos que compuseram a metanálise em rede do demandante.



DAVE-A: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo axial; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; DAVE-P: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo pulsátil.

Figura 6. Diagrama dos comparadores e estudos compondo a metanálise em rede primária.

Fonte: Adaptado do dossiê de submissão da fabricante.

Os desfechos avaliados na metanálise foram sobrevida global, AVC e sepse. Tanto para sepse, quanto para o AVC, as metanálises em rede não apresentaram diferenças significativas na comparação do DAVE-C com a terapia clínica (*hazard ratio* (HR) 0,64 (IC 95% 0,26 – 1,58) e 1,08 (IC 95% 0,24 – 4,86), respectivamente).

Os resultados da metanálise em rede da sobrevida global são descritos na Tabela 1, e demonstram que o DAVE-C apresentou redução significativa da mortalidade em dois anos em comparação com a terapia clínica. Os resultados dos modelos de efeito fixo e de efeitos randômicos foram iguais.

Tabela 1. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global.

DAVE-C	0,87 (0,63 – 1,20)		
0,87 (0,63 – 1,20)	DAVE-A	0,59 (0,35 – 0,99)	
0,51 (0,28 – 0,95)	0,59 (0,35 – 0,99)	DAVE-P	0,52 (0,34 – 0,79)
0,27 (0,13 – 0,56)	0,31 (0,16 – 0,60)	0,52 (0,34 – 0,79)	Terapia clínica

DAVE-A: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo axial; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; DAVE-P: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo pulsátil.

Nota: Rede composta apenas por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3 [subgrupo terapia de destino], Slaughter et al. 2009 e REMATCH). Dados apresentados são *hazard ratio* (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre DAVE-C e terapia clínica destacado em negrito;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os pareceristas realizaram uma outra metanálise em rede frequentista para conferência dos riscos obtidos pelo demandante. A metanálise em rede foi realizada por meio do aplicativo web Shiny, desenvolvido pelo Núcleo de Bioestatística e Bioinformática do INC (NBB/INC) e disponível de forma gratuita no endereço eletrônico <http://nbbinc.info/> ³³. Os resultados foram confirmados, conforme observado na Figura 7.

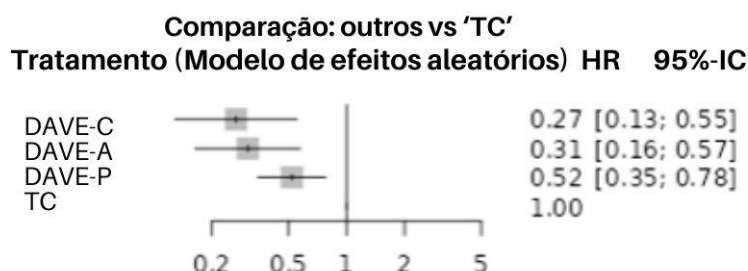


Figura 7. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede do desfecho de sobrevida global realizado pelos pareceristas

O demandante considerou que o estudo REMATCH, que comparou DAVE-P (primeira geração) com terapia clínica, era um ensaio antigo, publicado em 2001, e que poderia não representar a evolução das terapias clínicas para os pacientes com insuficiência cardíaca avançada disponíveis atualmente. Portanto, conduziu uma análise complementar para a sobrevida global, visando considerar uma evidência para o efeito da terapia clínica mais recente. Foi adicionado um estudo observacional, prospectivo multicêntrico intitulado ROADMAP ³⁴, que comparou o DAVE-A com a terapia clínica, em uma rede alternativa para nova metanálise em rede, apresentada no Apêndice 2. O resultado da análise de efeito fixo foi apresentado, demonstrando ainda uma diferença significativa frente ao tratamento clínico (HR 0,49 (IC 95%, 0,29-0,81)).

Embora o resultado da sobrevida global ainda tenha sido favorável para o DAVE-C, a heterogeneidade trazida pela inclusão do estudo demandaria uma análise de efeito randômico, que não teria diferença estatisticamente significativa. Contudo, **a inclusão na metanálise da rede primária foi considerada inadequada**, pois o estudo ROADMAP foi um estudo não randomizado e com análise de uma população não específica para terapia de destino. Além disso, houve *crossover* em parte dos pacientes do grupo de terapia clínica, que acabaram colocando o DAVE-A posteriormente. **Por essas razões, os pareceristas optaram por manter para eficácia os resultados apenas da metanálise em rede primária.**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

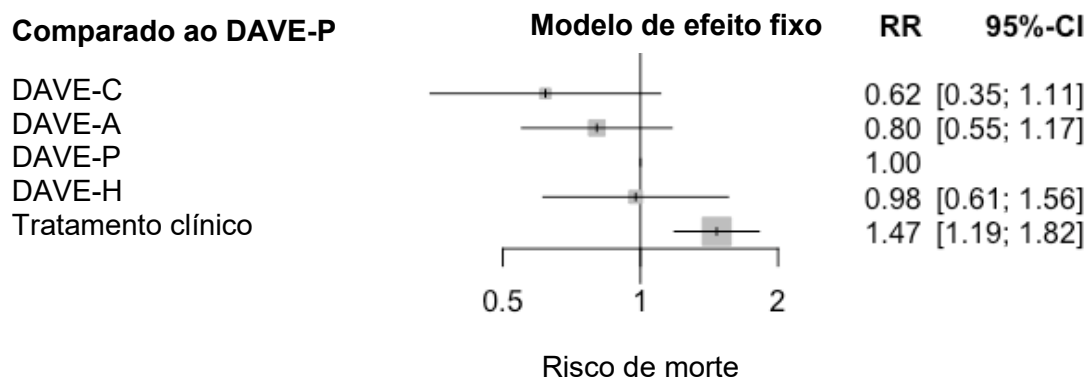
6.2 Descrição dos estudos selecionados

A única revisão sistemática incluída na busca dos pareceristas era também uma metanálise em rede que comparava resultados de diferentes DAVE e da terapia clínica de tratamento da insuficiência cardíaca avançada ³⁵. Já os estudos observacionais eram de braço único, com pelo menos cinco anos de seguimento, e foram incluídos para avaliação de eventos adversos ocorridos após implante do DAVE-C.

Cavarretta et al., 2019

Uma revisão sistemática com metanálise em rede, de ECRs e estudos observacionais, foi realizada com o objetivo de comparar os resultados de sobrevida entre diferentes dispositivos DAVE em comparação com o tratamento médico convencional. O desfecho primário avaliado foi a morte por todas as causas e os desfechos secundários foram sangramento, infecção e AVC. Além desses, outros eventos adversos foram avaliados como desfechos adicionais. A metanálise em rede utilizada foi do tipo frequentista, com rede de efeito fixo, para comparar a incidência de eventos adversos entre diferentes DAVE, e de efeito randômico, para fins de sensibilidade.

Um total de 2.248 pacientes foram incluídos na análise, provenientes de quatro ECRs e quatro estudos observacionais. Os ECRs utilizados foram os três utilizados na rede do demandante (REMATCH ³², Slaughter et al. (2009)¹⁸ e o MOMENTUM 3³⁶) e um que comparava o DAVE-A com outro DAVE, de fluxo também contínuo e centrífugo, mas com levitação hidrodinâmica (DAVE-H)³⁷, e contribuíram com 1.141 pacientes no estudo. Os outros 1.107 vieram dos quatro estudos observacionais incluídos na análise de sensibilidade³⁸⁻⁴¹. Na análise realizada da rede primária para o risco de morte, incluindo apenas os quatro ECRs, o dispositivo referência foi o DAVE-P e os resultados são apresentados na Figura 8. Nenhum DAVE apresentou diferença significativa para o DAVE-P. Apenas houve diferença estatística para o tratamento clínico.



DAVE-A: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo axial; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; DAVE-H: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo levitação hidrodinâmica; DAVE-P: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo pulsátil.

Figura 8. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede risco de morte com ensaios clínicos randomizados.

Para todos os resultados das comparações do DAVE-C frente ao tratamento clínico, os riscos relativos (RR) obtidos nas metanálises em rede são apresentados na Tabela 2. Os resultados apresentaram risco de morte significativamente menor para os pacientes que fizeram o implante do DAVE-C. Contudo, o sangramento que demandasse cirurgia, a disfunção neurológica e a insuficiência ventricular direita foram significativamente maiores no grupo DAVE-C.

Tabela 2. Riscos relativos do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo frente ao tratamento clínico da insuficiência cardíaca avançada.

Eventos adversos ou morte	DAVE-C versus Tratamento clínico Risco relativo (intervalo de confiança 95%) p valor
Morte	0,42 (0,23; 0,88) p=0,011
Sangramento que necessite de cirurgia	5,49 (1,97; 15,28) p=0,001
Disfunção hepática	9,06 (0,13; >100) p=0,195
Disfunção neurológica	3,33 (1,20; 9,23) p=0,02
Disfunção renal	0,51 (0,20; 1,30) p=0,161
Insuficiência ventricular direita	22,59 (1,31; >100) p=0,033
Sepse	1,44 (0,68; 3,03) p=0,356
Acidente vascular cerebral	2,51 (0,60; 10,55) p=0,210

DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo;

Quando realizada a análise de sensibilidade, com a inclusão dos quatro estudos observacionais, o RR do DAVE-C frente ao tratamento clínico passou a ser de 0,59 (IC 95% 0,40-0,88).

Importante ressaltar que em nenhum dos resultados apresentados na metanálise em rede houve avaliação de subgrupos por objetivo terapêutico, com separação dos resultados para ponte para transplante, ponte para candidatura ao transplante ou terapia de destino.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Schmitto et al., 2023

Em um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, foram apresentados dados de um registro predominantemente europeu de dados de pacientes com DAVE, chamado ELEVATE⁴². Neste registro, uma coorte de 540 pacientes teve seu estado clínico e funcional acompanhado por dois anos, e, após a aprovação de sua extensão, por cinco anos, a fim de avaliar dados de sobrevida daqueles que realizaram implante do DAVE-C. Dessa coorte, 463 pacientes realizaram implante primário (interesse deste relatório), e desses, 122 tinham indicação de terapia de destino (26,3%). Da coorte inicial, apenas 254 pacientes consentiram em participar do acompanhamento estendido de cinco anos, sendo 247 do grupo do implante primário.

O sangramento grave ocorreu em 32,8% dos pacientes nos dois primeiros anos e 18,2% entre dois e cinco anos. O sangramento gastrointestinal ocorreu em 10,2% e 8,1%, respectivamente. Nos mesmos marcos temporais citados, infecções graves ocorreram em 56,4% e 48,6%, respectivamente, sendo 29,2% e 29,6% de infecção do sítio percutâneo e 15,1% e 12,1% de sepse, respectivamente. A sobrevida livre de reospitalização em dois anos foi 30,9% e, entre dois e cinco anos, foi de 37,9%, com a maioria das hospitalizações causadas pelos EAs.

O desfecho composto de sobrevida livre de sangramento não cirúrgico, AVC ou trombose de bomba foi de 43,8% (IC 95%, 38,8%-48,8%), enquanto as taxas de sobrevida livre apenas de AVC ou de sangramento grave foram de 58,1% (IC 95%, 52,9%-62,8%) e 40,6% (IC 95%, 35,7%-45,4%), respectivamente.

O total de mortes na coorte de implante primário foi de 146, sendo a principal causa a infecção/sepse (26/146), seguida de AVC (20/146). A qualidade de vida, avaliada por meio do EQ-5D-5L VAS, que na linha de base estava com média de 35 pontos (desvio padrão (DP) 20 pontos) apresentou 64 (DP 20) pontos aos cinco anos do estudo.

Numan et al., 2023

O estudo observacional multicêntrico, de Numan et al. (2023)⁴³, realizado em três diferentes países entre dezembro de 2015 e dezembro de 2019, avaliou uma coorte de 377 pacientes submetidos ao implante com DAVE-C. O desfecho secundário apresentou dados de um desfecho composto por sobrevivência livre de AVC e substituição da bomba. Cento e quarenta e quatro pacientes (38%) faleceram, sete pacientes (2%) foram explantados, 75 pacientes (20%) sofreram transplantes e oito pacientes foram submetidos a uma cirurgia de substituição durante o acompanhamento. A sobrevida livre de AVC e de substituição da bomba

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

em cinco anos foi de 48%. Para esse desfecho secundário, oito pacientes fizeram a cirurgia de substituição da bomba e 62 pacientes sofreram um AVC.

Merlo et al., 2023

Um estudo retrospectivo envolvendo 141 pacientes consecutivos submetidos ao implante do DAVE-C (87,9% como terapia de destino) foi conduzido em um hospital universitário norte-americano, entre 2015 e 2021 ⁴⁴. O principal objetivo do estudo foi estimar a incidência de falha mecânica que exigiu intervenção cirúrgica para correção nestes pacientes.

Foram encontradas 11 (7,8%) complicações mecânicas durante o seguimento, sendo seis de obstruções do enxerto de saída e cinco por trombooses agudas de bomba. Dos 11 pacientes, apenas um (9,1%) evoluiu a óbito. O tempo médio do implante até a complicação mecânica foi estimado em 828 dias.

Em relação a outras complicações, 4,3% (6/141) dos pacientes apresentaram sangramento com necessidade de retorno ao centro cirúrgico ou hemotransfusão durante o pós-operatório (até sete dias após o procedimento). Além disso, 2,1% (3/141) dos pacientes evoluíram com AVC até 30 dias após o procedimento; 20,6% (29/141) dos pacientes apresentaram insuficiência renal e 11,3% (16/141) evoluíram a óbito durante a hospitalização para o implante do DAVE-C. A mediana do tempo de hospitalização foi de 32 (intervalo interquartilico (IIQ): 23-45) dias, sendo que 11,6 (IIQ: 8-16,8) dias foram em unidade de terapia intensiva.

6.3 Outras evidências

Considerando que houve necessidade de realizar a metanálise em rede para obtenção de um risco entre a terapia medicamentosa e o DAVE-C (grupo terapia de destino), um resumo com as principais características de base dos três estudos e dos principais desfechos é apresentado na Tabela 3. Uma descrição dos estudos também é apresentada no Anexo 3.

Tabela 3. Tabela resumo dos estudos incluídos na metanálise em rede.

Estudo	REMATCH		HeartMate II trial		MOMENTUM 3 (subgrupo)	
Autor, Ano	Rose, 2001		Slaughter, 2009		Goldstein, 2020	
Ano	1998-2001		2005-2007		2014-2016	
Tipo de estudo	Multicêntrico, aberto, randomizado, 1:1		Multicêntrico, aberto, randomizado, 2:1		Análise de subgrupo dos pacientes com DAVE indicado para terapia definitiva. Subgrupo do ensaio clínico randomizado, multicêntrico aberto, 1:1	
Acompanhamento (em anos)	2		2		2	
População	Adultos com IC avançada inelégíveis a transplante		Adultos com IC avançada inelégíveis a transplante		Adultos com IC avançada (foi realizada análise de subgrupo terapia de destino).	
Desfecho Primário	Óbito por qualquer causa		Sobrevida livre de AVC incapacitante ou de reoperação para troca do DAVE		Sobrevida livre de AVC incapacitante ou de reoperação ou substituição do dispositivo após seis meses da implantação	
Descrição	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador	Intervenção	Comparador
Tratamento	DAVE-P	Tratamento clínico	DAVE-A	DAVE-P	DAVE-C	DAVE-A
População incluída	68	61	134	66	317	307
Idade em anos - média±DP	66±9,1	68±8,2	62±12	63±12	63±12 ²	
Masculino - n (%)	53 (78)	50 (82)	108 (81)	61 (92)	513 (82,2) ²	
CF III NYHA - n (%)	NA	NA	31 (24)	12 (22)	1,1 ^{2,3}	
CF IV NYHA - n (%)	68 (100)	61 (100)	95 (75)	43 (78)	98,9 ²	
FE VE - média (DP)	ND	ND	17,0 ±5,5	16,8±5,4	ND	
Índice Cardíaco (L/min/m ²)	1,9±0,99	2,0±0,61	2,0±0,6	2,1±0,6	ND	
Em uso de inotrópicos - n (%)	44 (65)	44 (72)	103 (77)	55 (83)	534 (85,6) ²	
Sobrevida global	27 (39,7%)	7 (11%)	58% (IC 95%: 49-67)	24% (IC95%: 1-46%)	243(76,7)	225 (73,4)
Sepse	0,60 taxa/paciente-ano	0,3 taxa/paciente-ano	48 (36)	26 (44)	48 (15,1)	56 (18,2)
Infecção relacionada ao DAVE - n (%)	0,41 taxa/paciente-ano + 0,23 taxa/paciente-ano	NA	47 (35)	21 (36)	74 (23,3)*	59 (19,2)*
AVC isquêmico - n (%)	ND	ND	11 (8)	4 (7)	19 (6,0)	41 (13,4)
AVC hemorrágico - n (%)	ND	ND	15 (11)	5 (8)	17 (5,4)	31 (10,1)
Trombose suspeita ou confirmada do dispositivo - n (%)	0,06 taxa/paciente-ano	NA	5 (4)	0	6 (1,9)	43 (14,0)
Substituição do dispositivo - n (%)	10 (15%)	NA	12 (9)	20(34)	8 (2,5) [†]	44 (14,3) [†]
Sangramento gastrointestinal - n (%)	ND	ND	ND	ND	91 (28,7)	114 (37,1)
Reospitalização - n (%)	ND	ND	107 (94)	42 (96)	2,12 eventos/paciente-ano	2,43 eventos/paciente-ano

Legenda:*Descrita apenas infecção de *driveline*; †: Disponibilizado apenas os dados referentes ao primeiro evento, sendo este evento a reoperação que inclui troca do DAVE, transplante de urgência por mal funcionamento do DAVE, explante do DAVE, desativação permanente do DAVE; ²características basais dos subgrupos não foram apresentadas em separado por tratamento; ³: Neste estudo a classe funcional foi descrita pela classificação INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), está população se encontra nos estágios 5 a 7;

AVC: Acidente Vascular Cerebral; CF: Classe Funcional; DAVE: Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda; DAVE-A: DAVE com fluxo contínuo axial; DAVE-C: DAVE com fluxo contínuo centrífugo; DAVE-P: DAVE com fluxo pulsátil; DP: Desvio padrão; FE VE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; n: número de indivíduos com a característica; NA: Não se aplica; ND: Não descrito; NYHA: *New York Heart Association*.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.4 Avaliação do risco de viés

A análise da qualidade metodológica da revisão sistemática com metanálise incluída ³⁵ foi realizada por meio da ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2)*⁴⁵ e é apresentada no Quadro 6. A qualidade metodológica foi classificada como baixa, por penalização em um domínio crítico, por não apresentar a estratégia de busca, e realizar buscas complementares manual, com especialistas ou em literatura cinzenta. Além disso, os estudos incluídos não foram descritos em detalhes, nem se apresentavam fonte de financiamento.

Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança geral
Cavarretta et al. 2019	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Baixa

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos que participaram da metanálise em rede foi realizada para os ECR com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*)⁴⁶. Os desfechos analisados foram a sobrevida global, AVC e sepse, os mesmos analisados nas metanálises realizadas. Em todas as análises por protocolo e para sobrevida global e sepse na intenção de tratar, o risco de viés foi considerado com algumas preocupações. Os dois estudos que analisaram a população por protocolo foram penalizados por desvios das intervenções pretendidas. Já o estudo REMATCH, a população avaliada foi por intenção de tratar, mas houve penalização por ausência de publicação do protocolo do estudo. Para o AVC, a penalização mais grave ocorreu por seleção do resultado reportado que apresentou dados de outros eventos neurológicos em conjunto (Figura 9).

Por protocolo	ID	Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	Goldstein, 2020A	MOMENTUM 3	DAVE centrífugo	DAVE axial	Sobrevida global	+	!	+	+	+	!
	Goldstein, 2020B	MOMENTUM 3	DAVE centrífugo	DAVE axial	AVC	+	!	+	+	+	!
	Goldstein, 2020C	MOMENTUM 3	DAVE centrífugo	DAVE axial	Sepse	+	!	+	+	+	!
	Slaughter, 2009A	Slaughter, 2009	DAVE pulsátil	DAVE axial	Sobrevida global	+	!	+	+	!	!
	Slaughter, 2009B	Slaughter, 2009	DAVE pulsátil	DAVE axial	AVC	+	!	+	+	!	!
	Slaughter, 2009C	Slaughter, 2009	DAVE pulsátil	DAVE axial	Sepse	+	!	+	+	!	!
Intenção de tratar	ID	Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	Rose, 2001A	REMATCH	DAVE pulsátil	Trat. medicamentoso	Sobrevida global	+	+	+	+	!	!
	Rose, 2001B	REMATCH	DAVE pulsátil	Trat. medicamentoso	AVC	+	+	+	+	-	-
	Rose, 2001C	REMATCH	DAVE pulsátil	Trat. medicamentoso	Sepse	+	+	+	+	!	!

Baixo risco
 Algumas preocupações
 Alto risco

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

Figura 9. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.

6.5 Certeza das evidências

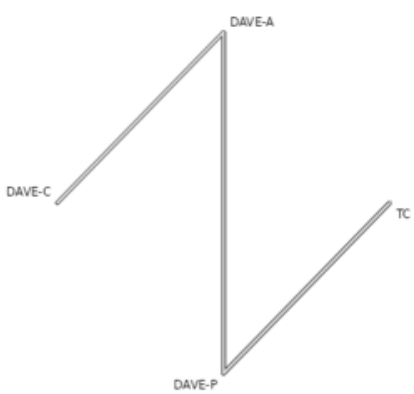
A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* para metanálise em rede – GRADE NMA ⁴⁷. A avaliação foi realizada também para o desfecho de sobrevida global, considerado o desfecho crítico.

No Quadro 7, é apresentado o sumário de evidências para a metanálise em rede da sobrevida global, conforme o padrão proposto para o GRADE NMA ⁴⁷. Para todos os dispositivos avaliados, a confiança no conjunto de evidências foi considerada moderada, basicamente por penalizações no risco de viés dos estudos incluídos. O resultado corrobora com o obtido pelo demandante com o uso de outra ferramenta de análise de qualidade (CINeMA).

Em relação ao ranqueamento dos dispositivos (DAVE-C, DAVE-A e DAVE-P) e o tratamento clínico para a sobrevida global, foi utilizada análise de *P-score* e na comparação, o DAVE-C apresentou a maior probabilidade (92%) de ser a melhor alternativa entre todos os tratamentos.

O Quadro 8 apresenta os resultados das estimativas diretas, indiretas e da rede, além da qualidade de evidência e as interpretações das penalizações em cada dispositivo.

Quadro 7. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para sobrevida global.

BENEFÍCIOS						
<p>Estimativa de efeitos, intervalo de confiança e certeza do conjunto de evidências para tratamento com dispositivos de assistência ventricular esquerda (DAVE) e tratamento clínico para insuficiência cardíaca avançada.</p> <p>Paciente ou População: Pacientes adultos com insuficiência cardíaca avançada</p> <p>Intervenção: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo e centrífugo</p> <p>Comparador (referência): Tratamento clínico</p> <p>Desfecho: Sobrevida global</p>						
						
Total de estudos: 3 estudos	Efeito Relativo da rede HR (95% IC)	Efeito absoluto antecipado (95% IC) 1000 pacientes			Certeza da evidência	Ranking* (P-score)
Total de participantes: 953		Com TC	Com intervenção	Diferença		
DAVE C	0,27 (0,13 a 0,55)	1000 mortes/ano	267 mortes/ano	Diferença média: 733 a menos (de 446 a 871 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada †	0,92
DAVE A	0,31 (0,16 a 0,58)	1000 mortes/ano	307 mortes/ano	Diferença média: 693 a menos (de 425 a 836 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada †	0,74
DAVE P	0,52 (0,35 a 0,78)	1000 mortes/ano	520 mortes/ano	Diferença média: 480 a menos (de 220 a 654 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada †	0,34
Tratamento clínico	Referencial	1000 mortes/ano	Não estimado	Não estimado	Referencial	0
<p>DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; DAVE-C: DAVE centrífugo; DAVE-A: DAVE axial; DAVE-P: DAVE pulsátil; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; TC Tratamento clínico</p> <p>Na geometria da rede, as linhas representam as comparações diretas.</p> <p>* Resultado do ranqueamento apresentado pelo P-score no modelo de efeito randômico.</p> <p>† Risco de viés; ‡ Evidência indireta; ¶ Inconsistência; # Intransitividade; § Imprecisão</p>						
<p>Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE (ou certeza na evidência)</p> <p>Alta qualidade: Estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito</p> <p>Qualidade moderada: Estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: É provável que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente</p> <p>Baixa qualidade: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: A efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito</p> <p>Qualidade muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>						

Quadro 8. Estimativas de efeitos e qualidade para a comparação dos dispositivos para sobrevida global.

Intervenção	Estimativa direta *	Qualidade da evidência	Estimativa indireta*	Qualidade da evidência	Metanálise em rede*	Qualidade da evidência	nº de estudos	nº de pacientes	Interpretação dos achados
DAVE-C	-	-	0,267 [0,129; 0,554]	† Moderada	0,267 [0,129; 0,554]	Moderada	3	317	Contribuição das diretas: Risco de viés nos três estudos.
DAVE-A	-	-	0,307 [0,164; 0,575]	† Moderada	0,307 [0,164; 0,575]	Moderada	2	441	Contribuição das diretas: Risco de viés nos dois estudos.
DAVE-P	0,520 [0,346; 0,780]	§ Moderada	-	-	0,520 [0,346; 0,780]	Moderada	1	134	Direta: Risco de viés no estudo.

*Resultados em *hazard ratio* [intervalo de confiança 95%]. § Risco de viés; † Contribuição das evidências diretas de moderada qualidade;

DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; DAVE-C: DAVE centrífugo; DAVE-A: DAVE axial; DAVE-P: DAVE pulsátil;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.6 Alertas em agências reguladoras

No endereço eletrônico do *U.S. Food & Drug Administration* (FDA)⁴⁸ foram registrados oito *recalls* relacionados ao DAVE-C, dos quais três foram classificados como classe 1, representando o maior risco dentro da categoria e relacionado a produtos como podem causar eventos adversos graves ou óbito. Os outros cinco *recalls* foram categorizados como classe 2, indicando um risco moderado relacionado a produtos que podem causar problemas de saúde reversíveis ou temporários. Atualmente, três *recalls* realizados em 2023 e 2024 estão em aberto, sendo dois considerados classe 1, conforme descrição abaixo:

Em março de 2024, o FDA apresentou um *recall* realizado pela Abbott/Thoratec Corp., classe 1⁴⁹, devido a possível obstrução extrínseca do enxerto de saída relacionada a uma deformação do enxerto nos dispositivos DAVE-C e DAVE-A, que tipicamente pode ser observada após dois anos ou mais do implante. De acordo com o FDA, existem 273 relatos e 14 mortes relacionados a este problema. Estima-se que mais de 13 mil dispositivos (DAVE-C e DAVE-A) estão sujeitos a este *recall*. A empresa Abbot planeja atualizar as instruções de uso com recomendações adicionais referente ao diagnóstico deste evento, que incluem a realização de exames de imagem, como angiotomografia de tórax, e está buscando uma solução em relação ao design do produto.

Em fevereiro deste mesmo ano, outro *recall* classe 1 foi emitido pelo FDA, referente ao sistema de comunicação do dispositivo (*HeartMate Touch Communication System Application* versão 1.0.32). Este software, que controla o sistema, permite gerar relatórios dos arquivos de registro do equipamento. Contudo, apresenta falhas, fazendo com que o DAVE-C inicie ou pare de forma inesperada. A empresa enviou instruções de como proceder nestes casos e está desenvolvendo uma atualização do software para corrigir esta falha.

O último *recall* classe 1 ocorreu em 2018 e foi encerrado em 2021. O relatório do FDA alertou sobre a possibilidade de torção do enxerto de saída, que pode ocorrer após o implante e pode levar a eventos adversos graves, como comprometimento hemodinâmico, trombose ou morte.

Quanto aos *recalls* classe 2, ainda está em aberto o comunicado emitido em setembro de 2023, referente a impossibilidade de iniciar ou concluir o implante devido a inadequação de um dos instrumentos do kit (*Apical Coring Knife*) fornecido com o DAVE-C, o que poderia resultar em prolongamento do procedimento cirúrgico para implante do DAVE-C, já que é necessário o uso do instrumento reserva ou de instrumento cirúrgico alternativo. A Abbott recomenda que no momento do implante tenha todos os componentes do sistema (kit e externos) de reserva (*backup system*) disponíveis.

Em setembro de 2022 foi encerrado (solucionado) o *recall* referente a perda de energia irreparável ou danos à unidade móvel de energia que alimenta o DAVE-C, o que poderia resultar na ausência ou redução do fluxo do DAVE-C. Outro *recall* encerrado em agosto de 2022, envolveu a observação de pequenas partículas plásticas observadas no ventrículo esquerdo durante o implante, que poderiam levar a infecção e tromboembolismo. Dois *recalls*, finalizado em agosto de 2020, referiram-se ao vazamento do enxerto de saída do DAVE-C durante o implante.

No endereço eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁵⁰, foram encontradas 25 notificações sobre o DAVE-C, sendo nove relacionadas a óbito, quatro relacionadas à intervenção cirúrgica, três à infecção e uma à trombose. As outras oito não foram especificadas.

A Anvisa emitiu três alertas de tecnovigilância para o DAVE-C. O mais recente, em março de 2024⁵¹, a Abbott notificou os médicos sobre a ocorrência de queixas relativas ao extravasamento de sangue ou entrada de ar no ventrículo esquerdo ou no DAVE-C atribuídos a interface de vedação entre a cânula de entrada do DAVE-C e o anel apical, sendo enviadas recomendações de como abordar esta questão no momento do implante. Não foi considerada necessária a retirada do produto do mercado e nem sua devolução.

Em outro alerta, emitido em fevereiro de 2024⁵², a Abbott notificou sobre uma atualização planejada na instrução de uso relacionada a obstrução pelo acúmulo de material biológico (biodebris acelulares) do enxerto de saída relacionada ao DAVE-C. Nestes casos o equipamento emite alerta de baixo fluxo, podendo ser necessário realizar exames complementares como a angiotomografia de tórax e, se confirmada a obstrução, pode ser necessário monitorizar o paciente e tratar a obstrução (implante de *stent* no enxerto de saída, descompressão cirúrgica para alívio da curvatura do enxerto ou troca da bomba).

No outro alerta, de agosto de 2023⁵³, a Abbott notificou médicos e hospitais sobre o mesmo problema já notificado no FDA sobre a inadequação da faca de extração apical do kit (*Apical Coring Knife*).

Ainda sobre dados obtidos na Anvisa, mas em relação aos EAs, foram identificadas 23 notificações desde 2020, sendo nove óbitos. Das notificações, sete foram queixas técnicas (sendo cinco delas com relação confirmada ao dispositivo) e as outras 16 eram de EAs. Foram realizadas trocas de peças do dispositivo em sete casos e nenhum dos pacientes evoluiu a óbito.

Das notificações de EAs, as relações com o dispositivo foram consideradas inconclusivas em seis casos, confirmado em um, e provável em três casos. Cinco notificações recebidas em 2024 ainda seguem em investigação pela empresa. Os principais motivos das notificações foram: seis casos de infecção (*driveline*, *sepsis*), três casos de trombose, sendo apenas um caso de trombose do dispositivo, três casos de choque cardiogênico e um caso de choque hemorrágico.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação Econômica

O demandante realizou uma análise de custo-utilidade comparando o DAVE-C com o tratamento clínico. O Quadro 9 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante e a análise dos pareceristas sobre o modelo.

Quadro 9. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetros	Especificação	Comentários
Tipo de Estudo	Análise de custo-efetividade (anos de vida ganhos) e utilidade.	Adequado.
Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção versus comparador)	DAVE-C versus tratamento clínico.	Parcialmente adequado, pois não há estudos comparativos entre o DAVE-C e o tratamento clínico, sendo necessária uma comparação indireta entre DAVE-C e DAVE-A, este versus DAVE-P e este versus tratamento clínico disponível no momento do estudo (2009). Uma tentativa de inclusão de dados observacionais para refletir avanços no tratamento clínico foi proposta pelo demandante, mas considerada inadequada por inserir muita heterogeneidade nas análises.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com IC avançada inelegíveis para transplante no SUS	Adequada.
Desfechos de saúde utilizados	Sobrevida global.	Adequado.
Horizonte temporal	10 anos.	Adequado, embora as extrapolações da sobrevida tenham gerado dados pouco plausíveis de ganhos em sobrevida superiores ao horizonte citado.
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade.	Adequada.
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS.	Adequada.
Medidas da efetividade	Anos de vida e QALYs.	Adequadas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Os custos foram apresentados com base em dois estudos de microcusteio. Custo do procedimento para implante do dispositivo baseado no valor tabelado (SIGTAP) para transplante cardíaco.	Inadequado. O demandante considerou o custo anual do seguimento dos pacientes após implante (R\$ 1.084,00) muito inferior (0,3%) ao custo do seguimento de pacientes sem o implante (R\$ 388.903,00). Estes custos foram revisados no modelo do parecerista. O custo do transplante pelo SIGTAP foi considerado inadequado, por ser considerado um procedimento mais complexo, com envolvimento de outros custos e equipes. Outro procedimento foi selecionado para o cálculo do custo do implante.
Unidade monetária	Reais (R\$)	Adequado.
Pressupostos do modelo	Tratamento clínico considerado no caso base, de 2001, teria impacto em sobrevida semelhante ao tratamento atual. Custos do implante semelhantes aos custos do transplante cardíaco. Custo do seguimento após implante de DAVE-C semelhante aos custos do acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca.	Parcialmente adequado. Foi mantido o pressuposto da eficácia do tratamento clínico, mas foi considerada inadequado o pressuposto em relação aos custos do seguimento após implante, no qual não foram consideradas potenciais complicações e necessidade de monitorização constante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequada.
---	---	-----------

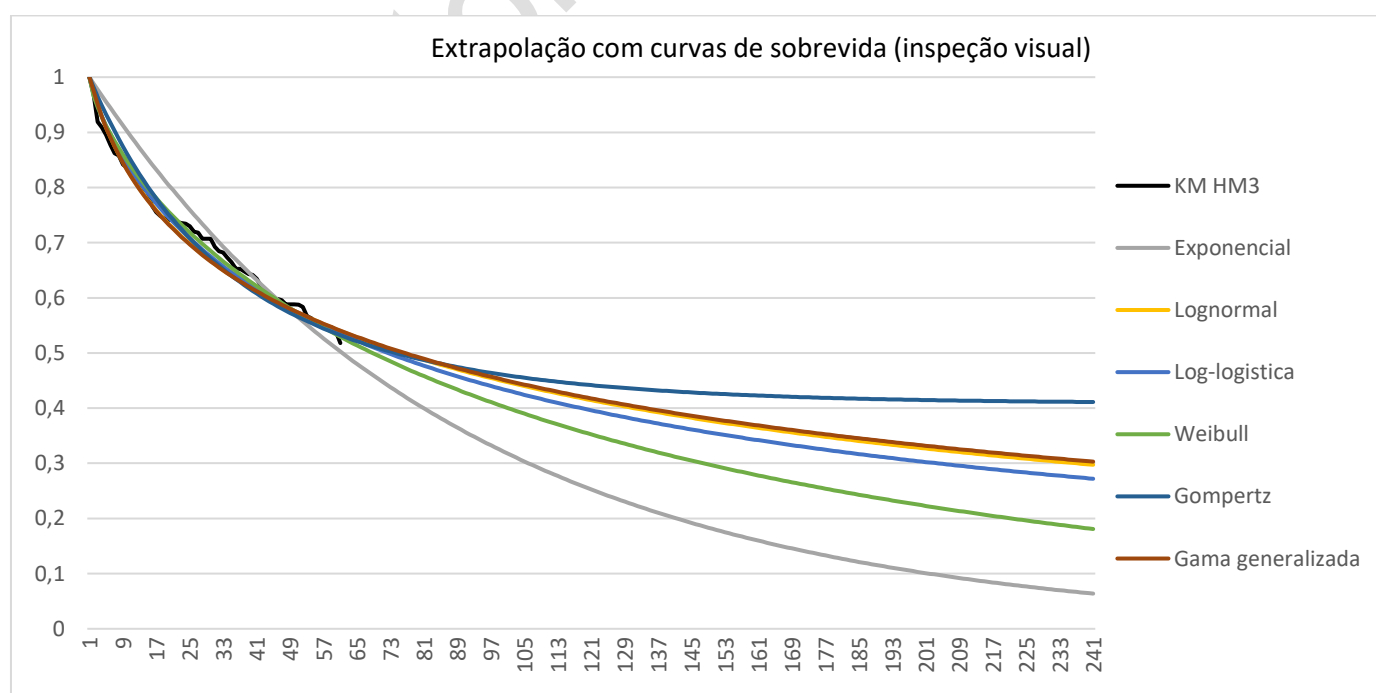
7.1.1 Estrutura do modelo

O demandante desenvolveu no *software* TreeAge® (TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA), um modelo particionado de custo-utilidade, com base na sobrevida em cinco anos dos pacientes com DAVE-C publicada no estudo MOMENTUM 3³⁰. O comparador foi o tratamento clínico, sendo aplicado na curva de sobrevida do DAVE-C o HR (3,70, IC 95% 1,79-7,69) de uma comparação indireta entre o DAVE-C e o tratamento clínico desenvolvida pelo demandante. Os pareceristas consideraram adequada a estrutura de modelo do demandante e a replicaram no novo modelo desenvolvido em Excel® (Microsoft Corporation, 2021, Redmond, WA).

7.1.2 Extrapolação das curvas de sobrevida

As curvas de sobrevida foram extrapoladas pelo demandante para um horizonte temporal de dez anos, com modelos paramétricos e selecionadas de acordo com critérios de informação bayesiano e de Akaike (BIC e AIC). A metodologia foi considerada adequada e replicada no novo modelo desenvolvido em Excel®.

Observou-se um número elevado de pacientes com DAVE-C ainda vivos após dez e até vinte anos após o implante (Figura 10), o que foi considerado pouco plausível pelo especialista consultado. Este considerou que, em cerca de dez anos, todos os pacientes com o DAVE-C já teriam morrido.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 10. Extrapolação da sobrevida global de pacientes após implante do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.

Os pareceristas realizaram uma nova análise, considerando uma nova curva de sobrevida, com os mesmos cinco anos iniciais seguidos de uma interpolação linear com morte de 100% dos pacientes pós-implante DAVE-C em dez anos. Novas extrapolações foram realizadas e as curvas com menor AIC/BIC foram selecionadas. Os resultados foram apresentados para o especialista, que considerou mais plausível a curva de sobrevida gerada a partir da interpolação linear (curva laranja - Figura 11).

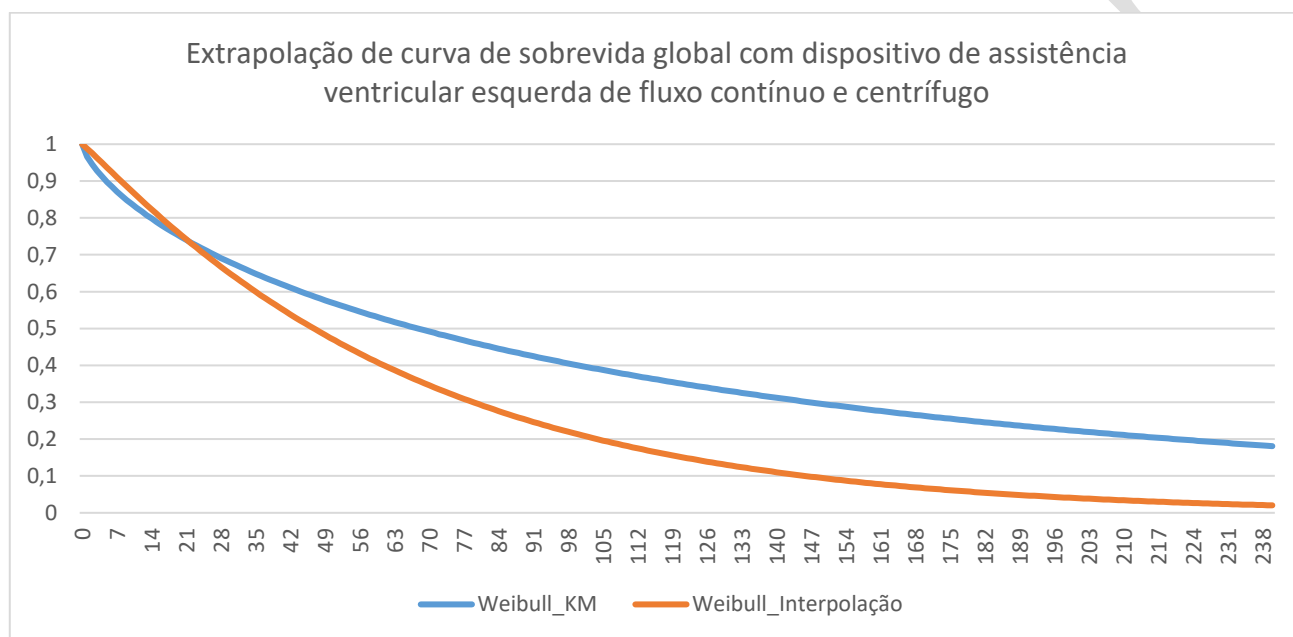


Figura 11. Gráfico de sobrevida global comparando a extrapolação dos dados a partir da Kaplan-Meier original (Weibull_KM) e da interpolação linear (Weibull_Interpolação).

7.1.3 Utilidades

Para utilidade, o demandante extraiu de uma revisão sistemática⁵⁴, as utilidades de dados do questionário EQ-5D para os pacientes de uma população britânica, em uso de inotrópicos e após implante de DAVE. Esses valores de utilidades foram ajustados para a população brasileira por meio de um fator multiplicador (calculado para determinar quanto a população britânica perdeu em qualidade de vida com a insuficiência cardíaca), aplicado às utilidades capturadas nas normas EQ-5D da população brasileira⁵⁵. Por fim, o valor de utilidade para o paciente com insuficiência cardíaca avançada foi de 0,524, variando entre 0,476 e 0,571. Já o valor com o uso do DAVE-C foi de 0,705, variando entre 0,695 e 0,724.

7.1.4 Custos

Custos do dispositivo e implante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O demandante propôs o preço de R\$ 625.000,00 no dispositivo. Considerando a equipe necessária para o implante, foi adotado o pressuposto de que o custo da colocação do DAVE-C seria semelhante a um custo ao do transplante cardíaco. Os custos do implante foram considerados **inadequados, uma vez que o transplante envolve um volume maior de utilização de recursos e tempo de cirurgia**. Foi selecionado pelos pareceristas outro preço tabelado que pudesse se aproximar mais do procedimento do implante. O procedimento considerado foi o de Reconstrução da Raiz Aorta (SIGTAP 04.06.01.083-8).

Custos do seguimento

Para custos após o implante do DAVE-C, pela ausência de dados sobre os custos de acompanhamento dessa população, o demandante utilizou o custo do seguimento ambulatorial de pacientes com insuficiência cardíaca de um microcusteio nacional, na perspectiva da saúde pública⁵⁶. Para os custos do seguimento dos pacientes sem DAVE-C, adotaram os custos de outro microcusteio, patrocinado pelo demandante, envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca avançada elegíveis ao DAVE em um centro de referência do SUS. Dessa forma, o demandante estimou um custo anual de seguimento muito diferente entre os braços DAVE-C (R\$ 1.084,00) e tratamento clínico (R\$ 388.903,00).

Os pareceristas consideraram **inadequada** a análise, pois pacientes após implante do DAVE-C necessitam de monitoramento em centros especializados e podem apresentar complicações como infecções, trombos, AVC, sangramentos gastrointestinais, entre outras. Dessa forma, foram analisados dois cenários: 1) considerando os custos de seguimento no braço pós-implante de DAVE-C com base no microcusteio de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, mas considerando a taxa de hospitalização dessa população (média de 13 dias e taxa de 2,26 episódios por ano), com um custo total anual de R\$ 223.923,29; 2) considerando os custos de seguimento iguais entre os braços, com um custo total anual de R\$ 388.903,00.

7.1.5 Resultados

Os resultados do modelo econômico do demandante e dos pareceristas estão resumidos na Tabela 4.

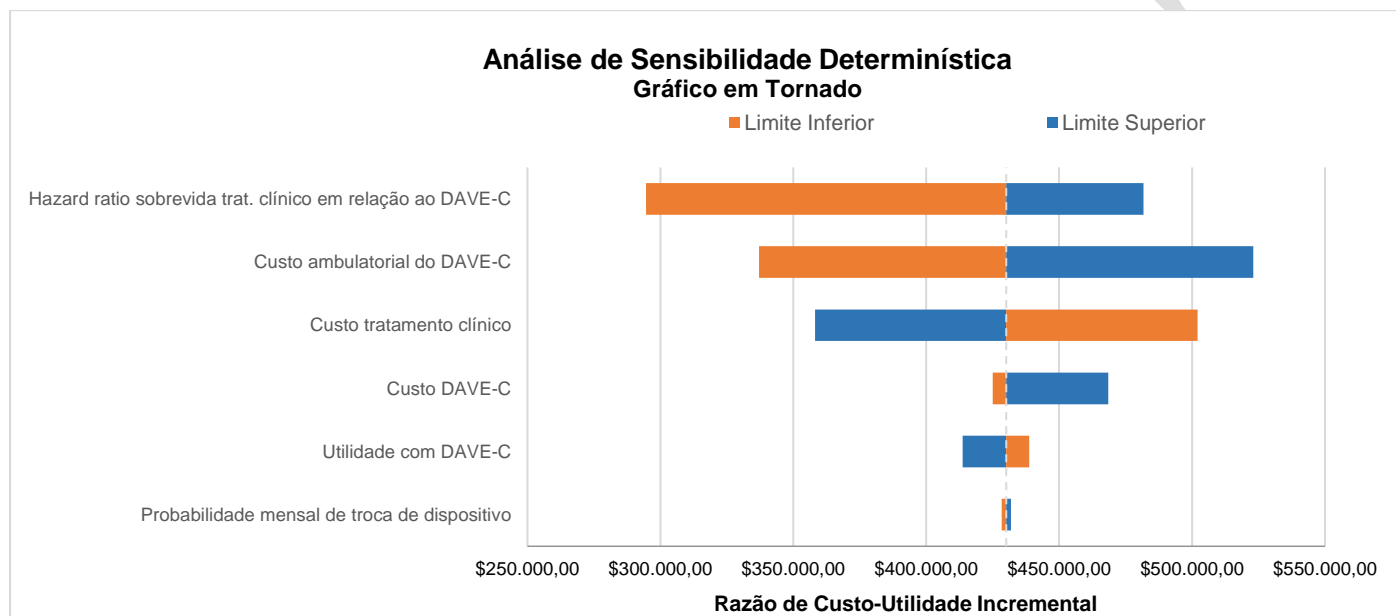
Tabela 4. Resultados do modelo de custo-utilidade comparando o HM3 com o tratamento clínico.

Intervenção	Custos (R\$)	QALYs	RCUI (R\$)
Tratamento clínico modelo demandante	R\$ 388.903	0,90	R\$ 119.848,59
DAVE-C modelo demandante	R\$ 692.454	3,43	
Tratamento clínico modelo parecerista (cenário 1)	R\$ 722.011,55	0,93	R\$ 430.107,65
DAVE-C modelo parecerista (cenário 1)	R\$ 1.585.599,19	2,94	
Tratamento clínico modelo parecerista (cenário 2)	R\$ 722.011,55	0,93	R\$ 772.476,26
DAVE-C modelo parecerista (cenário 2)	R\$ 2.273.020,83	2,94	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; QALY: qualidade ajustada por anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. O “cenário 1” do parecerista refere-se ao custo anual do seguimento após implante do DAVE-C de R\$ 223.923,29 e o “cenário 2” considera os custos anuais de seguimento após implante do DAVE-C de R\$ 388.903,00, iguais aos custos do braço clínico.

As análises de sensibilidade foram realizadas com os custos do cenário 1. Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros que mais influenciaram na variação da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foram, em primeiro lugar, o HR da sobrevida do tratamento clínico frente ao DAVE-C, em segundo lugar, o custo ambulatorial do DAVE-C e em terceiro, o custo do tratamento clínico (Figura 12).



DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.

Figura 12. Gráfico de tornado – análise de sensibilidade determinística.

Na análise de sensibilidade probabilística, foram simulados 1.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem, e o resultado é apresentado no gráfico de dispersão apresentado abaixo (Figura 13). No gráfico é possível observar que, em 99,8% das simulações, o DAVE-C mostrou-se mais caro e mais efetivo do que o tratamento clínico para insuficiência cardíaca avançada. Apenas 0,5% das simulações estavam abaixo do limiar de custo-efetividade para doenças graves aprovado no Brasil, de R\$ 120.000,00.

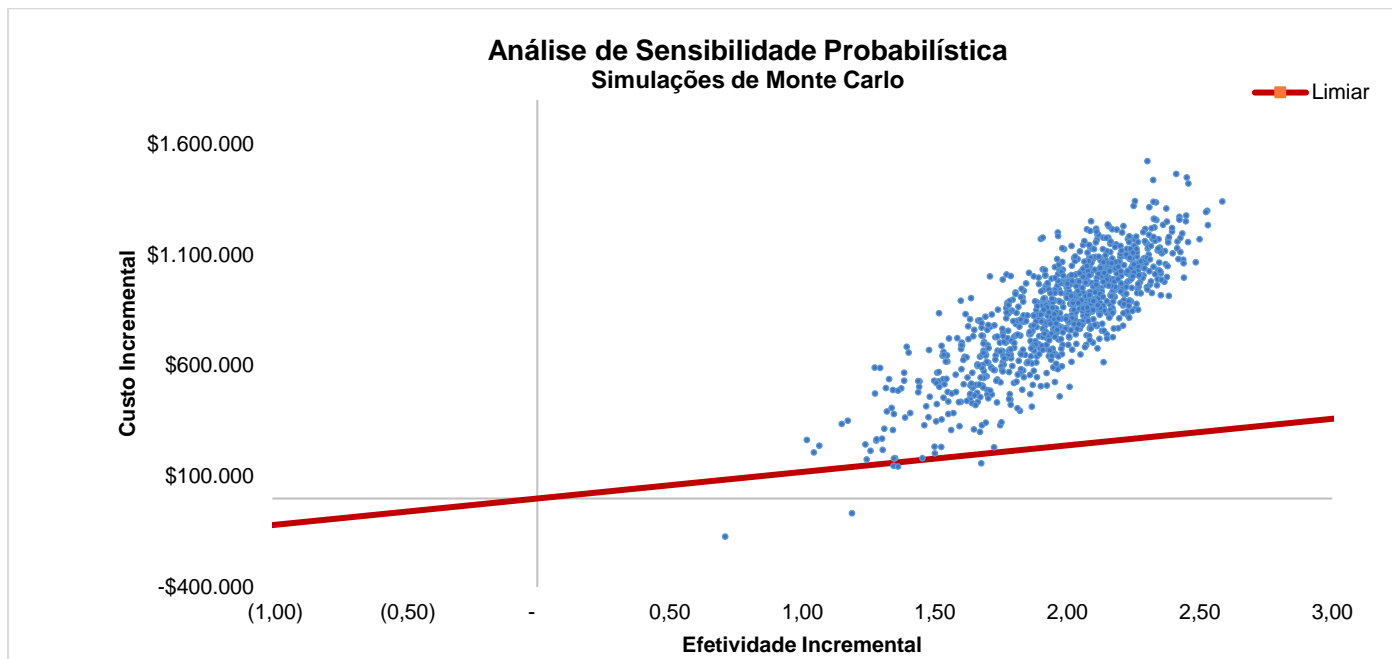


Figura 13. Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística.

7.1.6 Conclusão

O DAVE-C está associado a ganhos em sobrevida global e de qualidade de vida quando comparado ao tratamento clínico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, gerando incrementos em qualidade ajustada por anos de vida (QALYs) estimados em 2,01. A sua razão de custo-efetividade é de difícil estimativa devido às incertezas nos custos do seguimento dos pacientes após o implante do DAVE-C, mas variou aproximadamente entre R\$ 430 mil/QALY e R\$ 772,5 mil/QALY, nos dois cenários propostos.

Na análise de sensibilidade determinística, os fatores que mais influenciaram no resultado foram também de grande incerteza, pois o HR foi obtido por meio de uma metanálise em rede, comparando a um tratamento clínico para a insuficiência cardíaca avançada desatualizado com o que se preconiza hoje em dia; e os custos de tratamento ambulatorial do DAVE-C e do tratamento clínico foram exatamente os que geraram dúvidas para a criação dos dois cenários no caso base. Na análise probabilística, 99,4% das simulações não foram consideradas custo-efetivas.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante propôs uma estimativa epidemiológica para o cálculo do impacto orçamentário. A partir da projeção de adultos pelo IBGE, ajustados pelo censo de 2022. De maneira considerada **inadequada** pelos pareceristas, o cálculo inicial considerou a população brasileira adulta em 2024, esta foi recalculada para o ano de 2025. Na estimativa dessa população, o demandante excluiu 24,9% da população, pois estaria coberta na saúde suplementar. Essa decisão também considerada **inadequada** pelos pareceristas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O demandante adotou a prevalência da insuficiência cardíaca do artigo de Estatística Cardiovascular do Brasil de 2021 (0,77%)⁵⁷. Foi ainda aplicado um percentual de diagnóstico de 60%, com base em um estudo em um hospital universitário que buscou descrever a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico de pacientes admitidos com insuficiência cardíaca descompensada⁵⁸. Esse pressuposto foi considerado **inadequado** pela gravidade da população avaliada nesse dossiê, cujo percentual de diagnóstico tende a ser muito superior ao sugerido.

O demandante adotou, para estimativa de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, dados de um estudo transversal americano que estimou a prevalência dos estágios de da insuficiência cardíaca conforme definição das diretrizes da *American Heart Association* e *American College of Cardiology* (AHA/ACC), sendo utilizada a proporção de pacientes no estágio D (pacientes com doença cardíaca estrutural avançada com sintomas refratários da doença, requerendo intervenções especializadas – NYHA III/IV), de 0,25%. Os pareceristas consideraram adequado.

Para estimativa de pacientes inelegíveis a transplante, considerando a multiplicidade de critérios possíveis, foi adotado pelo demandante o cálculo da fração do somatório do número de pacientes adultos que realizaram transplante cardíaco ou em fila de espera para o transplante em 2023⁵⁹ (355 transplantes e 326 em fila de espera), sobre a população calculada de insuficiência cardíaca avançada. O demandante estimou que 48,9% dos pacientes com a doença avançada seriam inelegíveis para o transplante. Contudo, como foram retirados dos cálculos os pacientes da saúde suplementar e considerados o percentual de diagnosticados de 60%, os pareceristas refizeram este cálculo e estimaram que 77% da população com insuficiência cardíaca avançada seria inelegível ao transplante. Na Tabela 5, observa-se o impacto na estimativa da população estimada pelos pareceristas versus demandante, um aumento de cerca de 3,5 vezes.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentária comparativa entre a do demandante e a revisada pelos pareceristas.

Parâmetro (valor demandante/valor parecerista)	Estimativa demandante	Estimativa pareceristas	Fonte
População Brasileira com 18 anos ou mais - projeção ajustada (2025)	157.495.763	157.495.763	IBGE
Cobertura do SUS (75,1%/100%)	118.301.285	157.495.763	ANS
Prevalência IC (0,7772%)	919.438	1.224.057	GBD (2017) ⁶⁰ Oliveira et al. (2022) ⁵⁷
Diagnosticados (60%/100%)	551.663	1.224.057	Castro et al. (2010) ⁵⁸
Proporção com IC avançada (estágio D AHA/ACC) 0,25%	1.359	3.016	Ammar et al. (2007) ⁶¹
Inelegíveis para transplante (77%)	665	2.322	Calculado

Na Tabela 6 é apresentada a população elegível estimada pelos pareceristas, ano a ano, descontando a mortalidade e considerando a incidência.

Tabela 6. População elegível ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo estimada pelos pareceristas.

Parâmetro/Ano	2025	2026	2027	2028	2029
População Brasileira com 18 anos ou mais - projeção ajustada IBGE	157.495.763	158.880.793	160.217.595	161.483.232	162.758.868
Prevalência IC (0,7772%)	1.224.057	1.234.822	1.245.211	1.255.048	1.264.962
Proporção com IC avançada (estágio D AHA/ACC) 0,25%	3.016	3.043	3.068	3.092	3.117
Inelegíveis para transplante (48,9%)	2.322	2.343	2.363	2.381	2.400
Mortos	1139	1009	940	877	
Incidentes	0	1.159	1.029	959	896

Na Tabela 7, é apresentada a projeção do número de implantes de acordo com o demandante, considerando uma capacidade instalada, que devido à complexidade do procedimento, foi projetada considerando a necessidade de treinamento e habilitação de três novos centros a cada ano. Cada centro faria seis implantes no primeiro ano, sendo acrescido de mais seis, a cada ano do impacto orçamentário.

Tabela 7. Número de implantes estimados pelo demandante.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Número de implantes	18	54	108	180	270	630

Utilizando os mesmos parâmetros do modelo econômico, inclusive a curva de mortalidade e o número de procedimentos proposto pelo demandante (Tabela 7), os custos anuais do cenário atual, sem o DAVE-C e os custos com sua incorporação estão resumidos na Tabela 8. Estima-se um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 384,5 milhões em cinco anos.

Tabela 8. Impacto orçamentário em cinco anos comparando cenário atual e com dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual (R\$)	635.846.021	668.785.904	681.322.522	681.236.352	670.220.794	
Cenário DAVE-C (R\$)	646.067.258	699.902.111	745.084.141	790.753.641	840.084.156	
IO Incremental (R\$)	10.221.237	31.116.207	63.761.619	109.517.289	169.863.362	384.479.713

DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; IO: impacto orçamentário

Destaca-se uma incerteza importante em relação aos custos de seguimento após o implante do DAVE-C. Em um cenário onde os custos de seguimento após o DAVE-C fossem semelhantes aos custos de tratamento clínico, o impacto orçamentário seria de aproximadamente R\$ 554 milhões (Tabela 9).

Tabela 9. Impacto orçamentário em cinco anos considerando custos semelhantes pré e pós-implante.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual (R\$)	635.846.021	668.785.904	681.322.522	681.236.352	670.220.794	
Cenário DAVE-C (R\$)	648.755.795	710.264.675	770.141.926	839.358.054	922.746.640	
IO Incremental (R\$)	12.909.774	41.478.771	88.819.404	158.121.702	252.525.846	553.855.497

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização de DAVE-C para insuficiência cardíaca avançada em pacientes inelegíveis ao transplante. Foram pesquisadas as cinco agências e institutos elencados abaixo das quais apenas a primeira e a segunda possuíam um posicionamento em relação à tecnologia.

1. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
2. *Haute Autorité de Santé (HAS)*
3. *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
4. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
5. *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*

O NICE considerou que as evidências sobre a eficácia e segurança foram adequadas para recomendar o implante do DAVE como terapia de destino em pessoas inelegíveis para transplante cardíaco em 2015⁶². Foi destacada a importância da escolha adequada de pacientes, selecionando aqueles que apresentam maior benefício potencial em termos de sobrevivência e qualidade de vida, em relação ao potencial dano, já que este procedimento está relacionado a uma elevada incidência de complicações.

Na França, o HAS também recomendou o uso da tecnologia desde 2017, com uma atualização em 2021 para pacientes com superfície corporal $>1,2 \text{ m}^2$ ⁶³.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 25/2024 para inscrição de participantes na Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 18 a 22/4/2024, na qual sete pessoas se inscreveram. A representante informou que tem 47 anos, tem hipertensão pulmonar e usa o Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda HeartMate 3 (DAVE-C HM3) há seis anos.

Ela relatou que, em 2015, teve um infarto, perdeu 70% da função cardíaca e ficou hospitalizada durante 62 dias. Em 2016, teve um episódio de trombose, foi submetida a um cateterismo e diagnosticada com embolia pulmonar. Na ocasião, foi avaliada para transplante cardíaco. No entanto, em razão dos resultados desfavoráveis dos exames de painel imunológico, houve contraindicação para realização do

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

procedimento. Diante disso, foi prescrito o uso do DAVE-C HM3, que foi implantado em agosto de 2018 e cujo acesso ocorreu por meio de um serviço de saúde filantrópico.

De acordo com a participante, antes da implantação do dispositivo, ela utilizava 32 comprimidos por dia, comparecia a consultas médicas quinzenalmente e passava por longos e frequentes períodos de hospitalização, além de ter uma rotina desgastante e muito limitada do ponto de vista da realização de atividades triviais, como tomar banho sozinha.

Segundo a participante, o DAVE-C HM3 representou a melhora significativa da sua qualidade de vida, com a redução de sintomas como falta de ar, cansaço e inchaço e a retomada das atividades cotidianas com independência, a exemplo dos afazeres domésticos, dos exercícios físicos e das terapias de reabilitação. Além disso, ela ainda mencionou a diminuição do uso de medicamentos, a redução das internações hospitalares e da frequência às consultas médicas como resultados positivos do uso da tecnologia. Nesse sentido, a representante relatou que, atualmente, faz uso contínuo de lisinopril, varfarina sódica, atorvastatina e omeprazol para controle de pressão arterial, prevenção de trombose, controle de colesterol e proteção gástrica, respectivamente.

Em relação à experiência com o DAVE-C HM3, a representante enfatizou ter se adaptado rapidamente ao dispositivo, fazer os próprios curativos em casa e, de modo geral, não ter tido histórico de intercorrências. Desse modo, informou o registro de dois eventos de infecção que, segundo ela, foram tratados em casa com medicamentos de administração oral, sem necessidade de internação.

Além disso, ela afirmou que o uso do dispositivo não impõe limitações ao seu cotidiano. Nesse sentido, quanto ao manejo e à manutenção do produto, a participante informou que as baterias têm duração de 12 a 17 horas e são trocadas a cada dois anos e ela nunca teve problema com o controlador, o carregador e a base de energia do dispositivo. Nesse sentido, ela também informou que a operadora de energia elétrica do local onde reside foi comunicada sobre o uso da tecnologia de saúde. Isso possibilita o cadastro de cliente vital /Sobrevida (pacientes em uso de equipamentos de autonomia limitada, vitais/essenciais à preservação da vida humana, cujo funcionamento é dependente de energia elétrica), a fim de que haja priorização em caso de interrupção do serviço de energia, reparo ou manutenção da rede elétrica.

Por fim, a participante ressaltou que, atualmente, faz acompanhamento médico com periodicidade bimestral ou trimestral, envolvendo consultas, exames, aferição de pressão arterial com Doppler e avaliação dos parâmetros do dispositivo.

O vídeo da 130ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/DMysZ-7XaDw?si=C01jlsyEB2SvNSg7>

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DAVE-C é um dispositivo para auxiliar a função de bombear o sangue do coração, com intuito de prolongar a vida do paciente. Ele é um dispositivo com tecnologia que mantém um rotor levitado magneticamente, sem necessidade de rolamentos hidrodinâmicos ou mecânicos, que ajuda a reduzir a hemólise – um fator importante na formação de trombos.

O DAVE-C está sendo proposto para incorporação no SUS com o objetivo de terapia de destino, para pacientes inelegíveis ao transplante. Não foram encontradas evidências de comparação direta entre o DAVE-C e tratamento clínico otimizado da insuficiência cardíaca avançada, por isso, o risco de morte, de AVC e sepse foi calculado por meio de uma metanálise em rede. Para a sepse e o AVC não foram encontradas diferenças significativas entre o DAVE-C e o tratamento clínico otimizado. Apenas para a sobrevida global que o DAVE-C apresentou diferença significativa para o tratamento clínico.

O demandante apresentou um modelo de custo-efetividade com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 119.848,59 por QALY e de R\$ 101.064,59 por anos de vida ganho. Como houve discordâncias frente ao modelo do demandante, um novo modelo econômico foi elaborado pelos pareceristas. Devido às incertezas frente ao custo do tratamento após o implante do DAVE-C, dois cenários foram propostos: um com os custos iguais entre os dois braços de tratamento (após o implante e durante o tratamento clínico) e outro cenário com um custo do tratamento clínico considerando a taxa de hospitalização desses pacientes. No cenário com custos de acompanhamento diferentes, a RCEI obtida foi de R\$ 430.107,65/QALY e no cenário com custos iguais, o RCEI foi de R\$ 772.476,26 /QALY.

Na análise de sensibilidade determinística, os fatores que mais influenciaram no resultado foram o HR da sobrevida do tratamento clínico frente ao DAVE-C, o custo ambulatorial do DAVE-C e do tratamento clínico. Na análise probabilística, 99,5% das simulações não foram consideradas custo-efetivas.

O impacto orçamentário foi calculado de acordo com uma demanda calculada por capacidade instalada, considerando a preparação de alguns centros nacionais que fariam os implantes. Esse cálculo foi proposto pelo próprio demandante, de acordo com sua capacidade de treinamento dos profissionais nos centros. O impacto incremental em cinco anos foi calculado em R\$ 384.479.713,00 no cenário com custos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

diferentes entre o acompanhamento clínico e o pós-implante, e em R\$ 553.855.497,00 no cenário em que esses custos são igualados.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia 06 de junho de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda (DAVE) ao SUS do para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca avançada do ventrículo esquerdo, inelegíveis ao transplante de coração (terapia de destino). Para esta decisão foram considerados: incertezas quanto à capacidade instalada na rede assistencial do SUS, devido à concentração de centros especializados em grande centros; incertezas quanto ao horizonte tecnológico, uma vez que a alta velocidade do surgimento de inovações tecnológicas pode tornar a incorporação obsoleta em poucos anos, ocasionando na retirada do produto do mercado; e a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de custo-efetividade bem como o impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Cestari, V. R. F. *et al.* Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arq. Bras. Cardiol.* (2021) doi:10.36660/abc.20201325.
2. Oliveira, G. M. M. de *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. *Arq. Bras. Cardiol.* **121**, (2024).
3. Brasil/Ministério da Saúde. DataSUS. (2022).
4. Livia Goldraich, M. S., Grazziotin, T. C., Rohde, L. E., Beck-da-Silva, L. & Goldraich, L. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol* **20**, 697 (2004).
5. Beck-da-Silva, L., Rohde, L. E., Goldraich, L. & Clausell, N. Clinical findings, natriuretic peptides, and echocardiography: integrating tools to optimize heart failure management. *Congest. Hear. Fail.* **13**, 158–163 (2007).
6. Montera, M. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* vol. 93 (2009).
7. Albuquerque, D. C. de *et al.* I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq. Bras. Cardiol.* **104**, 433–442 (2015).
8. Ayub-Ferreira, S. *et al.* Diretriz de assistência circulatória mecânica da sociedade brasileira de cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.* **107**, (2016).
9. Miranda, J. S. S., Fatorelli, A., Ferreira, L., Salles, V. & Sales, A. L. I NEED HELP: How to Identify Patients with Advanced Cardiac Dysfunction? *ABC Hear. Fail. Cardiomyopathy* **2**, 157–164 (2022).
10. Kamiya, K. *et al.* Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure. *Circ. Hear. Fail.* **13**, e006798 (2020).
11. Bocchi, E. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol* **98**, 1–33 (2012).
12. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T. & Ohte, N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail. Rev.* **24**, 535–547 (2019).
13. De Vecchis, R., Baldi, C., Cioppa, C., Giasi, A. & Fusco, A. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. *Herz* **41**, 63 (2016).
14. Mahajan, R. *et al.* Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* **106**, 58–68 (2020).
15. Marques Antunes, M. *et al.* Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur. Hear. Journal-Quality Care Clin. Outcomes* **7**, 97–106 (2021).
16. Rohde, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq. Bras. Cardiol.* **111**, 436–539 (2018).
17. Vaidya, Y., Riaz, S. & Dhamoon, A. Left Ventricular Assist Devices [Updated 2023 Aug 8]. in *StatPearls [Internet]* (StatPearls Publishing, 2024).
18. Slaughter, M. S. *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2241–2251 (2009).
19. Miller, L. W. *et al.* Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* **357**, 885–896 (2007).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

20. Kirklin, J. K. *et al.* Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J. Hear. Lung Transplant.* **36**, 1080–1086 (2017).
21. Pratt, A. K., Shah, N. S. & Boyce, S. W. Left ventricular assist device management in the ICU. *Crit. Care Med.* **42**, 158–168 (2014).
22. Lund, L. H., Matthews, J. & Aaronson, K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur. J. Heart Fail.* **12**, 434–443 (2010).
23. Boston Children's Hospital. Online supplement to the Boston Children's Hospital Cardiac ICU Handbook. <https://bchcicu.org/hm3> (2021).
24. Mehra, M. R. *et al.* A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **376**, 440–450 (2017).
25. Felix, S. E. A. *et al.* The role of long-term mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure. *Netherlands Hear. J.* **28**, 115–121 (2020).
26. Bacal, F. *et al.* 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq. Bras. Cardiol.* **111**, 230–289 (2018).
27. Velleca, A. *et al.* The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J. Hear. Lung Transplant.* **42**, e1–e141 (2023).
28. Feitosa, A. C. R. *et al.* II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.* **96**, 1–68 (2011).
29. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.* **5**, 210 (2016).
30. Goldstein, D. J. *et al.* Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOME. *JAMA Cardiol.* **5**, 411 (2020).
31. Slaughter, M. S. *et al.* Advanced Heart Failure Treated with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2241–2251 (2009).
32. Rose, E. A. *et al.* Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1435–1443 (2001).
33. Núcleo de Bioestatística e Bioinformática. Instituto Nacional de Cardiologia. Shiny: Pacote shiny aplicação web em R [Internet]. Versão NMA bin. <http://nbbinc.info/> (2023).
34. Starling, R. C. *et al.* Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Hear. Fail.* **5**, 518–527 (2017).
35. Cavarretta, E. *et al.* A network meta-analysis of randomized trials and observational studies on left ventricular assist devices in adult patients with end-stage heart failure. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **55**, 461–467 (2019).
36. Mehra, M. R. *et al.* Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1386–1395 (2018).
37. Rogers, J. G. *et al.* Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **376**, 451–460 (2017).
38. Zhigalov, K. *et al.* Clinical Outcome and Comparison of Three Different Left Ventricular Assist Devices in a High-Risk Cohort. *Artif. Organs* **42**, 1035–1042 (2018).
39. Stulak, J. M. *et al.* Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- institutional comparison shows significant differences. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **151**, 177–189 (2016).
40. Shah, K. B. *et al.* Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J. Hear. Lung Transplant.* **37**, 706–714 (2018).
 41. Sabashnikov, A. *et al.* Outcomes after implantation of 139 full-support continuous-flow left ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* **46**, e59–e66 (2014).
 42. Schmitto, J. D. *et al.* Fully magnetically centrifugal left ventricular assist device and long-term outcomes: the ELEVATE registry. *Eur. Heart J.* **45**, 613–625 (2024).
 43. Numan, L. *et al.* Survival after HeartMate 3 left ventricular assist device implantation: real-world data from Europe. *ESC Hear. Fail.* **10**, 2754–2756 (2023).
 44. Merlo, A. *et al.* Mechanical pump complication after HeartMate 3 implantation. *J. Thromb. Thrombolysis* **57**, 82–88 (2023).
 45. Shea, B. J. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* j4008 (2017) doi:10.1136/bmj.j4008.
 46. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* l4898 (2019) doi:10.1136/bmj.l4898.
 47. Brignardello-Petersen, R. *et al.* Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **93**, 36–44 (2018).
 48. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Medical Device Recalls (fda.gov). <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety/medical-device-recalls>.
 49. Corp., A. *Recalls HeartMate II and HeartMate 3 Left Ventricular Assist System (LVAS) due to Long-term Buildup Causing an Obstruction.* (2014).
 50. Agência Nacional de Vigilância Santária (ANVISA). Consultar dados de notificações de produtos para a saúde. (2024).
 51. Agência Nacional de Vigilância Santária (ANVISA). Alerta de tecnovigilância 4470. (2024).
 52. Agência Nacional de Vigilância Santária (ANVISA). Alerta de tecnovigilância 4426. (2024).
 53. Agência Nacional de Vigilância Santária (ANVISA). Alerta de tecnovigilância 4270. (2023).
 54. Sutcliffe, P. *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of second- and third-generation left ventricular assist devices as either bridge to transplant or alternative to transplant for adults eligible for heart transplantation: systematic review and cost-effectiveness. *Health Technol. Assess. (Rockv).* **17**, (2013).
 55. Santos, M., Monteiro, A. L. & Santos, B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual. Life Outcomes* **19**, 162 (2021).
 56. Ghisleni, E. C. *et al.* Value-based health care in heart failure: Quality of life and cost analysis. *Clinics* **78**, 100294 (2023).
 57. Oliveira, G. M. M. de *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* **118**, 115–373 (2022).
 58. Castro, R. A. de, Aliti, G. B., Linhares, J. C. & Rabelo, E. R. Adesão ao tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca em um hospital universitário. *Rev. Gaúcha Enferm.* **31**, 225–231 (2010).
 59. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. (2024).
 60. GBD. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources. *Global Health Data Exchange website*.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2017> (2017).

61. Ammar, K. A. *et al.* Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. *Circulation* **115**, 1563–1570 (2007).
62. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Interventional Procedures Guidance 516: Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation*. (2015).
63. Haute Autorité de Santé. *HeartMate 3: Dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche*. (2021).
64. Rose, E. A. *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1435–1443 (2001).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXOS

Anexo 1

Busca e seleção do demandante

Quadro 1A. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelo demandante.

População	Adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino)
Intervenção	Heartmate 3®
Comparador	Tratamento clínico ou outro dispositivo de assistência ventricular esquerda de longa permanência
Desfechos	Primários: Sobrevida global, eventos adversos graves. Secundários: eventos cardiovasculares, reospitalização, reoperação, classe funcional, qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Pergunta de pesquisa: O uso do HeartMate 3 (HM3) é eficaz e seguro para adultos com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante cardíaco (terapia de destino), quando comparado tratamento clínico ou outro DAVE de longa permanência?

A inclusão de outro DAVE de longa permanência na pergunta de pesquisa ocorreu devido ao perfil dos estudos disponíveis na área, os quais fizeram a comparação de novos dispositivos com gerações anteriores, refletindo a evolução da disponibilização das terapias no contexto regulatório internacional. No entanto, o único comparador disponível atualmente no SUS é a terapia clínica.

O demandante realizou buscas eletrônicas nas bases de dados Medline (viaPubMed), EMBASE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), por estudos indexados até 21 de março de 2023, de acordo com a estratégia de busca apresentada no Quadro 2A. Para garantir abrangência, apenas termos relacionados à intervenção e filtros para ECRs foram utilizados nas estratégias de busca.

Quadro 2A. Estratégias de busca bibliográfica apresentada pelo demandante

Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	#1: (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] #2: "heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmatell" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device) #3: #1 AND #2	305
EMBASE	#1 'randomized controlled trial'/de #2 'controlled clinical trial'/de #3 random*:ti,ab,tt #4 'randomization'/de #5 'intermethod comparison'/de #6 placebo:ti,ab,tt #7 (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt) #8 ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) #9 (open NEXT/1 label):ti,ab,tt #10 ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt #11 'double blind procedure'/de #12 (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt #13 (crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt) #14 ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt #15 (assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt) #16 (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt #17 (volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt) #18 'human experiment'/de #19 trial:ti,tt #20 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #21 (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)) #22 ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) #23 ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) #24 ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) #25 (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) #26 'random field*':ti,ab,tt #27 ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt #28 (review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt #29 ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) #30 'update review':ab #31 (databases NEAR/5 searched):ab #32 ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) #33 ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)) #34 #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 #35 #20 NOT #34 #36 'heartmate 3' OR 'heartmate iii' OR 'heart mate 3' OR 'heart mate iii' OR 'heartmate3' OR 'heartmateiii' OR (fully AND magnetically AND levitated AND left AND ventricular AND assist AND device) #37 #35 AND #36	396
Cochrane CENTRAL	#1 "heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmatell" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device) Filtro: Clinical Trials	77
Total		778

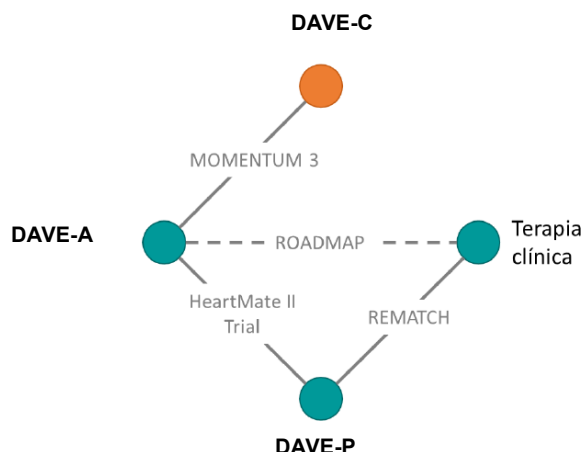
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Como critério de elegibilidade, embora a indicação para a incorporação seja para pacientes terapia de destino, a demandante aceitou ensaios clínicos que incluíssem também pacientes com indicação de ponte para transplante ou ponte para candidatura, desde que apresentassem análise de subgrupo para população-alvo. Resumos de congresso que apresentassem dados relevantes e ausentes em publicações completas, além de publicações secundárias (análises de subgrupo, análises *post-hoc*) de ECR foram consideradas elegíveis caso abordassem o subgrupo de interesse (terapia de destino) ou desfechos relevantes não descritos em publicações primárias.

Um total de 778 resultados foram obtidos e, após exclusão e seleção, 12 publicações foram consideradas para inclusão da revisão sistemática do demandante. Apenas um ECR foi identificado (MOMENTUM 3 – NCT02224755). Esse ECR apresenta algumas publicações (portifólio do estudo MOMENTUM 3), que vão além do previsto no protocolo, com análises de subgrupos, além de análises aprofundadas de eventos adversos (EAs). Um outro estudo incluído, que faz parte do portfólio, foi um estudo de extensão (observacional), de braço único, que avaliou os pacientes randomizados para HM3 (no estudo pivotal) e pacientes incluídos em um protocolo de acesso contínuo (PAC) após o fim das análises do ECR.

Anexo 2

Metanálise em rede do demandante



DAVE-A: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo axial; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; DAVE-P: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo pulsátil. Linha contínua indica conexão por comparações em ensaios clínicos randomizados. Linha tracejada indica conexão por comparação em estudo observacional.

Figura 1A. Diagrama dos comparadores e estudos compondo a metanálise em rede alternativa

A inclusão do estudo ROADMAP³⁴ na rede alternativa gerou alta heterogeneidade/inconsistência (I^2 79,2%). Os resultados para o modelo de efeito fixo mantiveram redução significativa de mortalidade com DAVE-C em comparação com terapia clínica, entretanto a redução do risco foi reduzida em comparação a rede primária (Tabela 1A).

Tabela 1A. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global para a rede alternativa incluindo o estudo ROADMAP (modelo de efeito fixo).

DAVE-C	0,87 (0,63 – 1,20)	-	-
0,87 (0,63 – 1,20)	DAVE-A	0,59 (0,35 – 0,99)	0,77 (0,47 – 1,25)
0,74 (0,44 – 1,24)	0,85 (0,57 – 1,27)	DAVE-P	0,52 (0,34 – 0,79)
0,49 (0,29 – 0,81)	0,56 (0,38 – 0,83)	0,66 (0,46 – 0,94)	Terapia clínica

DAVE-A: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo axial; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; DAVE-P: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo pulsátil.

Nota: Rede composta por dados de ensaios clínicos randomizados (MOMENTUM 3 -subgrupo terapia de destino, Slaughter et al. (2009) e REMATCH) e estudo observacional prospectivo (ROADMAP). Dados apresentados são hazard ratio (IC95%) para coluna versus linha. Valores do quadrante superior são resultados de comparação direta entre as terapias e valores do quadrante inferior são resultados da rede para comparação indireta. Resultado para comparação indireta entre Heartmate 3 e terapia clínica destacado em negrito.

Embora se tenha descrito que todos os resultados de efeitos fixos ou randômicos seriam apresentados, não foi apresentado o resultado de efeito randômico para a sobrevida global, depois da inclusão do estudo ROADMAP.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 3

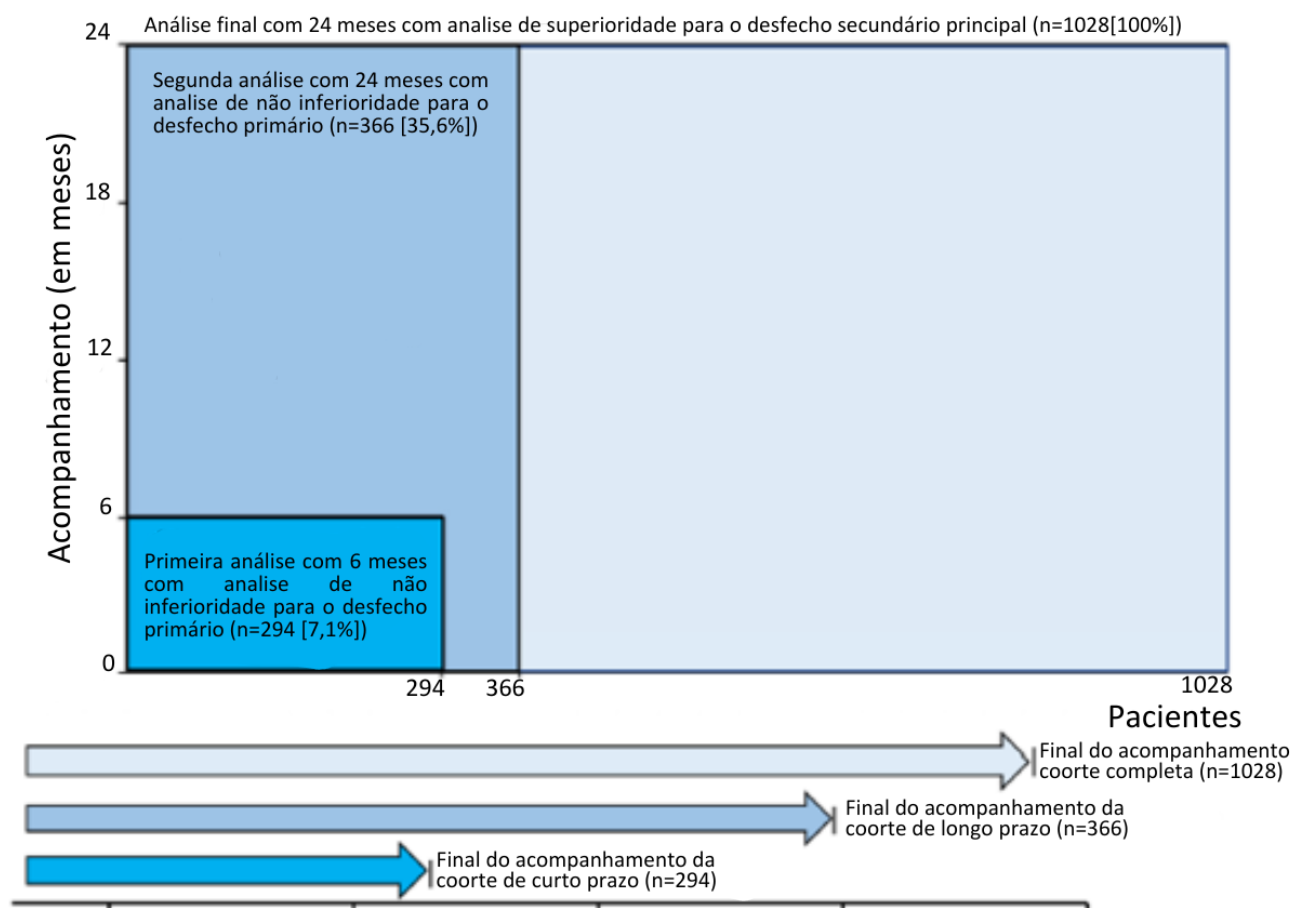
Descrição de incluídos na metanálise em rede

Estudo MOMENTUM 3

O estudo MOMENTUM 3 foi um ECR multicêntrico norte-americano, aberto (não cego), conduzido com o objetivo de comparar o uso do DAVE-C com o do DAVE-A em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, refratários ao tratamento clínico padrão²⁴. A indicação para o implante do dispositivo poderia ser tanto como ponte para o transplante ou para candidatura, quanto para terapia de destino. Os pacientes foram randomizados em uma taxa de 1:1 para o DAVE-C e DAVE-A. Este estudo foi patrocinado pela fabricante dos dispositivos. Os critérios de exclusão foram: planejamento de suporte biventricular, disfunção de órgão terminal irreversível e infecção ativa.

O desfecho primário composto (sobrevida livre de AVC incapacitante ou de reoperação ou substituição do dispositivo após seis meses da implantação) foi avaliado por intenção de tratar. A análise por protocolo foi realizada para os desfechos secundários, a saber: frequência de EAs, sobrevivida, status funcional avaliado pela classificação de NYHA e pelo teste de caminhada de seis minutos e qualidade de vida avaliada pelo questionário *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D-5L), pela escala visual do EQ-5D (EQ-5D VAS).

O objetivo primário do estudo foi avaliar a não inferioridade do desfecho primário entre os dois dispositivos, no sexto mês de acompanhamento após o implante. O tamanho amostral previsto foi de 294 pacientes para esta primeira análise (primeira publicação) ²⁴. Foram planejadas ainda duas análises subsequentes, a primeira de não inferioridade relacionada ao desfecho primário, com amostra prevista de 366 pacientes (segunda publicação) ³⁶ e, a segunda de superioridade relacionada a substituição do dispositivo, com amostra prevista de 1028 pacientes, ambas realizadas no 24º mês do acompanhamento (terceira publicação) ²⁴ (Figura 2A). O critério de não-inferioridade seria atingido caso o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC95%) para a diferença entre os grupos de tratamento na ocorrência do desfecho primário fosse maior que - 10 pontos percentuais, em um nível alfa unilateral de 0,025 ou $p \leq 0,05$ para teste bilateral.



As três análises pré-especificadas do MOMENTUM 3 foram:

- (1) Análise de coorte em curto prazo (294 pacientes em 6 meses): demonstrar não-inferioridade com relação ao desfecho primário de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento.
- (2) Análise de coorte em longo prazo (366 pacientes em 2 anos): demonstrar a não-inferioridade em 2 anos com relação ao desfecho primário de sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação para substituir ou remover um dispositivo por mau funcionamento.
- (3) Análise final da coorte completa (1.028 pacientes em 2 anos): demonstrar superioridade em 2 anos para o desfecho secundário principal de substituição do dispositivo.

Fonte: Adaptado de suplemento Mehra, 2019²⁴.

Figura 2A. Estrutura das coortes para as análises pré-especificadas do MOMENTUM 3.

As características basais dos pacientes randomizados para cada grupo, na coorte de 1028 pacientes, estavam equilibradas e são descritas na Tabela 2A.

Tabela 2A. Características basais dos pacientes no estudo MOMENTUM 3

Característica	DAVE de fluxo centrífugo (n=516)	DAVE de fluxo axial (n=512)
Idade em anos		
Média	59±12	60±12
Sexo Masculino – nº. (%)	411 (79,7)	419 (81,8)
Raça ou grupo étnico – nº. (%)		
Branco	342 (66,3)	367 (71,7)
Preto	145 (28,1)	120 (23,4)
Asiático	8 (1,6)	3 (0,6)
Outros	21 (4,1)	22 (4,5)
Não informado	2,1±0,3	2,1±0,3
Superfície corporal — m²	216 (41,9)	240 (46,9)
Insuficiência cardíaca de causa isquêmica – nº. (%)	342 (66,3)	367 (71,7)
AVC prévio – nº. (%)	50 (9,7)	56 (10,9)
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo — %	17,3±5,1	17,2±5,0
Pressão arterial — mmHg		
Sistólica	108,4±14,7	106,5±14,5
Diastólica	66,8±10,6	65,7±10,2
Pressão arterial média — mmHg	79,2±10,4	79,2±10,1
Pressão de oclusão pulmonar capilar — mmHg	23,1±8,6	22,9±9,2
Índice cardíaco — litros/min/m² de área corporal	2,0±0,5	2,0±0,6
Resistência vascular pulmonar - unidades Wood	3,1±1,7	3,0±1,7
Pressão atrial direita — mmHg	10,8±6,5	10,7±6,8
Sódio sérico — mmol/litro	135,4±4,1	135,5±4,2
Creatinina sérica — mg/ml	1,4±0,4	1,4±0,4
Taxa de filtração glomerular estimada — ml/min/1.73 m²	61,3±23,7	59,5±22,0
Intervenção ou tratamento concomitante – nº. (%)		
Agente inotrópico intravenoso	445 (86,2)	423 (82,6)
Diurético	436 (84,5)	465 (90,8)
Inibidor da enzima conversora da angiotensina ou Antagonista do receptor da angiotensina II	158 (30,6)	173 (33,8)
Betabloqueador	284 (55,0)	273 (53,3)
Terapia de ressincronização cardíaca com ou sem desfibrilador	188 (36,4)	157 (30,7)
Cardiodesfibrilador implantável com ou sem terapia de ressincronização cardíaca	352 (68,2)	382 (74,6)
Balão intra-aórtico	64 (12,4)	79 (15,4)
Objetivo pretendido de suporte da bomba – nº. (%)		
Ponte para transplante	113 (21,9)	121 (23,6)
Ponte para se candidatar a transplante	86 (16,7)	81 (15,8)
Terapia de destino	317 (61,4)	310 (60,5)
Perfil INTERMACS		
1	11 (2,1)	18 (3,5)
2	156 (30,2)	146 (28,5)
3	272 (52,7)	251 (49,0)
4	67 (13,0)	82 (16,0)
5 - 7 ou não informado	10 (1,9)	15 (2,9)

Legenda: DAVE: Dispositivo de assistência ventricular esquerda; ± é utilizado para descrever desvio padrão; INTERMACS (Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support).

Goldstein et al., 2020 (MOMENTUM 3)

Em uma análise secundária de subgrupos realizada com a coorte final do ECR MOMENTUM 3, Goldstein et al. (2020) ³⁰ avaliaram se os resultados clínicos do estudo diferiram entre os grupos por objetivo terapêutico

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

do implante (ponte para transplante e para candidatura versus terapia de destino). Entre os 1020 pacientes da população por protocolo (515 DAVE-C e 505 DAVE-A), 396 (38,8%) estavam no grupo ponte para transplante/candidatura e 624 (61,2%) no grupo terapia de destino (317 pacientes no grupo DAVE-C e 307 no grupo DAVE-A).

Em relação às características de base da população avaliada, os pacientes do grupo terapia de destino apresentaram maior média de idade (ponte para transplante/candidatura: 55 [DP: 12] anos; terapia de destino: 63 [DP: 12] anos), maior média de taxa de filtração glomerular estimada (64,9 [DP: 24,6] mL/min/1,73 m² e 57,7 [DP: 21,2] mL/min/1,73m²), maior frequência de isquemia cardíaca (39,1% e 47,6%), maior frequência de cirurgia de revascularização do miocárdio prévia (12,1% e 26,4%) e história de fibrilação atrial (39,9% e TD 46,8%), todos respectivamente.

Na análise do desfecho primário (sobrevida livre de AVC incapacitante e reoperação ou substituição do dispositivo), o uso de DAVE-C foi significativamente superior ao uso de DAVE-A nos pacientes do grupo terapia de destino (73,2% vs 58,7%; HR: 0,61 [IC 95%, 0,46-0,81]). Na Tabela 3A são apresentados os percentuais dos componentes individuais que levaram ao desfecho primário composto no grupo terapia de destino.

Tabela 3A. Componentes do desfecho primário no grupo terapia de destino

Grupo: Terapia de destino	Bomba de fluxo centrífugo (n = 317)	Bomba de fluxo axial (n = 307)
Pacientes com falha no desfecho primário ^a	82 (25,9%)	120 (39,1%)
Retirada pós-implante	3 (0.9%)	3 (1.0%)
Reoperação ^b	8 (2.5%)	44 (14.3%)
Acidente vascular cerebral incapacitante	13 (4.1%)	20 (6.5%)
Morte	58 (18.3%)	53 (17.3%)

^a: O evento que ocorreu primeiro foi anotado como o evento de falha

^b: Inclui substituição da bomba, transplante cardíaco urgente por mau funcionamento do dispositivo ou explante ou desativação permanente do dispositivo por motivo diferente da recuperação miocárdica.

Em relação à sobrevida global, não houve diferença entre os tipos de dispositivo para pacientes terapia de destino (HR: 0,87, [IC95%, 0,63-1,20]) (Figura 3A(A)). Para o braço do DAVE-C, a sobrevida global foi maior no grupo ponte para transplante/candidatura do que no grupo terapia de destino, mas sem diferença significativa (HR: 0,66, [IC95%, 0,43-1,03]).

Em relação aos eventos adversos avaliados no grupo terapia de destino, os pacientes com DAVE-C apresentaram menor incidência de trombose na bomba (Figura 3A(B)), de AVC (Figura 3A(C)) e de sangramento gastrointestinal (Figura 3A(D)).

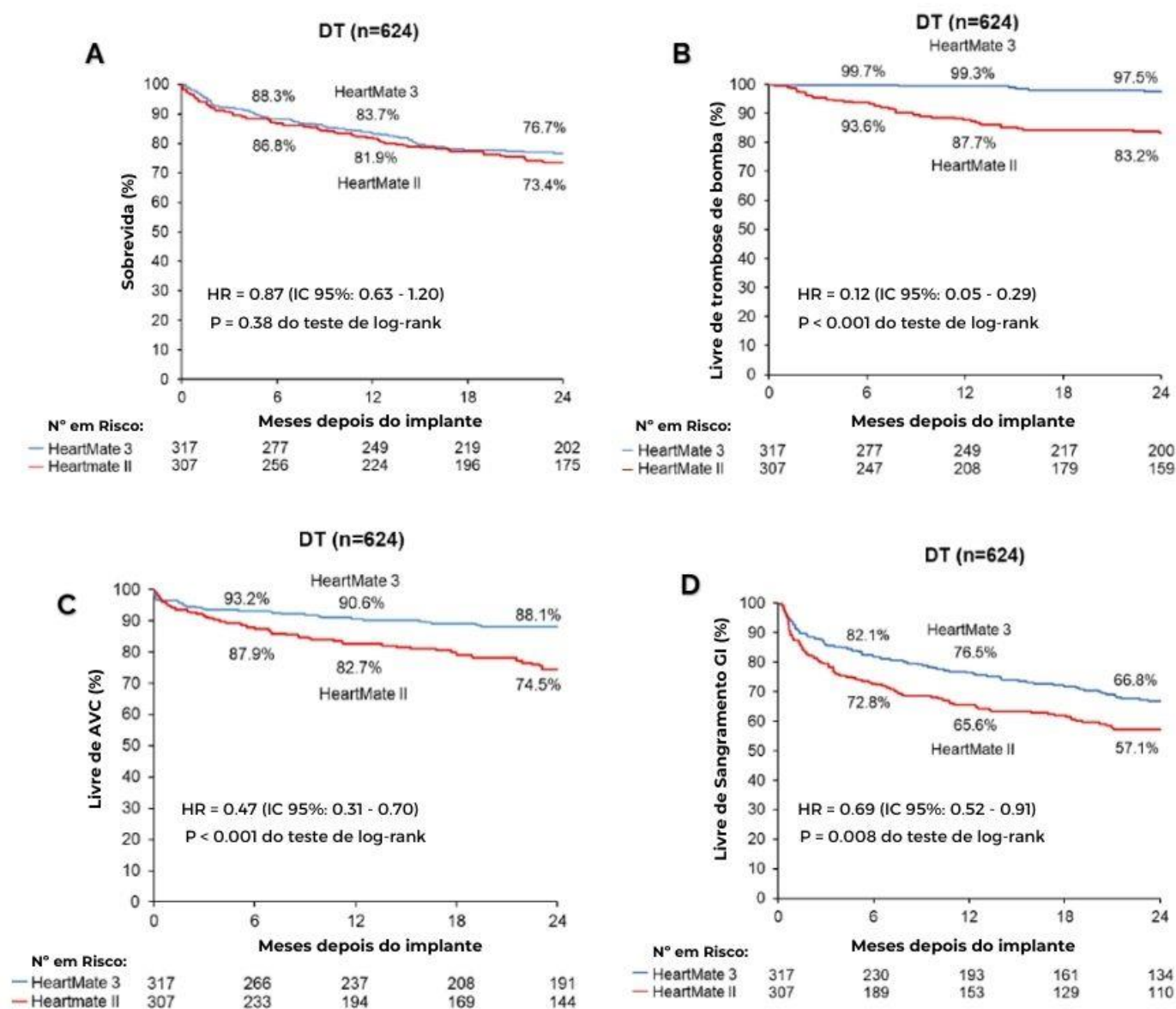
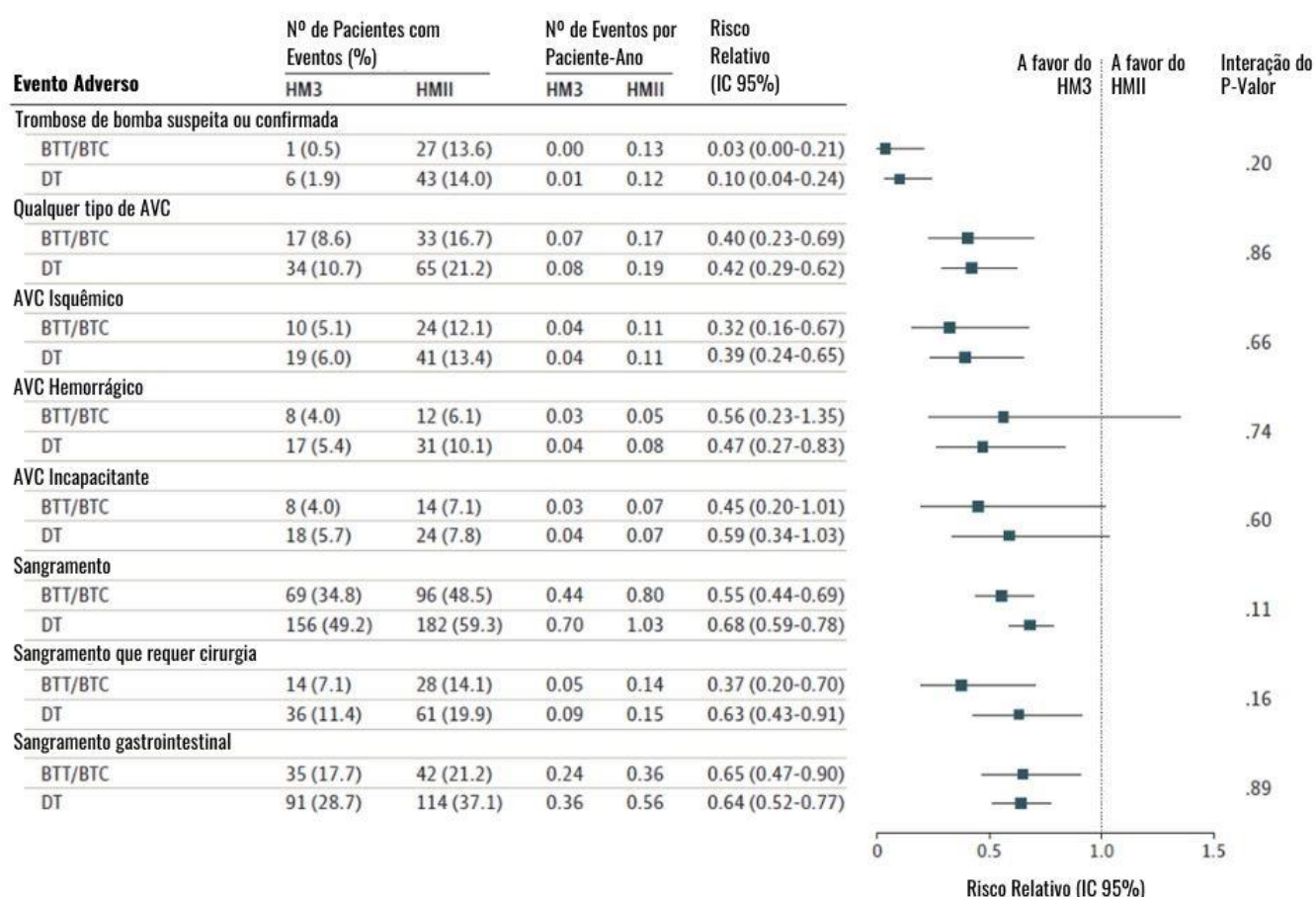


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier do grupo terapia de destino para A) sobrevida global; B) trombose na bomba; C) acidente vascular cerebral; D) sangramento gastrointestinal.

Em relação aos EAs, os pacientes implantados com o DAVE-C no grupo terapia de destino, apresentaram taxas mais baixas de trombose na bomba, sendo virtualmente eliminada neste grupo, com 0,01 eventos por paciente/ano. Houve também menores taxas de AVC isquêmico ou hemorrágico e sangramento (sangramento

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

que demandou cirurgia e sangramento GI) (Figura 4A). Além disso, não houve diferença no tamanho do efeito do tratamento para qualquer um dos eventos adversos individuais associados à hemocompatibilidade nas diferentes categorias de uso pretendido.



A regressão de Poisson foi utilizada para calcular o valor P e o risco relativo comparando os dispositivos HeartMate 3 e HeartMate II. BTC: ponte para candidatura; BTT: Ponte para transplante; TD: terapia de destino; HM3: HeartMate 3; HMII: HeartMate II

Figura 4A. Comparação de eventos adversos associados à hemocompatibilidade com dispositivos HeartMate 3 versus HeartMate II nas coortes ponte para transplante (BTT)/ponte para candidatura (BTC) e terapia de destino (DT).

Houve um benefício clínico líquido, observado na melhoria dos eventos adversos associados à hemocompatibilidade com o DAVE-C, independentemente do uso pretendido. Com base nas taxas de eventos adversos observadas, foi calculado que, para cada 100 pacientes implantados com o DAVE-C no grupo terapia de destino em comparação com o DAVE-A, durante um período de dois anos, 110 eventos (22 incidentes de trombose de bomba, 22 AVCs e 66 eventos hemorrágicos) são evitados.

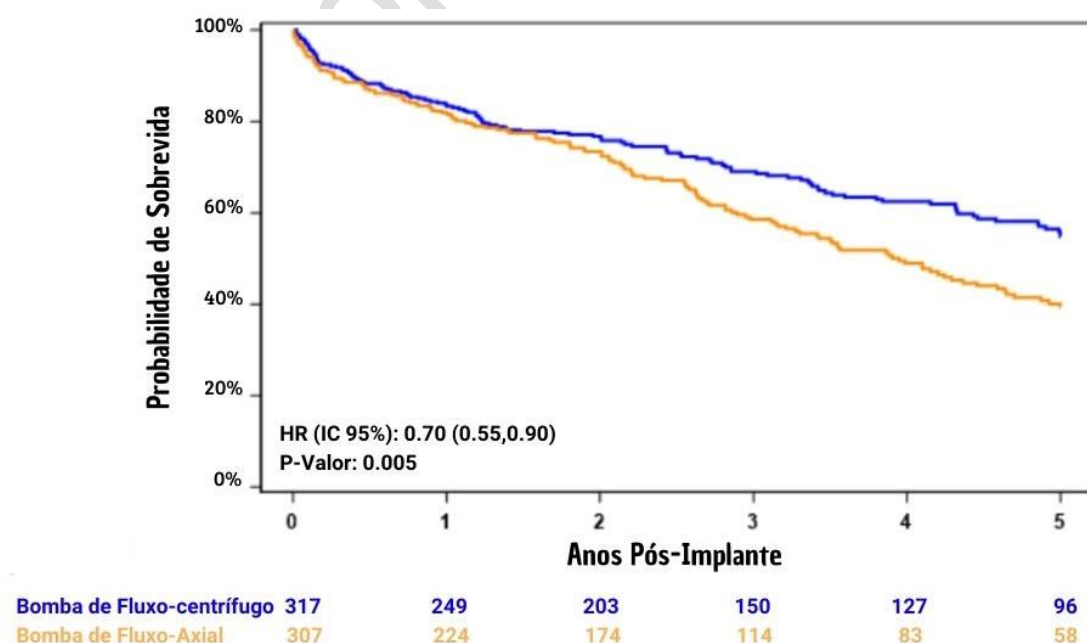
As melhorias na qualidade de vida e na capacidade funcional, para qualquer um dos dispositivos, não foram significativamente diferentes no grupo terapia de destino. Para este mesmo grupo, o EQ-5D-5L VAS dos pacientes apresentaram pontuação média de 51 [DP: 24] na linha de base e de 77 [DP: 19] em 24 meses.

Mehra et al., 2022

Em 2022, Mehra et al.³⁶ realizaram uma extensão do ECR MOMENTUM 3, com acompanhamento de cinco anos e amostra composta pelos pacientes que ainda estivessem com DAVE ao final do seguimento primário de dois anos, e que contribuíssem com dados em qualquer ponto no seguimento além de dois anos para ao menos uma análise de desfecho. As análises consideram todos os pacientes incluídos na população por protocolo no ECR MOMENTUM 3, com censura na análise para os pacientes perdidos ou que não aceitaram participar do seguimento prolongado de cinco anos. A amostra foi constituída de 477 pacientes para a fase de extensão do estudo (289 DAVE-C e 247 DAVE-A).

O resultado do desfecho primário composto (o mesmo avaliado no ECR MOMENTUM 3) em cinco anos revelou uma sobrevida livre de eventos maior no grupo DAVE-C em comparação ao grupo DAVE-A (59% *versus* 29,7%; HR 0,55, IC95% 0,45–0,67). A sobrevida global também foi maior em pacientes do grupo DAVE-C (58,4% *versus* 43,7%; HR 0,72, IC95% 0,58–0,89).

Quando a análise do subgrupo terapia de destino foi realizada, a sobrevida global foi novamente maior significativamente em paciente do grupo DAVE-C do que no DAVE-A (54,8% *versus* 39,4%; HR 0,7, IC95% 0,55–0,90) (Figura 5A).



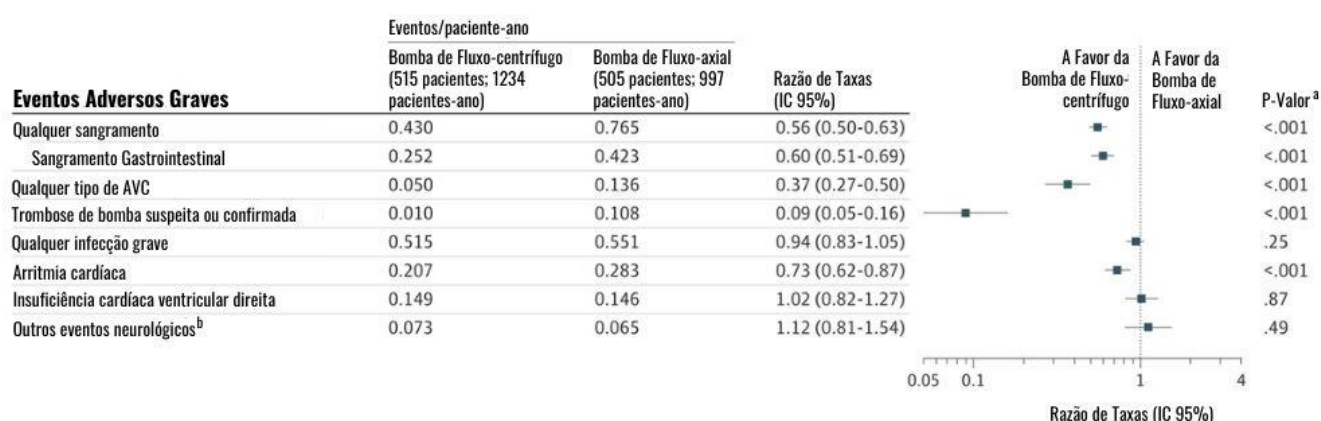
HR: hazard ratio

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 5A. Sobrevida global na população terapia de destino

Como alguns pacientes do grupo terapia de destino acabaram recebendo um transplante, uma outra análise, removendo os pacientes que receberam o transplante cardíaco, foi realizada. Houve ganho significativo da sobrevida global no DAVE-C em comparação ao DAVE-A (51,5% versus 36,0%; HR 0,70, IC95% 0,55–0,89).

As taxas de eventos adversos relacionados à hemocompatibilidade foram significativamente mais baixas no grupo DAVE-C em comparação com o grupo DAVE. As infecções, arritmias cardíacas e insuficiência ventricular direita foram semelhantes entre os dois grupos (Figura 6A).



^a Razão de taxas e p valor da regressão de Poisson; ^b Inclui encefalopatia, convulsão, ataque isquêmico transitório e outros eventos neurológicos além de acidente vascular cerebral.

Figura 6A. Eventos adversos graves em cinco anos de acompanhamento

No grupo DAVE-C, o risco de morte relacionado à hemocompatibilidade (trombose no dispositivo, AVC, sangramento) foi menor em comparação ao grupo DAVE-A (3,9% versus 10,7%; HR 0,33, IC95% 0,20–0,55).

Rose et al., 2001 (REMATCH)

O ECR multicêntrico aberto (não-cego), REMATCH, teve por objetivo a adequação de um DAVE de fluxo pulsátil (DAVE-P), o HeartMate VE, para o uso pretendido como terapia de substituição miocárdica de longo prazo em pacientes inelegíveis para transplante cardíaco ⁶⁴. Os pacientes avaliados eram adultos e, além da contraindicação ao transplante cardíaco, apresentavam as seguintes características: insuficiência cardíaca crônica avançada sintomática (classe funcional III ou IV NYHA), fazendo uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina, diurético e digoxina, com consumo máximo de oxigênio (VO₂ pico) inferior a 14 ml/kg/min, ou

em uso pregresso de balão intra-aórtico ou dependente de inotrópico por pelo menos 14 dias. Os pacientes foram randomizados durante 1998 e 2001, entre o tratamento farmacológico otimizado (n=61) ou ao DAVE-P em combinação ao tratamento farmacológico (n=68). O desfecho primário analisado por intenção de tratar foi de óbito por qualquer causa. Os eventos adversos graves (definidos como aqueles que evoluem a óbito, ameaçam a vida, geram incapacidade permanente ou hospitalização prolongada) foram analisados por protocolo e considerados desfechos secundários.

Em relação ao desfecho primário, após 12 meses, 52% e 25% dos pacientes estavam vivos no grupo DAVE-P e do tratamento farmacológico, respectivamente. Já, após 24 meses, a sobrevida foi de apenas 23% dos pacientes com DAVE e 8% daqueles em tratamento farmacológico. A causa mais comum de óbito nos pacientes com DAVE-P foi sepse e falência do dispositivo, já nos pacientes em tratamento farmacológico foi a insuficiência cardíaca. A sobrevida mediana foi de 408 dias no grupo DAVE-P e 150 dias no tratamento farmacológico, permanecendo os pacientes do tratamento farmacológico 29 dias internados e os do DAVE, 117 dias. Estes pacientes permaneceram 106 dias e 340 dias fora do hospital no tratamento farmacológico e no DAVE-P, respectivamente.

Em relação aos eventos adversos relacionados ao DAVE-P, após três meses do implante, a probabilidade de infecção do dispositivo foi de 28% (IC 95% 15-38), sendo mais comum a infecção do cabo modular (*driveline*), infecção local e sepse fatal. A frequência de sangramento foi estimada em 42% no sexto mês. A troca do DAVE foi realizada em 15% dos pacientes e a falência do dispositivo ocorreu em 35% dos pacientes. Em relação aos eventos tromboembólicos, estes foram mais frequentes no grupo do DAVE-P (razão de taxa: 2,29 [IC95% 0,48-10,80]) e a trombose do dispositivo ocorreu em 0,06 taxa por paciente/ano. Os eventos neurológicos (AVC, acidente isquêmico transitório ou encefalopatia metabólica ou tóxica) foram mais frequentes nos pacientes com DAVE (razão de taxa de 9,47 [IC 95%: 2,30-38,90]).

Slaughter et al., 2009

Este estudo multicêntrico realizado entre 2005 e 2007 nos Estados Unidos, acompanhou por 24 meses, 200 pacientes com insuficiência cardíaca refratária avançada, inelegíveis ao transplante cardíaco, e randomizados, em uma razão 2:1, entre o DAVE-A e o HeartMate XVE, uma evolução da primeira versão, mas ainda um DAVE-P, com 134 e 66 pacientes em cada grupo, respectivamente ¹⁸. O desfecho primário analisado por intenção de tratar foi composto de sobrevida livre de AVC incapacitante ou de reoperação para troca do DAVE aos 24 meses. A sobrevida global e eventos adversos foram considerados desfechos secundários e analisados por protocolo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Após 24 meses, a sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação foi de 46% (IC 95%: 38-55) dos pacientes com DAVE-A e 11% (IC 95%: 3-18) dos pacientes com DAVE-P. Em relação aos motivos para não atingir o desfecho primário está a frequência de reoperação para reparo ou troca do dispositivo, que foi maior no DAVE-P (HR: 0,18 [IC 95%: 0,09-0,37]), assim como o óbito também foi superior nesse grupo (HR: 0,59 [0,35-0,99]). Entretanto, não houve diferença significativa em relação ao AVC incapacitante (HR:0,78 [IC 95%:0,33-1,82]). Apesar dos pacientes serem considerados inelegíveis ao transplante na entrada do estudo, 13% (26 pacientes) foram transplantados durante o estudo, já que a contraindicação ao transplante cardíaco foi superada.

A sobrevida global foi maior nos pacientes com DAVE-A (RR 0,54 [IC 95%: 0,34-0,86]), com 58% (IC 95%: 49-67) dos pacientes vivos no segundo ano, quando comparado ao DAVE-P, em que 24% (IC 95%: 1-46) dos pacientes estavam vivos no segundo ano.

Em relação aos EAs, o AVC (hemorrágico ou isquêmico) e o sangramento (com necessidade de hemotransfusão ou cirurgia) não apresentaram diferença significativa. A trombose do DAVE não ocorreu em nenhum paciente do grupo DAVE-P e sua frequência foi estimada em 0,02 eventos/paciente-ano no DAVE-A. Os demais eventos adversos apresentaram diferença significativa e foram favoráveis ao DAVE-A, dentre os quais destaca-se infecção relacionada ao dispositivo (0,48 versus 0,90 eventos/paciente-ano, $p=0,01$), ao sítio de introdução (0,76 versus 1,33 eventos/paciente-ano, $p=0,02$) ou sepse (0,39 versus 1,11 eventos/paciente-ano, $p<0,001$). Em relação a reospitalização, o grupo do DAVE-A apresentou 2,64 eventos/paciente-ano e o grupo do DAVE-P apresentou 4,25 eventos/paciente-ano ($p=0,02$).



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136