

Brasília, DF | Novembro de 2024

Relatório de Recomendação

PRODUTO

nº 933

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 Araújo Braga

Bernardo Rangel Tura

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Daniel Andries Gigliotti

Lenyslaine Frossard

Marisa da Silva Santos

Taricone de Souza Mateus

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aila Coelho do Carmo - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Daniele de Almeida Cardoso - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da Consulta Pública

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

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

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

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

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.

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	29
Tabela 2. Riscos relativos do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo frente ao tratamento clínico da insuficiência cardíaca avançada.	32
Tabela 3. Tabela resumo dos estudos incluídos na metanálise em rede.....	35
Tabela 4. Resultados do modelo de custo-utilidade comparando o HM3 com o tratamento clínico.	45
Tabela 5. Estimativa da população com insuficiência cardíaca avançada comparativa entre a do demandante e a revisada pelos pareceristas.....	48
Tabela 6. População elegível ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo estimada pelos pareceristas.	48
Tabela 7. Número de implantes estimados pelo demandante.	48
Tabela 8. Impacto orçamentário em cinco anos comparando cenário atual e com dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.	48
Tabela 9. Impacto orçamentário em cinco anos considerando custos semelhantes pré e pós-implante.....	49
Tabela 10. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 41/2024. (n = 78) Erro! Indicador não definido.	
Tabela 11. Caracterização dos participantes da consulta pública nº 41/2024. (n = 78) Erro! Indicador não definido.	
Tabela 12. Custos atualizados na nova avaliação de custo-efetividade da empresa demandante.....	69
Tabela 13. Resultados da avaliação de custo-efetividade atualizada pela empresa demandante.....	70
Tabela 14. Novo impacto orçamentário em cinco anos da empresa demandante.	71
Tabela 15. Resultados da avaliação de custo-efetividade ajustado pelos custos propostos pelo HCPA e IATS/UFRGS.	72
Tabela 16. Resultados da avaliação de custo-efetividade ajustado pelos custos propostos pela empresa demandante.....	72
Tabela 17. Impacto orçamentário em cinco anos ajustado.	73

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia	21
Quadro 2. Contraindicações ao transplante cardíaco e ao dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo centrífugo.....	22
Quadro 3. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa.	26
Quadro 4. Estratégias de busca bibliográfica	26
Quadro 5. Quadro comparativo das estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas.....	28
Quadro 6. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática.....	36
Quadro 7. Sumário dos Resultados da metanálise em rede frequentista para sobrevida global.	38
Quadro 8. Estimativas de efeitos e qualidade para a comparação dos dispositivos para sobrevida global. ..	38
Quadro 9. Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	41
Quadro 10. Informações dos estudos e dados regulatórios das tecnologias.	52

FIGURA

Figura 1. Distribuição das etiologias da insuficiência cardíaca no Brasil. CMPD*: cardiomiopatia dilatada. QT†: secundária a quimioterápicos.....	15
Figura 2. Sistemas de classificação da insuficiência cardíaca.....	15
Figura 3. Dispositivo de assistência ventricular esquerda HeartMate 3® e detalhes do sistema de levitação magnética (<i>Full Maglev Flow</i>).....	19
Figura 4. Componentes do sistema de assistência ventricular esquerda Heartmate 3.....	20
Figura 5. Fluxograma de seleção das evidências	27
Figura 6. Diagrama dos comparadores e estudos compondo a metanálise em rede primária.....	29
Figura 7. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede do desfecho de sobrevida global realizado pelos pareceristas	30
Figura 8. Gráfico de floresta com o resultado da metanálise em rede risco de morte com ensaios clínicos randomizados.....	32
Figura 9. Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.	37
Figura 10. Extrapolação da sobrevida global de pacientes após implante do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.....	43
Figura 11. Gráfico de sobrevida global comparando a extração dos dados a partir da Kaplan-Meier original (Weibull_KM) e da interpolação linear (Weibull_Interpolação).	44
Figura 12. Gráfico de tornado – análise de sensibilidade determinística.	46
Figura 13. Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística.....	46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	19
3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	24
4. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	41
5. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	49
6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	50
7. PERSPECTIVA DO PACIENTE	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
10. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.	56
11. CONSIDERAÇÕES APÓS A CONSULTA PÚBLICA.....	73
12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	74
13. DECISÃO.....	76
14. REFERÊNCIAS.....	77
ANEXOS.....	81
Anexo 1	81
Anexo 2	84
Anexo 3	86

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.

CONFLITO DE INTERESSE

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

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. Atualmente, não existem tratamentos disponíveis no SUS para esses pacientes inelegíveis ao transplante cardíaco.

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. Nenhum dos estudos incluídos compararam 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-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 igualados, 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 igualados.

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: cinco tecnologias foram encontradas, a saber: Corheart 6 LVAS, CH-VAD, MDT-1118, EVAHEART 2 LVAD e BrioVAD. Não foram identificadas licenças sanitárias ANVISA e FDA para os referidos dispositivos.

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 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.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 41/2024, realizada entre os dias 15/07/2024 e 05/08/2024, recebeu o total de 78 contribuições. 95% dos participantes discordaram da recomendação inicial da Conitec, se posicionando favoráveis à incorporação do 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). Entre os argumentos favoráveis,

pontuaram a segurança e eficácia, a percepção de que o DAVE se constitui como uma opção terapêutica para insuficiência cardíaca, com impacto na qualidade de vida e na sobrevida do paciente. Aqueles com experiência com a tecnologia em avaliação também pontuaram que ela contribui para a desospitalização e para a melhora clínica do paciente. Porém, falta equipe especializada, há dificuldades na manutenção do equipamento e são referidos eventos adversos. Em relação a outras tecnologias, os participantes ressaltaram que elas contribuem para o controle da doença, atuam como um suporte temporário, porém são de custo elevado, possuem eventos adversos e contraindicações, além de se mostrarem inefetivos. As equipes do Programa de Transplante Cardíaco do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) HCPA/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) enviaram documentos avaliando aspectos clínicos, da sociedade e econômicos citando preocupações quanto a incertezas da capacidade instalada na rede assistencial do SUS para a realização dos implantes, aconselhando no máximo quatro ou cinco centros para realizarem os implantes, com rigoroso controle e foco em busca dos melhores resultados clínicos e econômicos. Ofertaram ainda informações em prol da melhoria da avaliação econômica, sugerindo novos custos de acompanhamento do paciente no período pós-implante. A empresa argumentou discordando da recomendação preliminar de incorporação, e apresentando um novo preço de R\$ 542.000,00 pela tecnologia. Apresentou ainda dados de custos do curativo, reposição de baterias, e do acompanhamento do paciente no período pós-implante. Utilizando esses dados, os pareceristas fizeram nova avaliação econômica e obtiveram um RCEI de R\$ 190.646,81/QALY e R\$ 159.928,07/anos de vida ganho. O impacto orçamentário também foi atualizado e resultou em um impacto incremental de R\$ 271.486.813,56.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 133ª Reunião Ordinária da Conitec em 5 de setembro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a **incorporação** do 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). Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram parâmetros de efetividade, com ênfase em sobrevida, falta de tratamentos atualmente disponíveis para estes pacientes, além do potencial estruturante desta incorporação para os serviços de saúde especializados. Adicionalmente, alguns membros expressaram preocupações quanto ao potencial aumento de iniquidades no acesso a esta tecnologia, dada a concentração, nas regiões Sul e Sudeste, de serviços tecnicamente especializados capazes de oferecer este tratamento. Foram expressas também ressalvas, dada a complexidade da tecnologia em questão, quanto à manutenção física de componentes bem como de atualizações de software, que deverão ser levadas em consideração nos contratos de aquisição do dispositivo. Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec enfatizam também a importância do envolvimento das instituições especializadas na temática da Câmara Técnica Assessora em Atenção Cardiovascular e das áreas técnicas no âmbito do Ministério da Saúde, das sociedades de especialistas e dos grandes centros de transplante, no processo de planejamento, implementação, contratação e monitoramento pós implementação. Reiterou-se também a observação da manutenção dos parâmetros de preço/econômicos que embasaram a análise econômica e o impacto orçamentário para a deliberação de incorporação. Assim foi assinado o Registro de Deliberação nº 930/2024.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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), publicada no Diário Oficial da União nº 243, seção 1, página 511, em 18 de dezembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço proposto pela empresa	R\$ 625.000,00
Preço final proposto para incorporação	R\$ 542.000,00
Desconto sobre o preço inicial	13,28% em relação ao preço inicial proposto
Custo de tratamento por paciente	R\$ 619.793,17 no primeiro ano e R\$ 1.534,87 no acompanhamento nos anos seguintes.
RCEI final	R\$190.646,81/QALY
População estimada	670 pacientes em cinco anos
Impacto orçamentário	R\$ 1.990.329.159,22 em cinco anos (R\$ 271.486.813,56 de impacto orçamentário incremental)

1. INTRODUÇÃO

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 rehospitalização 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.

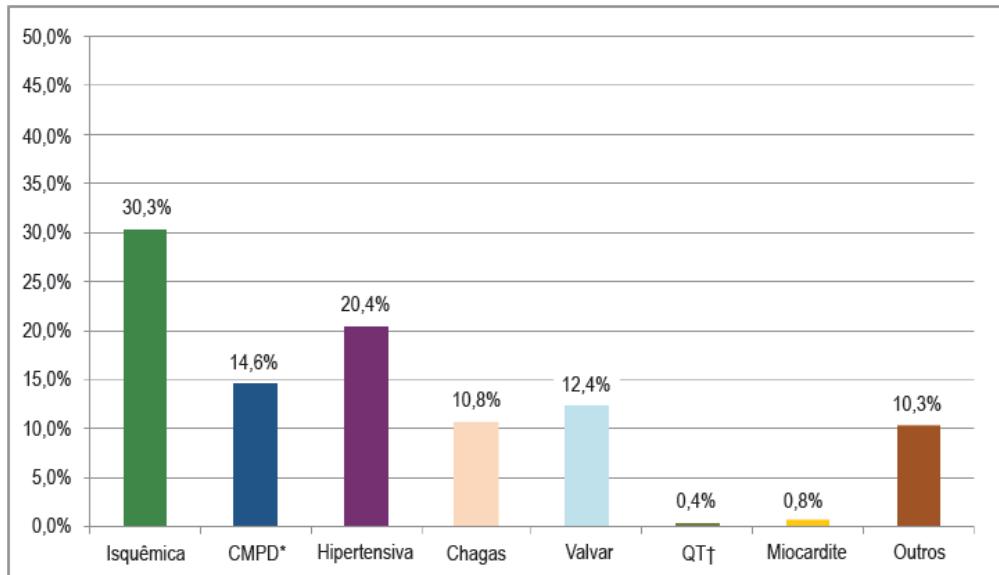


Figura 1. Distribuição das etiologias da insuficiência cardíaca no Brasil. CMPD*: cardiomiopatia dilatada. QT†: secundária a quimioterápicos.

Fonte: Albuquerque et al. (2015) ⁷.

Para avaliar a gravidade dos sintomas da insuficiência cardíaca, frequentemente é utilizada a classificação da *New York Hearth 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.

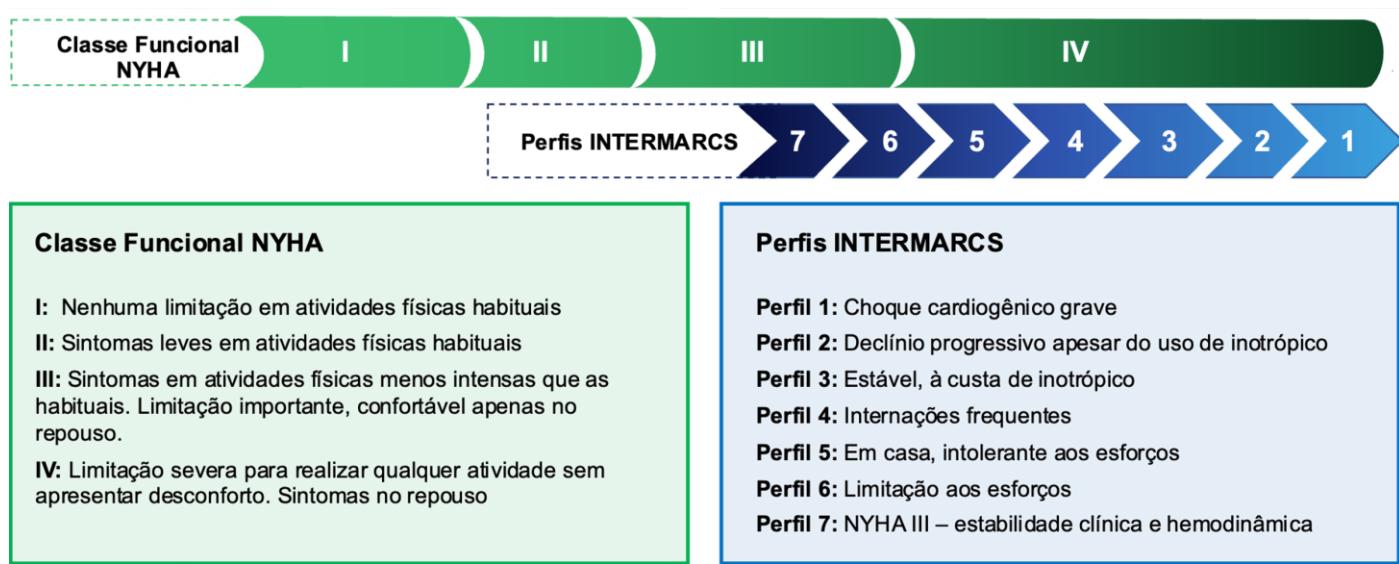


Figura 2. Sistemas de classificação da insuficiência cardíaca.

Fonte: Adaptado de Miranda et al.⁹

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}.

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 individualizada¹². A restrição hídrica e de sódio é indicada para pacientes congestos¹³, sendo o controle do peso corporal uma medida importante para monitorar a retenção hídrica¹⁴. Além disso, imunizações contra Influenza (anual)^{11,15} e *Pneumococcus* (dose única com reforço aos 65 anos e em pacientes com alto risco) são recomendadas¹¹.

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 congestão¹¹.

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 otimizado¹¹.

Pacientes com evidência de hipoperfusão orgânica, hipotensão arterial sintomática, baixo débito cardíaco ou choque cardiogênico podem utilizar agentes inotrópicos intra-hospitalares. 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 possíveis¹⁶.

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 óbito¹⁷.

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.

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 fluia 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.

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.

2. 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.

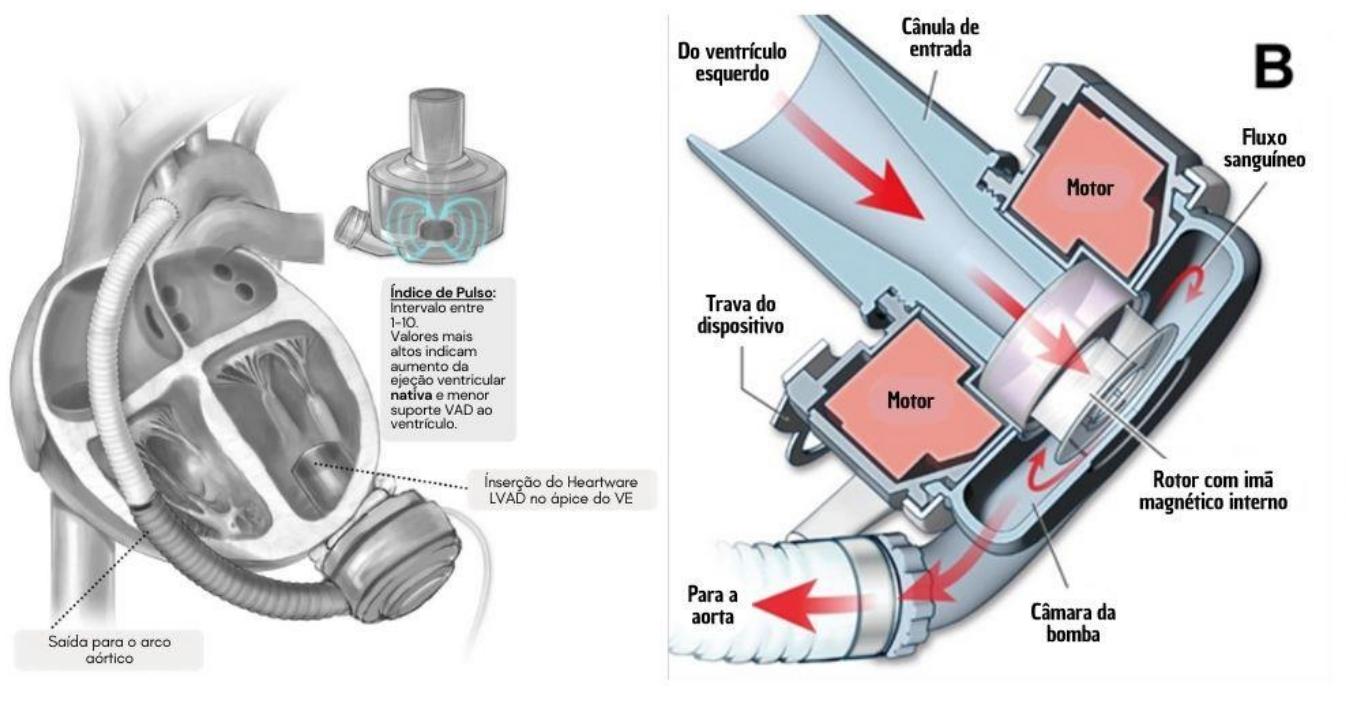


Figura 3. Dispositivo de assistência ventricular esquerda HeartMate 3® e detalhes do sistema de levitação magnética (*Full MagLev Flow*).

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

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).

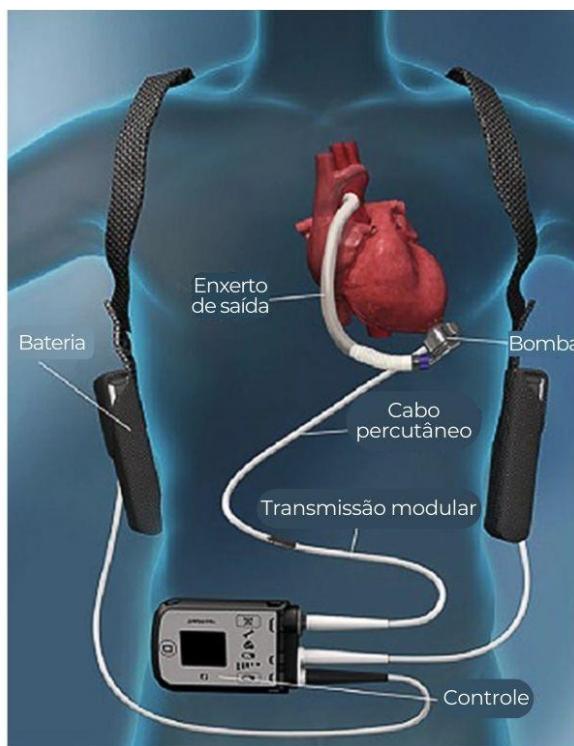


Figura 4. Componentes do sistema de assistência ventricular esquerda Heartmate 3.

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	<p>Kit implante HeartMate 3® que inclui:</p> <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: dialise 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 ¹ .	CI ²
Alterações hematológicas (plaquetas <50.000 mm ²)	CI procedimento cirúrgico se plaqueta<50.000/mm ² †	CI ²
Trombofilias	Avaliação individual, relacionado a alto risco para evento trombótico durante o procedimento cirúrgico ¹	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 intracardíaco 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, HbA1c: Hemoglobina glicada; IRC: Insuficiência Renal Crônica; TGF: Taxa de filtração glomerular; NA: Não se aplica (não é considerada contra-indicação ao procedimento); NE: Não evidenciada contra-indicação 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 contra-indicado 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.

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 contraceção 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;
- Sepse;
- 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);
- 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.

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.

3. 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.

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 "heartmatelli" 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 "heartmatelli" 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).

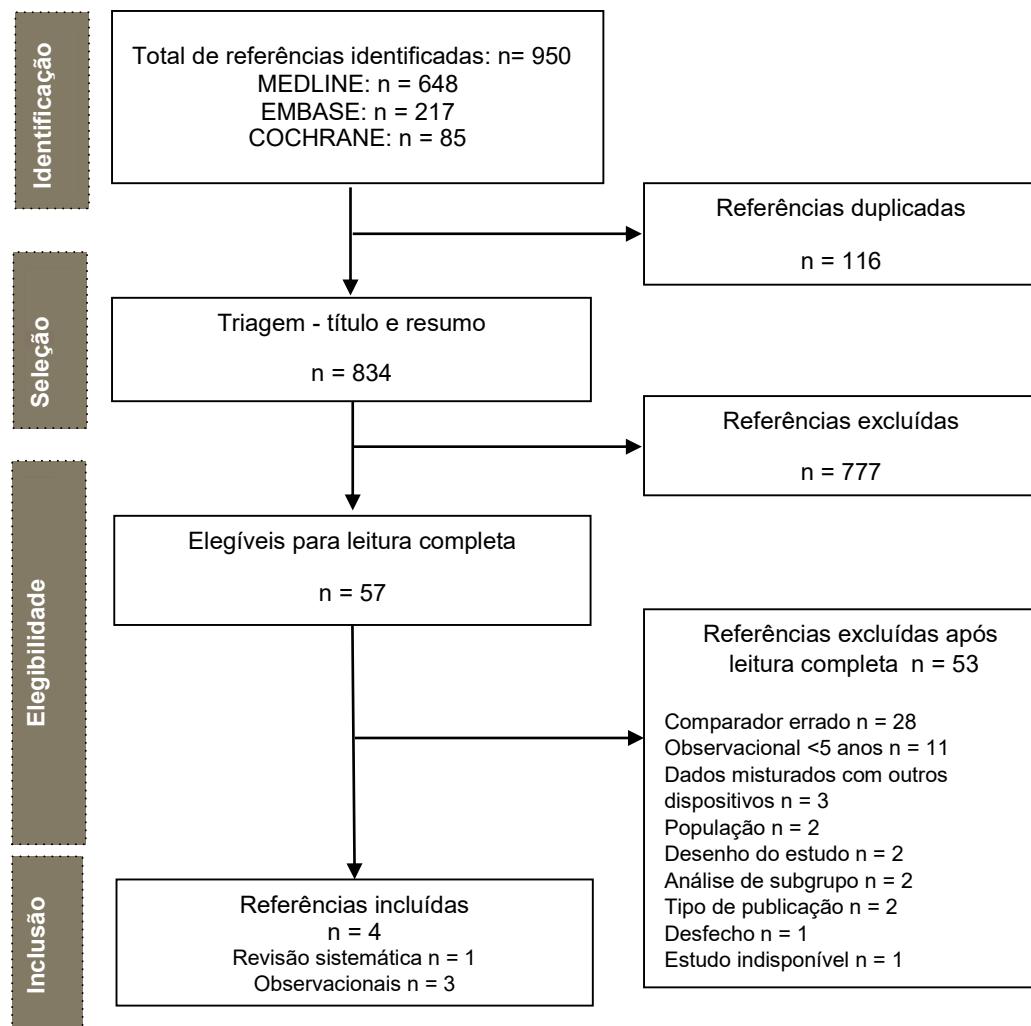


Figura 5. Fluxograma de seleção das evidências

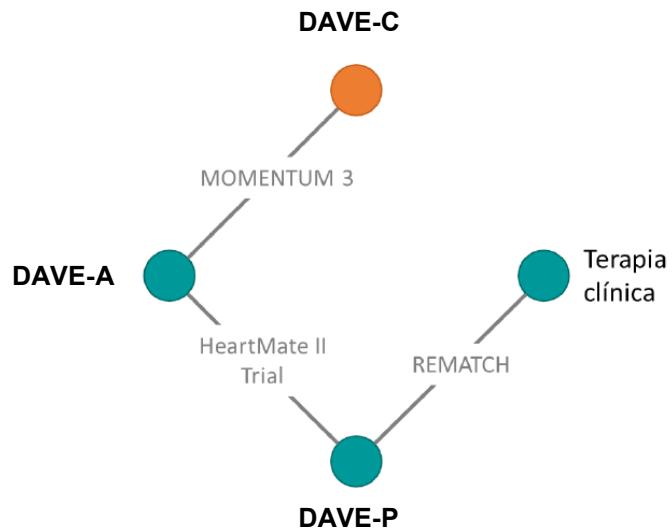
Uma análise comparativa entre a pesquisa e seleção realizadas pelo demandante e a dos pareceristas é apresentada no Quadro 5. Detalhes da busca do demandante são apresentadas no Apêndice 1.

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, rehospitalização, 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.

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 compõe 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.

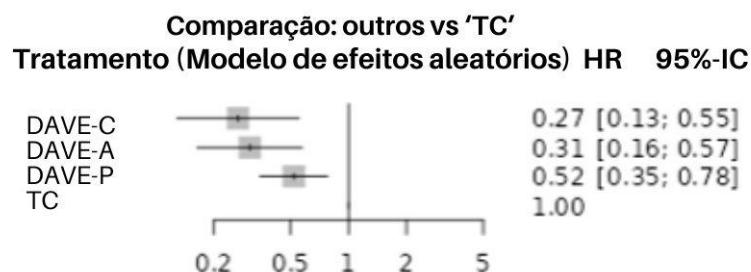
Tabela 1. Resultados da metanálise em rede para o desfecho de sobrevida global.

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;

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.



c

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 ROADMAP³⁴, 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.

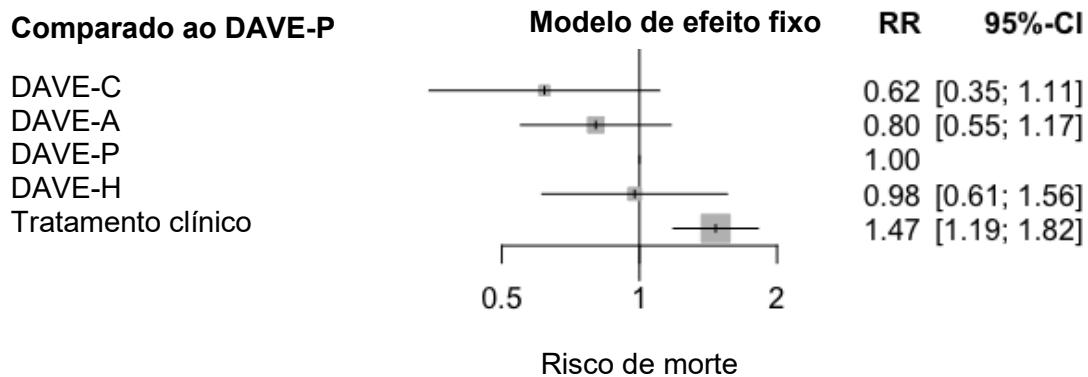
Descrição dos estudos selecionados

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 avançada³⁵. 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 (REMATCH³², 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.

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 rehospitalização 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/sepsse (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

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 tromboses agudas de bomba. Dos 11 pacientes, apenas um (9,1%) evoluiu a óbito. O tempo médio do implante até a complicações 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 interquatílico (IIQ): 23-45) dias, sendo que 11,6 (IIQ: 8-16,8) dias foram em unidade de terapia intensiva.

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 inelegíveis a transplante		Adultos com IC avançada inelegíveis 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 ou substituição do dispositivo após seis meses da implantação		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 \pm DP	66 \pm 9,1	68 \pm 8,2	62 \pm 12	63 \pm 12	63 \pm 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 \pm 5,5	16,8 \pm 5,4	ND	
Indice Cardíaco (L/min/m ²)	1,9 \pm 0,99	2,0 \pm 0,61	2,0 \pm 0,6	2,1 \pm 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 centrifugo; 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*.

Avaliação do risco de viés

A análise da qualidade metodológica da revisão sistemática com metanálise incluída³⁵ 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.

Certeza das evidências

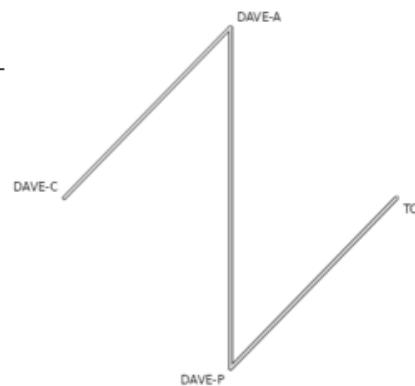
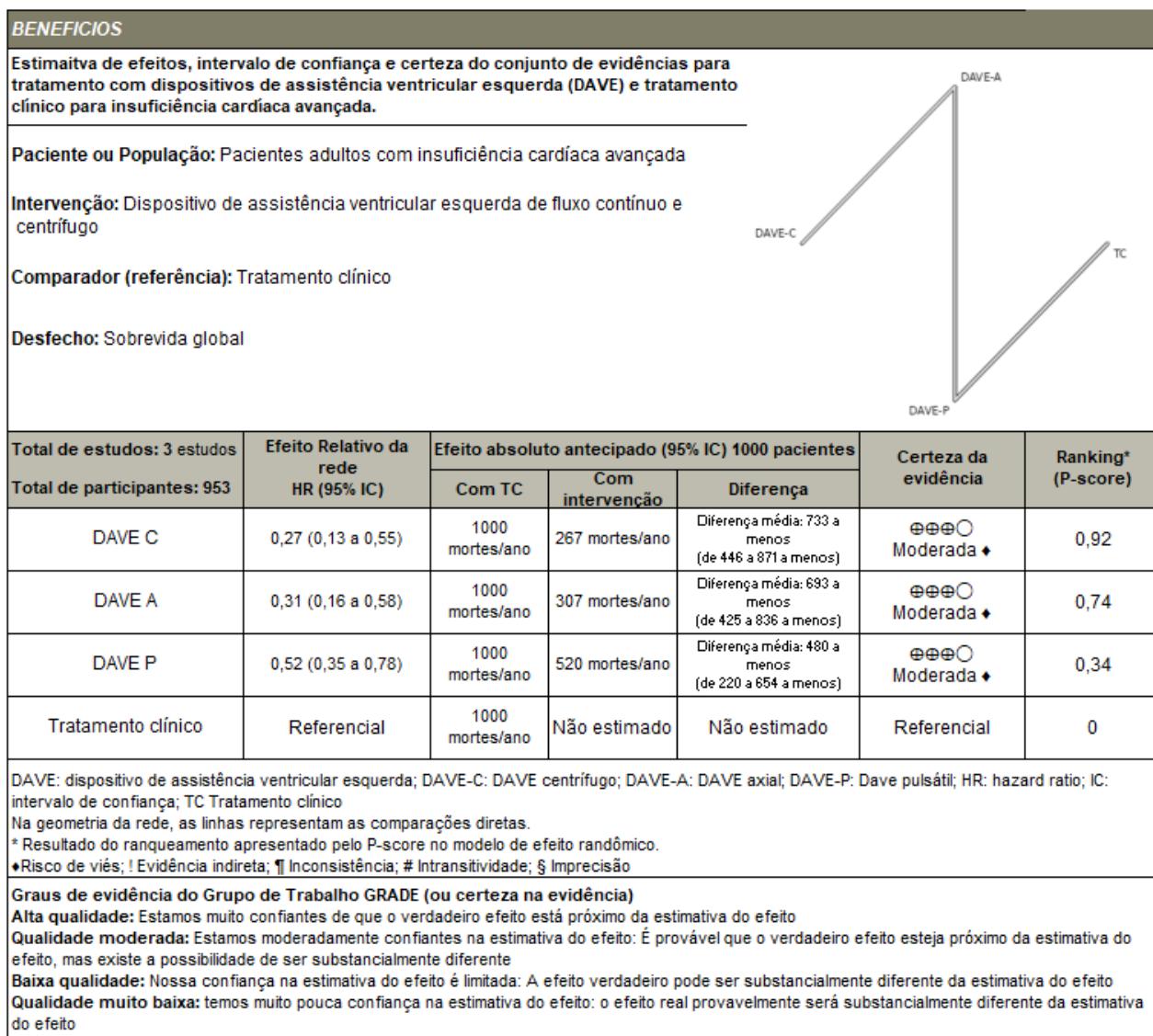
A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* para metanálise em rede – GRADE NMA⁴⁷. A avaliação foi realizada também para o desfecho de sobrevida global, considerado o desfecho 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 NMA⁴⁷. 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.



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;

Alertas em agências reguladoras

No endereço eletrônico do *U.S. Food & Drug Administration* (FDA)⁴⁸ foram registados 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 troca 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*,

sepse), três casos de trombose, sendo apenas um caso de trombose do dispositivo, três casos de choque cardiogênico e um caso de choque hemorrágico.

4. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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	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.

	semelhante aos custos do acompanhamento de pacientes com insuficiência cardíaca.	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequada.

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).

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.

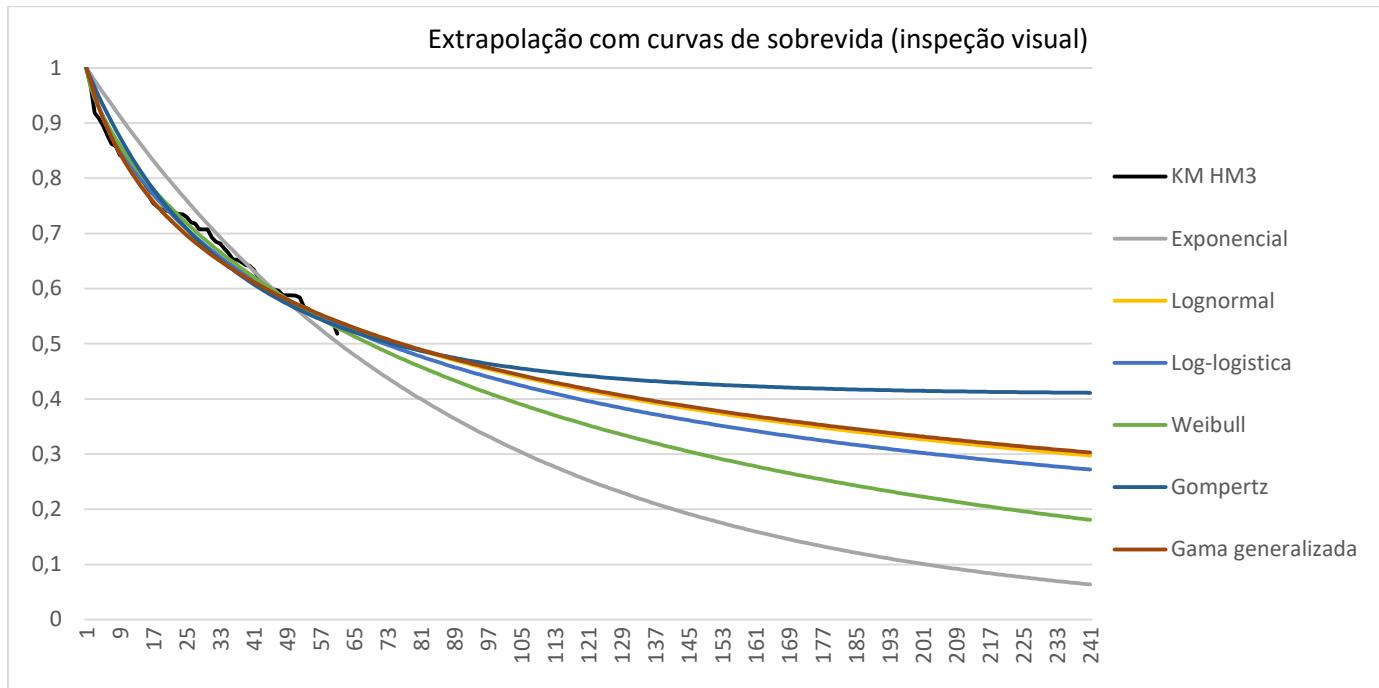


Figura 10. Extrapolação da sobrevida global de pacientes após implante do dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo.

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).

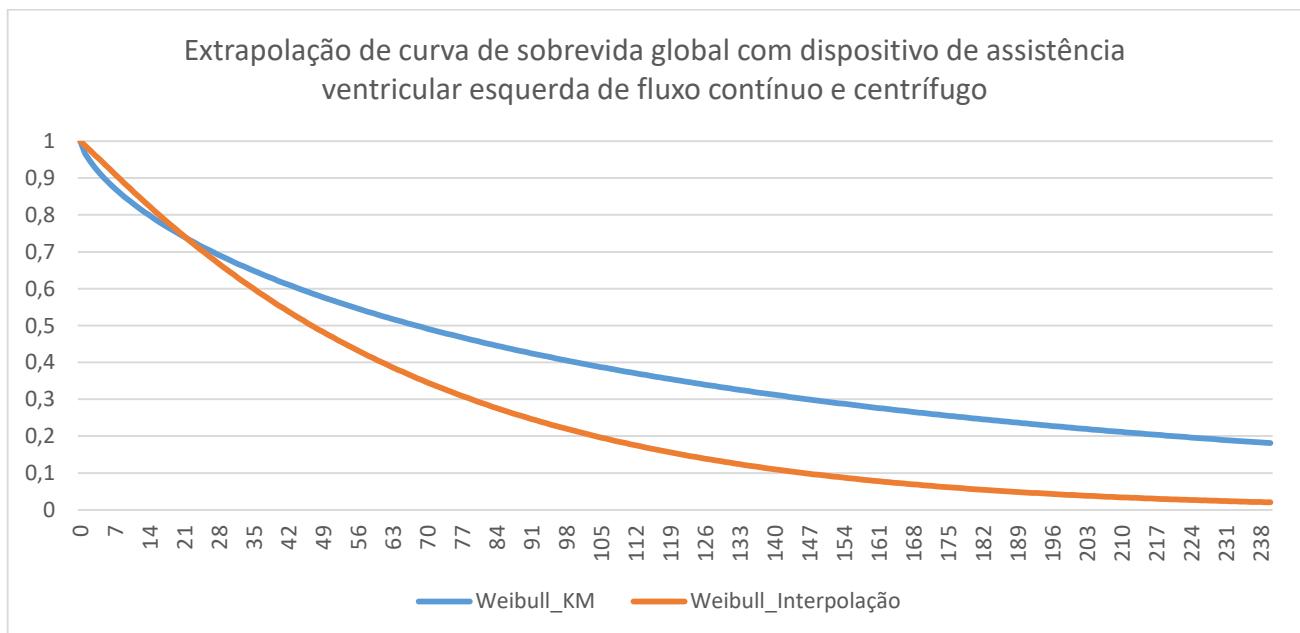


Figura 11. Gráfico de sobrevida global comparando a extração dos dados a partir da Kaplan-Meier original (Weibull_KM) e da interpolação linear (Weibull_Interpolação).

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.

Custos

Custos do dispositivo e implante

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.

Resultados

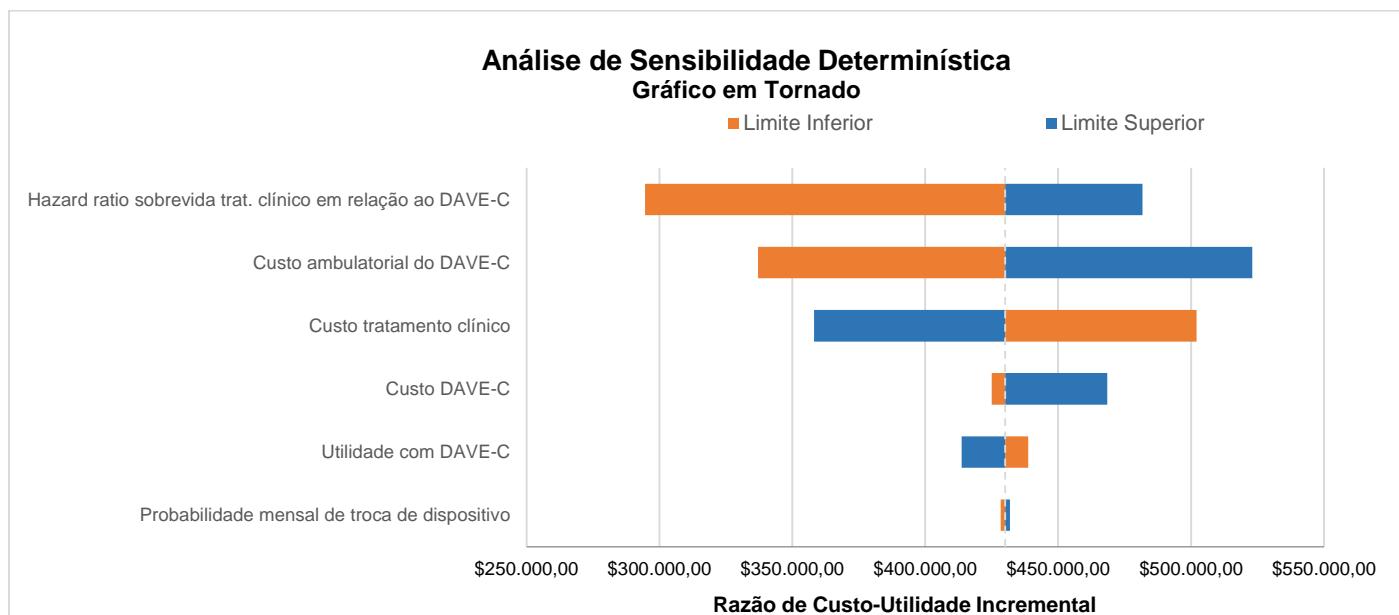
Os resultados do modelo econômico do demandante e dos pareceristas estão resumidos na Tabela 4.

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	

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.

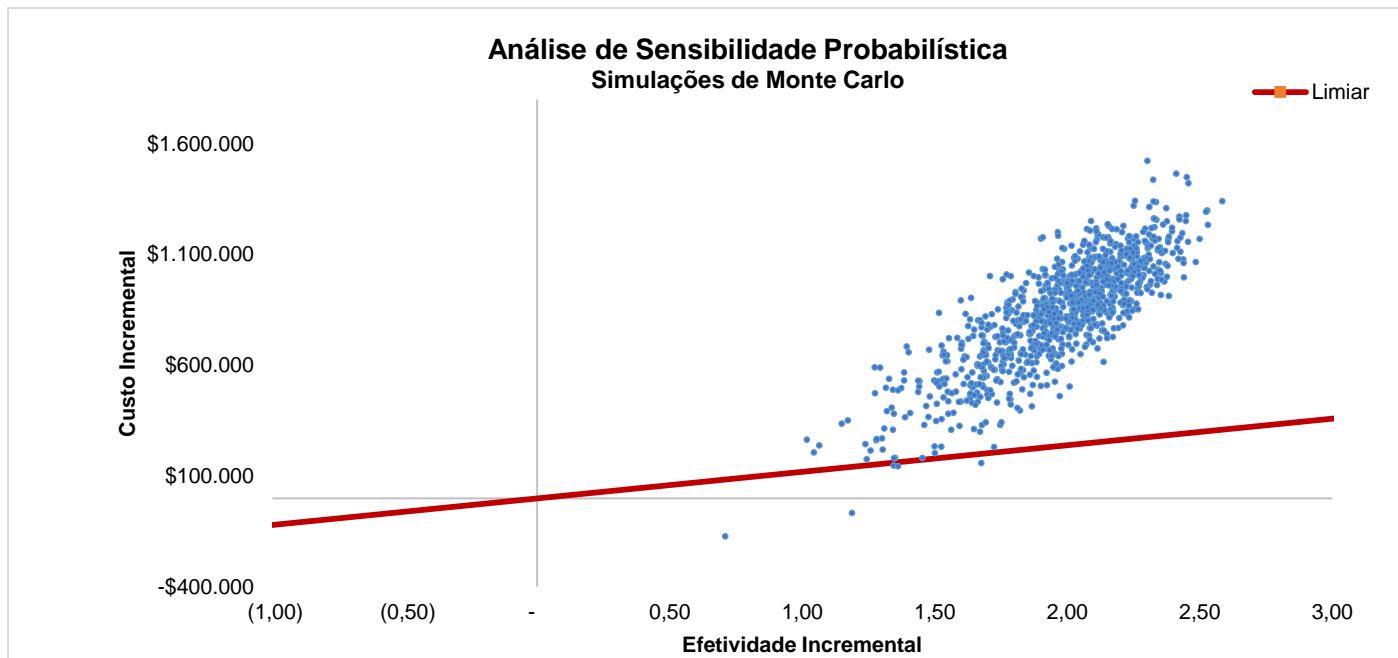


Figura 13. Gráfico de dispersão - análise de sensibilidade probabilística.

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.

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.

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. Estimativa da população com insuficiência cardíaca avançada 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 (77%)	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

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

5. 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. *Canada's Drug Agency (CAD-AMS)*
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.

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o objetivo de obter informações sobre dispositivos de assistência ventricular esquerda comercializados ou em fase de estudos. As buscas foram realizadas nos dias 23 e 25 de agosto de 2024, utilizando-se as bases de dados Clinical Trials e Cortellis.

Para isto, foram aplicadas as estratégias de buscas apresentadas a seguir

a- Clinical Trials

I. *Descritores e Termos:*

- *Advanced Heart Failure AND Left Ventricular Assist Device;*
- *Advanced Heart Failure AND Left Ventricular Assist Device \{LVAD\};*
- *Advanced Heart Failure AND Left Ventricular Assist Device Implantation;*
- *Advanced Heart Failure AND LVAD Implant;* e
- *Advanced Heart Failure AND Left Ventricular Assist System (LVAS).*

II. *Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed.*

III. *Study Type: Interventional (Clinical Trials) e Observational.*

IV. *Study Phase: Phase 3, 4 e Not Applicable.*

b- Cortellis

I. *Condition: Cardiac Failure.*

II. *Category: Digital Health, Medical Device e Medical Procedure.*

III. *Recruitment Status: Not yet recruiting, Planned, Recruiting, No longer recruiting e Completed.*

IV. *Phase: Phase 3 e Not Applicable.*

c- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

I. *Regulamentação com até 3 anos de concessão.*

d- US Food and Drug Administration (FDA)

I. *Regulamentação com até 5 anos de concessão.*

Por meio das buscas estruturadas realizadas no Clinical Trials foram encontrados 18 estudos. Em seguida, por meio dos critérios de elegibilidade, 7 ensaios foram desconsiderados por apresentarem data de

conclusão maior que 5 anos, condição de saúde diferente e intervenção divergente da proposta em nossa pesquisa. Após a leitura e análise dos artigos restantes, 9 foram considerados em nossa análise para a verificação quanto às características e licenças ANVISA e FDA. Na busca realizada no Cortellis, por meio dos critérios adotados, foram encontrados 1.766 estudos. Após o critério de exclusão foram excluídos 1.391 ensaios, resultando em 375 para leitura completa e análise dos dispositivos. Ainda, ressalta-se que, dentre os estudos resultantes, foram desconsiderados os quais tratavam acerca de dispositivo para assistência ventricular direita ou biventricular.

No Quadro 10 são apresentadas as informações sobre os artigos e os respectivos dispositivos de assistência ventricular esquerda dispostos.

Quadro 10. Informações dos estudos e dados regulatórios das tecnologias

Tecnologia	Dados	Estudo	Regulamentação ANVISA	Regulamentação FDA		
Modelo	Empresa/Responsável	Objetivo	Estimativa de ano de conclusão	Nº/Ano	Representante Legal	Nº/Ano
Corheart 6 LVAS	Shenzhen Core Medical Technology Co., Ltd.	Avaliar a eficácia e a segurança a longo prazo do Sistema de Assistência Ventricular Esquerda (LVAS) Corheart 6 como tratamento para pacientes com insuficiência cardíaca avançada.	2030			
		Avaliar a segurança e a eficácia do Corheart 6 LVAS quando usado para o tratamento de insuficiência cardíaca ventricular esquerda avançada em uma população europeia 6 meses após a implantação. O objetivo secundário é avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento com Corheart 6 LVAS.				
CH-VAD	Suzhou Tongxin Medical Equipment Co., Ltd.	Avaliar a segurança e eficácia do sistema implantável de assistência ventricular esquerda CH-VAD.	2020 - sem resultado no Cortellis	Não foram identificados dados.		
MDT-1118	Medtronic Japan Co Ltd.	Avaliar a segurança e a eficácia do sistema de dispositivo de assistência ventricular (DVA) MDT-1118 em uma população de pacientes para terapia de destino (suporte de longo prazo) de insuficiência cardíaca avançada. Os dados coletados serão usados para apoiar a aplicação regulatória do Japão na expansão da aprovação do mercado para terapia de destino	2022 - sem resultado no Clinical Trials			
EVAHEART®2 LVAD	Evaheart, Inc.	Avaliar a segurança e a eficácia do EVA2, demonstrando a não inferioridade dos LVADs aprovados comercialmente quando usados para o tratamento de insuficiência cardíaca avançada refratária.	2024			
BrioVAD	BrioHealth Solution Inc.A1:G9	Avaliar o sistema BrioVAD em pacientes para indicações de curto prazo (endpoint de 6 meses) e de longo prazo (endpoint de 24 meses)	Sem estimativa no Cortellis			

Fonte: Elaborado pela autora. Clinical Trials, 2024; Cortellis, 2024; ANVISA, 2024 e; FDA, 2024.

7. 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 desaforáveis dos exames de painel imunológico, houve contraindicação para realização do 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://www.youtube.com/watch?v=DMysZ-7XaDw&t=42s>.

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

9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 130^a 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 considerados: incertezas quanto à capacidade instalada na rede assistencial do SUS, devido à concentração de centros especializados em grandes 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.

10. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.

Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições no contexto da Consulta Pública nº 41/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo*[®].

Síntese dos resultados

Na Consulta Pública nº 41/2024, disponível entre os dias 15 de julho e 5 de agosto de 2024, prevaleceu a participação de profissionais de saúde (53%), que se identificaram como mulher cisgênero (59%), na faixa etária dos 49 a 60 anos (46%), autodeclarada como branca (77%) e residente na região Sul do país (60%) (Tabela 10).

Tabela 10 - Caracterização dos respondentes do formulário da CP nº 41/2024.

Características	n (78)	%
Participante		
Profissional de saúde	41	53
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	19	24
Paciente	10	13
Interessados no tema	7	9
Empresa fabricante da tecnologia	1	1
Gênero		
Mulher cisgênero	46	59
Homem cisgênero	28	36
Outros	3	4
Não informado	1	1
Faixa etária		
18 a 24 anos	4	5

Características	n (78)	%
25 a 39 anos	26	34
40 a 59 anos	36	46
60 anos ou mais	7	9
Não informado	5	6
Cor ou etnia		
Branco	60	77
Pardo	13	16
Preto	2	3
Indígena	2	3
Amarelo	1	1
Regiões brasileiras		
Sul	47	60
Sudeste	21	27
Centro-Oeste	3	4
Norte	3	4
Nordeste	4	5

Fonte: CP nº 41/2024, Conitec.

A análise das contribuições compreendeu três eixos temáticos, a saber: 1) opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) experiência com a tecnologia em avaliação; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Em relação às “Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec”, 95% dos participantes discordaram da recomendação preliminar da Conitec e se posicionaram favoravelmente à incorporação. Outros 4% pontuaram que esta tecnologia não deve ser incorporada ao SUS e 1% informou não ter uma opinião formada sobre o assunto.

Quanto aos argumentos desfavoráveis à incorporação, foram destacados o custo elevado da tecnologia e a necessidade de se definir a indicação de uso e a manutenção do equipamento previamente. Por sua vez, aqueles que se manifestaram favoravelmente, ressaltaram a segurança e a eficácia do DAVE, seu impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida dos usuários, a relação custo-efetividade da tecnologia e a incorporação como garantia de acesso. Além disso, os participantes também pontuaram que este produto representaria uma opção terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca grave, inelegíveis ao transplante, além de reduzir a hospitalização e o uso de medicamentos (Quadro 11).

Quadro 11 - Trechos ilustrativos de contribuições sobre a recomendação inicial da Conitec acerca da tecnologia avaliada, presentes na CP nº 41/2024.

Argumentos em relação à incorporação da tecnologia	Trechos ilustrativos de contribuições
---	--

Desfavoráveis	Custo elevado	“Custo absurdamente elevado. ” (Interessado no tema)
	Definição de uso e manutenção prévias	“Os critérios de indicação e fomentos para manutenção do sistema deverão ser estabelecidos previamente , e devem ser garantidos junto a incorporação.” (Profissional de saúde)
Favoráveis	Segurança e eficácia	“Alternativa segura e eficaz para pacientes com IC avançada.” (Profissional de saúde)
	Sobrevida	“Trata-se uma alternativa segura e eficaz, capaz de oferecer sobrevida a pacientes sem nenhuma expectativa de melhora se tratados com o que está disponível no sistema.” (Interessado no tema)
	Qualidade de vida	“ Fornece qualidade de vida a pessoas que não possam fazer transplante. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Custo-efetividade	“Tratamento muito custo-efetivo se comparado com outras medidas de saúde pública.” (Profissional de saúde)
	Acesso	“Como é um equipamento muito caro, se não for pelo SUS a grande maioria das pessoas que precisam, não terão acesso. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Opção terapêutica	“Existe muitas pessoas como eu que não pode transplantar, e esse é o único meio de sobrevivência o uso de um Coração Artificial.” (Paciente) “Há um extrato de pacientes com insuficiência cardíaca avançada que não são elegíveis para o transplante cardíaco e que podem se beneficiar do implante de DAVE.” (Profissional de saúde)
	Redução da hospitalização e de uso de medicamentos	“Como ganhos indiretos elenco a redução das visitas a emergência, internações e uso de medicamentos de uso continuado. ” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 41/2024, Conitec. Grifo nosso.

Entre os participantes, 64% afirmaram ter experiência com o DAVE, sendo a maioria profissionais de saúde (58%). Em geral, como aspectos positivos e facilidades do uso da tecnologia em avaliação, uma parte considerável dos participantes ressaltou os ganhos na qualidade de vida, no aumento da sobrevida, na desospitalização e na melhora clínica dos pacientes. Novamente, destacaram o fato de a sua incorporação representar a possibilidade de se ter mais uma opção terapêutica para pacientes inelegíveis ao transplante cardíaco e a tecnologia ser custo-efetiva (Quadro 12).

Em relação aos aspectos negativos e dificuldades, ressaltaram a dificuldade de acesso, o manejo clínico do paciente, que precisará de mais acompanhamento médico e de uso de

coagulantes, a falta de equipe especializada para atender esses pacientes e o custo do tratamento após o implante. Também foram citadas a manutenção e o manejo do equipamento e os eventos adversos, sendo elencados as infecções recorrentes, a hospitalização e o óbito (Quadro 12).

Quadro 12 - Trechos ilustrativos de contribuições sobre os efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia em avaliação, presentes na CP nº 41/2024.

Argumentos em relação aos efeitos da tecnologia		Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos/facilidades	Qualidade de vida	“Minha filha recebeu o dispositivo e teve uma melhora significativa na qualidade de vida , voltando a se alimentar e realizar suas atividades diárias.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Sobrevida	“ Aumento da sobrevida do paciente não candidato ao transplante de coração.” (Profissional de saúde)
	Desospitalização	“Consegui retomar minhas atividades após o implante do heart mate 3. Caso contrário não poderia mais sair do hospital. ” (Paciente)
	Melhora clínica	“Grande melhora do paciente em condições clínicas muito adversas.” (Profissional de saúde)
	Opção terapêutica	“ Melhora significativa na insuficiência cardíaca. ” (Profissional de saúde)
	Custo-efetividade	“Aumento de sobrevida com custo-efetividade. ” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos /	Acesso	“ Dificuldades do paciente em acessar o tratamento devido ao alto custo e indisponibilidade no SUS e saúde suplementar.” (Profissional de saúde)
	Manejo clínico	“Necessidade de acompanhamento cardiológico regular, uso de anticoagulação. ” (Profissional de saúde)
	Falta de equipe especializada	“ Ausência de instituições públicas com profissionais qualificados para assistência junto as intercorrências.” (Profissional de saúde)
		“ Atendimento deficitário das equipes de saúde por se tratar ainda de uma tecnologia restrita.” (Profissional de saúde)

dificuldades	Custos com tratamento	“Precisa-se de investimentos no acesso a curativos com alta tecnologia para prevenção e tratamento de infecção de driveline, pois uma vez infectado muito difícil o tratamento e cura, sendo necessário uso de antibióticos para o resto da vida, vindas ao hospital com maior frequência e necessidade de procedimentos adicionais.” (Profissional de saúde)
	Manutenção e manejo do equipamento	“ Manutenção do aparelho que não é fornecida pelo SUS. ” (Profissional de saúde) “ Cuidado que temos que ter com a bateria do equipamento.” (Paciente)
	Infecção	“ Complicações infecciosas relacionadas ao dispositivo com controle mais difícil.” (Profissional de saúde)
	Hospitalização	“ Novas hospitalizações por complicações do dispositivo.” (Profissional de saúde)
Eventos adversos	Óbito	“Paciente (sic) que tiveram o implante do DAVE quando internados tiveram resultados negativos (infecção, morte , má aderência após o implante).” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 41/2024, Conitec. Grifo nosso.

O terceiro eixo temático refere-se à “experiência com outras tecnologias” para a condição de saúde em questão. No total, 50% dos participantes informaram ter experiência com outras tecnologias, em sua maioria, profissionais de saúde. Em geral, o transplante cardíaco foi o procedimento mais citado (59%). Porém, também foram mencionados produtos (cardiodesfibrilador implantável - ressincronizador, CentriMag, balão intra-aórtico, Berlin Heart INCOR, stents e marca-passo de ressincronização) e outros procedimentos (ECMO - Oxigenação por Membrana Extracorpórea, cateterismo, cirurgia cardíaca, eletrocardiograma e choque no coração), além de classes de medicamentos, tais como os inotrópicos e betabloqueadores, e medicamentos, como a valsartana+ sacubitril e a espironolactona.

Sobre os efeitos positivos do uso dessas tecnologias, os participantes destacaram a sobrevida, o ganho na qualidade de vida, a possibilidade de representar um suporte temporário, a desospitalização e a melhora dos sintomas. Em relação aos efeitos negativos, destacaram a ocorrência de eventos adversos, o custo elevado, a necessidade de hospitalização, a ineficiência do tratamento e, no caso do transplante, os casos de contraindicação e a fila de espera, que pode demorar até anos para conseguir um doador. (Quadro 13)

Quadro 13 - Trechos ilustrativos das contribuições acerca da experiência com outras tecnologias, presentes na CP nº 41/2024.

Argumentos em relação à experiência dos participantes com outras tecnologias		Trechos ilustrativos de contribuições
Efeitos positivos	Sobrevida	“ Sobrevida em pacientes com IC avançada.” (Profissional de saúde)
	Qualidade de vida	“Os medicamentos auxiliam na qualidade de vida do paciente.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Suporte temporário	“Permitem apenas manter o paciente vivo até uma terapia avançada (ex.: transplante cardíaco).” (Profissional de saúde)
	Desospitalização	“ Alta hospitalar mais rápida e melhor qualidade de vida” (Profissional de saúde)
	Controle da doença	“Existe uma melhora importante no controle da insuficiência cardíaca como um todo com a implementação completa dos medicamentos e dispositivos elétricos específicos.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Eventos adversos	“ Rejeições e infecções. ” (Profissional de saúde)
		“ Trombose, sangramento etc.” (Profissional de saúde)
		“ECMO é equipamento de ponte para outros tratamentos definitivos, apresenta diversos efeitos adversos embora salve vidas.” (Profissional de saúde).
	Custo elevado	“Necessidade de acompanhamento frequente e laboratórios com alto custo associado. ” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Hospitalização	“O paciente precisa ficar hospitalizado em função do medicamento ser em infusão continua e demandas monitorização cardíaca pelo risco de arritmias.” (Profissional de saúde)
	Inefetividade	“A experiência negativa é a angústia de conviver com a insuficiência cardíaca sem a ajuda de um mecanismo externo, quando os fármacos não funcionam mais. ” (Paciente)
		“Cerca de 5 -10% dos pacientes com insuficiência cardíaca evoluem para o estágio D da doença e não respondem ao tratamento convencional e necessitam de intervenções avançadas, como transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular ou terapias paliativas.” (Profissional de saúde)

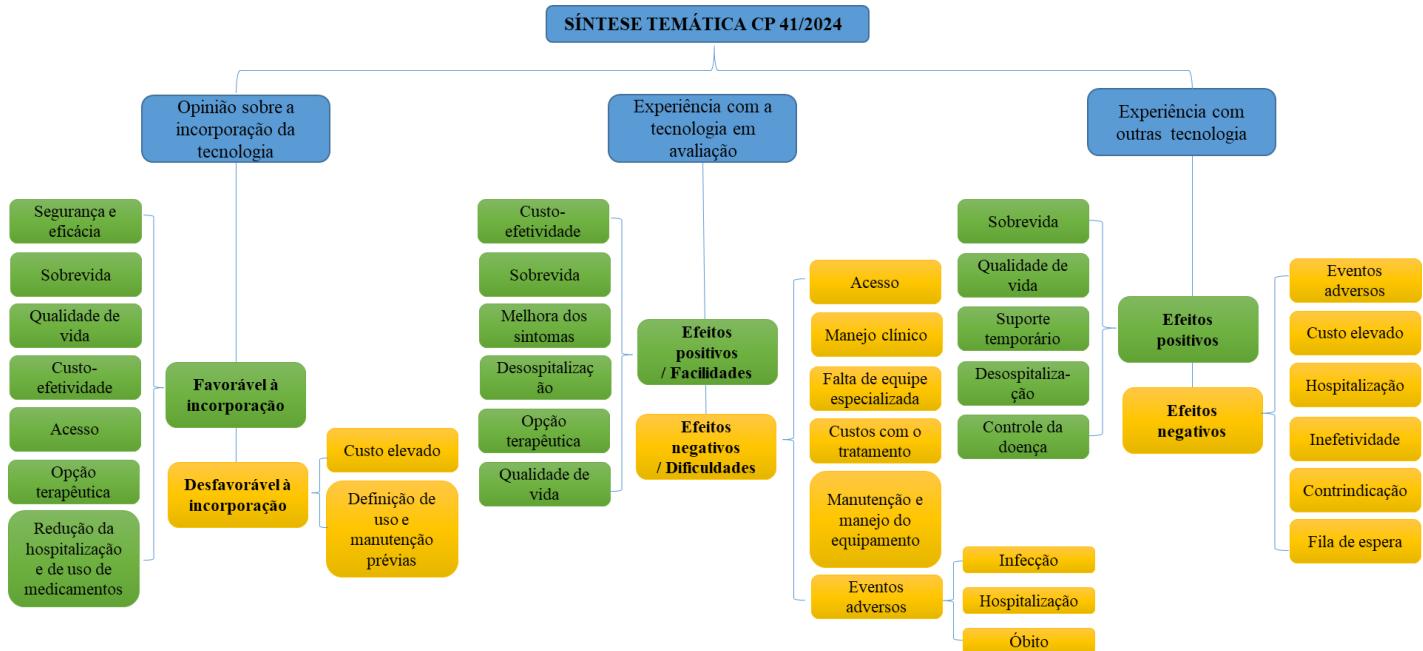
	Contraindicação	“O transplante cardíaco é um tratamento que não pode ser indicado em certas situações como hipertensão pulmonar combinada não responsiva aos vasodilatadores por ter um impacto importante na mortalidade pós transplante, alguns pacientes com imunidade muito reativa podem ter contraindicação para o transplante.” (Profissional de saúde)
	Fila de espera	“ Espera em fila para transplante de órgão que pode durar mais de 3 anos , evoluindo com piora clínica (disfunção renal, hemodiálise, arritmia fatal, sarcopenia, entre outras).” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 41/2024, Conitec. Grifo nosso.

Em síntese, os participantes, em sua maioria, discordaram da recomendação preliminar da Conitec, pontuando o impacto positivo do uso do DAVE na qualidade de vida e na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca grave, representando mais uma opção terapêutica para aqueles inelegíveis ao transplante. Os participantes que informaram ter experiência com esta tecnologia pontuaram também a melhora clínica dos pacientes, a desospitalização e se tratar de uma opção custo-efetiva. Em relação aos aspectos negativos e dificuldades, mencionaram a dificuldade de acesso, o manejo clínico, os custos com o tratamento, a manutenção do equipamento e os eventos adversos. Aqueles com experiência com outras tecnologias ressaltaram que elas contribuem com a desospitalização, o controle da doença, a sobrevida e a qualidade de vida do paciente com insuficiência cardíaca grave, atuando como um suporte temporário. No entanto, têm custo elevado, apresentam eventos adversos, em algumas situações são inefetivas, e, no caso do transplante, há contraindicação e fila de espera.

Uma síntese desses achados é apresentada na Figura 14.

Figura 14. Síntese temática das contribuições de experiência e opinião referente a CP 41/2024



Contribuições sobre as evidências clínicas

Das 78 contribuições, 70 (89,7%) foram consideradas contribuições vazias em relação a apresentação de evidências científicas, por não apresentarem qualquer argumento.

Das contribuições apresentadas, uma era um link para estudo de revisão sobre a evolução do DAVE para a insuficiências cardíaca avançada, enfatizando dados de taxas de sobrevida e redução de complicações sobre a tecnologia, resultados esses já apresentados na parte de evidências deste relatório. Outra contribuição citava várias referências já utilizadas aqui no relatório, como os estudos pivotais e os utilizados na metanálise em rede. Um profissional de saúde enviou um link para um resumo de um artigo relacionado ao DAVE-A, tecnologia não analisada aqui neste relatório. A empresa fabricante da tecnologia ratificou os resultados na análise na confiança na evidência apresentada no relatório:

“A avaliação da qualidade geral da evidência apresentada pelo parecerista foi considerada moderada para sobrevida global ao ser realizada pelo GRADE NMA, dado que corrobora com a informação previamente apresentada no dossiê de submissão (no qual foi realizada a avaliação pelo CINeMA). Desta forma, podemos considerar as evidências apresentadas são robustas em demonstrar que o HeartMate 3TM aumenta a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca avançada inelegíveis ao transplante[...]”

Contribuições sobre as evidências econômicas

Em relação às contribuições sobre a parte econômica, apenas quatro foram verdadeiramente relacionadas ao tópico. Destas, duas apresentaram nomes de autores ou links de estudos de custo-efetividade em contextos internacionais^{54,64}. Outra contribuição foi da empresa fabricante da tecnologia, que criticou o custo considerado pelos pareceristas para o seguimento após o implante com o DAVE-C por ter sido considerado o mesmo do microcusteio. Detalhes sobre esse aspecto serão abordados no tópico seguinte, “outras contribuições”, no qual o anexo com as ponderações da empresa é apresentado.

Uma contribuição contrária à incorporação ressaltou:

“Temos vários eventos pós implante que impactam no custo e efetividade como resultado de falta de avaliação multidisciplinar prévia, falta de equipe especializada para condução do caso, treinamento básico da equipe à beira leito, etc... Sendo assim, não teria como ser custo-efetiva.”

Profissional de saúde

Outras contribuições

Cinco contribuintes enviaram anexos com intuito de apresentarem melhor argumentação para incorporação do DAVE-C ao SUS. Um deles encaminhou o Resumo Executivo da Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), documento que já havia sido utilizado como referência na produção deste relatório. Outro anexo, vindo de uma contribuição contrária à incorporação da tecnologia, trata da complexidade das funções do coordenador de Dispositivos de Assistência Ventricular que destaca a necessidade de uma equipe altamente especializada e treinada para a implantação e manejo de dispositivos de assistência ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca⁶⁵. O estudo citava que assim como no transplante, o sucesso depende de uma abordagem multidisciplinar coordenada e supervisionada, prevenindo resultados desfavoráveis decorrentes de intervenções isoladas. Citava ainda a necessidade de um coordenador local, além de investimentos em materiais específicos, especialmente para curativos.

Um outro assunto abordado na parte de evidências foi sobre um possível pior prognóstico do DAVE-C em pacientes idosos. Como esse é exatamente um dos grupos que é indicado para terapia de destino, buscou-se na literatura alguns dados de mundo real que pudessem comprovar ou refutar essa informação. Quatro estudos que investigaram desfechos com o uso de DAVE em pacientes idosos foram avaliados⁶⁶⁻⁶⁹. Em um estudo que avaliou dados do registro INTERMACS, a mortalidade ajustada para pacientes com mais de 75 anos foi significativamente maior do que a de pacientes com menos de 65 anos. Os melhores resultados de sobrevivência ocorreram em pacientes que receberam DAVE de geração mais nova, como o DAVE-C (HR 0,35)⁶⁹. Outra avaliação dos registros do INTERMACS (que não envolveu o DAVE-C) apresentou uma sobrevivência de dois anos de 63% para pacientes com 70 anos ou mais, em comparação com 71% para

aqueles com menos de 70 anos⁶⁶. Além disso, apresentaram um risco significativamente maior de AVC e sangramento gastrointestinal em comparação com pacientes mais jovens. Em outro estudo de avaliação de registro, desta vez o europeu PCHF-VAD (*Postgraduate Course in Heart Failure*), foi mostrado que um aumento de dez anos na idade estava associado a um aumento de 34% no risco de mortalidade⁶⁸. Entretanto, essas maiores taxas de mortalidade em pacientes idosos foram atribuídas, principalmente, à fragilidade aumentada e às comorbidades prevalentes, como hipertensão pulmonar, diabetes grave e função ventricular direita comprometida, que complicam o pós-operatório e reduzem a capacidade de recuperação. Também foram observadas melhorias na qualidade de vida e na capacidade funcional de usuários de DAVE, incluindo os mais idosos⁶⁹.

A SBC, por meio do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e do Grupo de Estudos de Transplante Cardíaco e Assistência Circulatória (GETAC), emitiu um posicionamento sobre a proposta de incorporação do DAVE-C. O posicionamento considera aspectos econômicos, como a alta prevalência da insuficiência cardíaca no Brasil, que gera custos significativos para o sistema de saúde. Destaca ainda evidências científicas que demonstram a superioridade do DAVE-C na redução das reinternações e do tempo de permanência hospitalar em comparação ao DAVE-A, resultando em uma redução significativa dos custos associados ao tratamento da insuficiência cardíaca avançada. A SBC recomenda a incorporação do DAVE-C como terapia de destino, enfatizando a importância de indicá-lo em casos específicos, como hipertensão pulmonar fixa e imunossensibilização. Ressalta a importância de restringir a implementação em centros especializados com comprovada experiência em transplantes cardíacos e cuidados com a doença. A SBC também propõe um período inicial de cinco anos para a implementação do DAVE-C, durante o qual os resultados clínicos devem ser rigorosamente monitorados, com uma reavaliação abrangente ao final desse período para determinar a continuidade ou ajustes necessários na utilização do dispositivo.

As equipes do Programa de Transplante Cardíaco do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) HCPA/Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) enviaram dois documentos: um avaliando aspectos clínicos e da sociedade e outro abordando aspectos econômicos.

No documento com abordagem clínica e da sociedade, a equipe cita preocupações quanto a incertezas da capacidade instalada na rede assistencial do SUS para a realização dos implantes. Eles sugerem uma implementação altamente seletiva num período inicial de 5 a 10 anos, que seria autorizada apenas para centros de referência de insuficiência cardíaca avançada com reconhecida experiência em transplante cardíaco, com classificação nível A pelos critérios de desempenho da portaria GM/MS 2023 n. 1262. Consideraram ainda ser fundamental a monitorização periódica de indicadores de desempenho de

implantes, similar ao que ocorre com os transplantes cardíacos, e a necessidade de equipe multiprofissional treinada para cuidados, com acesso 24h/7d, para acompanhamento de exames e eventuais intercorrências. Enfatizam que a tecnologia deve ser rigorosamente controlada, auditada e focada em centros de excelência para que se obtenham os melhores resultados, inclusive econômicos. Em relação à preocupação quanto a uma eventual obsolescência futura da tecnologia, eles ressaltam que o estado atual do DAVE-C é resultado da busca de miniaturização, menor superfície de contato com sangue (bomba de levitação magnética) e uso de fluxo contínuo e que não se espera nenhuma modificação significativa num horizonte inferior a 5 a 10 anos. Citam a expertise da equipe no manejo e cuidado dos pacientes que fizeram o implante com esta tecnologia e relatam a nítida melhora ou desaparecimento dos sintomas da insuficiência cardíaca, a reduções de hospitalizações e retomada do convívio social e familiar dos pacientes.

No segundo documento apresentado pela equipe do HCPA e UFRGS, foram criticados os custos apresentados tanto pela empresa quanto pelos pareceristas no acompanhamento dos pacientes após o implante. Eles apresentam o que seria uma rotina usual de cuidados em relação ao número de consultas, exames laboratoriais e cardiológicos. Utilizando dados do microcusteio apresentado no dossiê da empresa, foi calculada uma média anual de custo por hospitalização (CTI e enfermaria) de R\$ 32.376,33, valor bem abaixo dos calculados pelos pareceristas nos dois cenários propostos. Em relação à população estimada para a AIO, a equipe discordou da empresa e dos pareceristas, dizendo que no contexto nacional, atualmente, não mais do que quatro ou cinco centros seriam qualificados o suficiente, e possuiriam condições e equipes com exposição a este tipo de tecnologia. Eles acreditam que, para o cálculo da população a ser beneficiada com os implantes de DAVE-C, quatro centros seria um número adequado, com seis procedimentos em um primeiro ano, podendo, no máximo, dobrar essa capacidade (total de 48 implantes por ano).

Empresa demandante

Por fim, a empresa fabricante da tecnologia enviou um anexo com argumentações em discordância com a recomendação preliminar desfavorável de incorporação. Os seguintes aspectos do documento foram considerados os principais a serem apresentados:

a) Nova proposta de preço

A empresa apresentou uma nova proposta de preço para a tecnologia de R\$ 542.000,00, incluindo os seguintes itens:

- Kit implante HeartMate 3 (um kit)
- Controlador *backup* (uma unidade)
- Baterias 14v (oito unidades)
- MPU (*Mobile Power Unit*) (uma unidade)
- Carregador universal de bateria (uma unidade)
- Coldre de baterias (uma unidade)
- Bolsa de banho (uma unidade)
- Bolsa de viagem (uma unidade)
- Bolsa consolidada (uma unidade)
- Colete (uma unidade)
- Cinto estabilizador (uma unidade)
- Clip de bateria (duas unidades)

No caso de necessidade de troca das baterias, o preço proposto e a frequência de troca indicada foram:

- kit com oito baterias de íons lítio 14V - R\$ 14.213,00. Troca a cada três anos.
- kit com duas baterias de íons lítio de 11V – backup do controlador - R\$ 9.360,00. Troca a cada três anos.

Apresentaram ainda o preço individualizado dos itens hospitalares, já descritos no dossiê como de compra obrigatória por cada instituição que iria utilizar o DAVE-C. Os itens são apresentados abaixo e os preços consideram uma isenção de impostos e validade única e exclusiva mediante a incorporação da tecnologia no SUS.

- Tunelizador (uma unidade) – R\$ 8.700,00
- Ferramentas cirúrgicas (um kit) – R\$ 10.600,00
- Modulo de força (uma unidade) – R\$ 45.000,00
- Monitor (uma unidade) – R\$ 43.000,00
- Bateria *backup* do módulo de força (uma unidade): R\$ 1.990,00 (troca anual).

Por fim, considerando os desafios da sustentabilidade e manutenção de um sistema público de saúde, a empresa reforça e propõe a discussão anual dos preços ou, no máximo, a cada dois anos.

b) Sobrevida a longo prazo

A empresa relata um trecho do texto do relatório em que o especialista teria considerado pouco plausível a existência de pacientes ainda vivos com o dispositivo até 20 anos pós-implante. Consideraram o ajuste na extrapolação das curvas de sobrevida inadequados, já que foi baseado na opinião de um único especialista e teria um impacto grande nos resultados do modelo. Apresentam ainda três referências de relato de caso que demonstram pacientes com DAVE-A, com sobrevida acima de dez anos⁷⁰⁻⁷², e dados internos de acompanhamento de cerca de 700 pacientes com DAVE-A, que também atingiram este período de sobrevida.

Comentário dos pareceristas:

Os pareceristas entendem que houve equívoco na análise da empresa sobre a extrapolação de curva realizada pelos pareceristas. No relatório, é explicado que a curva Kaplan-Meier do estudo pivotal, com acompanhamento de cinco anos, foi extrapolada pelos pareceristas e que havia um elevado número de pacientes ainda vivos após dez ou mesmo, até 20 anos. Esse elevado número de sobreviventes foi considerado pouco plausível pelos pareceristas. O método foi explicado:

“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).”

O texto fala que a curva com 100% de pacientes mortos após dez anos serviu para uma nova extrapolação apresentada na Figura 11. Nessa extrapolação há cerca de 15% da coorte ainda viva depois de dez anos e cerca de 2%, após 20 anos, o que não condiz com a ideia de que não foram modelados sobreviventes após dez anos. Um detalhe sobre isso é que o demandante apresenta um número de acompanhamento de mais de dez anos de 700 pacientes usando o DAVE-A. No sítio eletrônico da empresa há uma informação de mais de 27.000 pacientes implantados com essa tecnologia⁷³. O percentual de sobreviventes apresentado é menor que 3% do total de implantes realizados. Mesmo que o DAVE-C apresente um risco de sobrevida maior que o do DAVE-A, a curva extrapolada pelos pareceristas, com 15,9%

de vivos aos dez anos, foi considerada uma modelagem razoável para a nova tecnologia e por isso não foi alterada na reavaliação do modelo.

c) Custos de acompanhamento de pacientes após o implante

A empresa discordou dos dois cenários apresentados pelos pareceristas no acompanhamento do paciente pós-implante do DAVE-C, justificando que o perfil clínico destes pacientes se altera, oferecendo melhora da qualidade de vida, de resultados em testes funcionais, da classe funcional, redução da recorrência de hospitalizações e do uso de medicamentos, com consequente aumento da sobrevida.

A empresa cita que a taxa de hospitalizações utilizada no modelo reduz posteriormente, de acordo com dados do estudo de acompanhamento até cinco anos, e que isso deveria ser considerado no modelo. Critica ainda a média utilizada de dias de internação (13), baseada no estudo pivotal com dados de dois anos de seguimento ³⁶, pois em outro estudo que acrescentou outra população com mais 1000 pacientes implantados no protocolo de acesso contínuo do estudo pivotal, essa média caiu para cinco dias por ano ⁷⁴.

Quanto aos custos utilizados no modelo, apresentam cálculos de média por dia de hospitalização, baseada no microcusteio, e acrescentam um novo cálculo para acompanhamento médico e de curativos. Apresentam um número de 17 consultas a serem realizadas no primeiro ano e, nos anos seguintes, consultas trimestrais. Além do custo das consultas, na Tabela 11 são dispostos outros custos apresentados pela empresa, considerados no acompanhamento pós-implante do paciente.

Tabela 11. Custos atualizados na nova avaliação de custo-efetividade da empresa demandante.

Parâmetro	Caso-base (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Distribuição
HeartMate 3TM	R\$ 542.000,00	R\$ 542.000,00	R\$ 625.000,00	Gamma
Procedimento implante do dispositivo	R\$ 10.116,05	R\$ 8.092,84	R\$ 12.139,26	Gamma
Seguimento pós implante de DAV (custos anuais)				
Acompanhamento médico – ano 1	R\$ 3.247,51	R\$ 2.598,01	R\$ 3.897,01	Gamma
Acompanhamento médico – anos subsequentes	R\$ 764,12	R\$ 611,30	R\$ 916,94	Gamma
Anticoagulante	R\$ 51,10	R\$ 40,88	R\$ 61,32	Gamma
Curativo e ancoragem	R\$ 2.697,24	R\$ 2.157,79	R\$ 4.184,40	Gamma
Hospitalizações – até 2º ano*	R\$ 33.731,24	R\$ 26.984,99	R\$ 40.477,49	Gamma
Hospitalizações – a partir do 3º ano*	R\$ 9.779,71	R\$ 7.823,77	R\$ 11.735,65	Gamma
Seguimento pós implante de DAV (custos bianuais)				
Bateria 14 volts (8 unidades)	R\$ 14.213,00	R\$ 14.213,00	R\$ 17.055,60	Gamma
Bateria 11 volts (2 unidades)	R\$ 9.630,00	R\$ 9.630,00	R\$ 11.553,60	Gamma
Tratamento clínico da IC avançada	388.903,00	306.043,00	471.763,00	Gamma

*Os custos de hospitalização estão ajustados conforme a frequência de internações por paciente/ano para o referido período: Até 2 anos após o implante, 2,253 episódios/ano. Após 2 anos do implante, 0,653 episódios/ano. Período médio de internação de 5 dias.

d) Atualização da análise de custo-efetividade

A empresa atualizou sua análise de custo-efetividade de acordo com os custos apresentados previamente, e das utilidades ajustadas para a população brasileira, como realizado pelos pareceristas.

No caso base, a empresa demandante apresentou resultados para dois desfechos: QALYs e anos de vida ganho (AVG). Para o primeiro, houve um incremento de 2,50 QALYs e para AVGs, o incremento foi de 3,01, sendo as RCEI R\$25.217,17/QALY e R\$20.998,44/AVG, respectivamente (Tabela 12).

Tabela 12. Resultados da avaliação de custo-efetividade atualizada pela empresa demandante.

Intervenção	Custos (R\$)	Efetividade	RCEI
Tratamento clínico (QALY)	R\$ 634.878	0,86	R\$ 25.217,17/QALY
DAVE-C (QALY)	R\$ 697.948	3,36	
Tratamento clínico (AVG)	R\$ 634.878	1,63	R\$ 20.998,44 /AVG
DAVE-C (AVG)	R\$ 697.948	4,64	

AVG: anos de vida ganho; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; QALY: qualidade ajustada por anos de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Na análise de sensibilidade determinística, tanto para QALY, quanto para AVG, as variáveis com maior impacto nas estimativas foram o HR da sobrevida global com tratamento clínico, custo anual do tratamento clínico, taxa de desconto, e o custo do DAVE-C. Na análise de sensibilidade probabilística, 72,1% das simulações foram custo-efetivas no limiar de R\$ 120.000,00/QALY, e 75,6% das simulações no limiar de R\$ 105.000,00/AVG

Comentário dos pareceristas:

Embora a empresa tenha se preocupado em ajustar todos os custos relacionados à jornada de cuidados dos pacientes após o implante do DAVE-C, não foi apresentado nenhum novo custo relacionado ao tratamento clínico do paciente. Entretanto, o custo total do tratamento clínico exposto na Tabela 12 foi de R\$ 634.878,00, valor muito diferente do que foi apresentado no microcusteio inicialmente, de R\$ 388.903,00. Não há informações no documento da empresa que justifique a alteração do valor do tratamento clínico (comparador), portanto, os resultados apresentados pela empresa em suas análises de custo-efetividade foram desconsiderados e uma outra análise foi realizada pelos pareceristas.

e) Atualização da análise de impacto orçamentário

Uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada pela empresa demandante, considerando os novos parâmetros do modelo de custo-efetividade. Também foram incluídos na análise a compra de

equipamentos e materiais permanentes, respeitando a compra de um conjunto a cada cinco implantes, para os hospitais no custo de R\$ 107.300,00.

O impacto orçamentário da empresa é apresentado na Tabela 13, e representa uma redução de R\$ 216.343.219 frente ao modelo dos pareceristas.

Tabela 13. Novo impacto orçamentário em cinco anos da empresa demandante.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual	R\$ 4.786.650	R\$ 16.722.306	R\$ 37.270.998	R\$ 67.388.130	R\$ 107.715.402	R\$ 233.883.486
Cenário DAVE-C	R\$ 11.892.930	R\$ 33.621.486	R\$ 68.070.846	R\$ 114.223.140	R\$ 172.858.032	R\$ 400.666.434
Impacto orçamentário Incremental	R\$ 7.106.280	R\$ 16.899.180	R\$ 30.799.848	R\$ 46.835.010	R\$ 65.142.630	R\$ 166.782.948

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

Uma nova AIO foi realizada pelos pareceristas, com base em uma nova análise de custo-efetividade, como apresentado abaixo.

Novas análises econômicas dos pareceristas

Baseados nas alterações solicitadas tanto pela empresa fabricante, quanto pelas equipes do HCPA e IATS/UFRGS, os pareceristas fizeram duas novas análises de custo-efetividade.

Para ambas, o ajuste de acompanhamento do paciente clínico foi ajustado, pois o custo de R\$ 388.903,00 foi ajustado para um custo mensal baseado na média de acompanhamento dos pacientes do microcusteio. Outro ajuste feito foi no número de dias de hospitalização. Ambos documentos solicitavam que fosse considerado o prazo de cinco dias de hospitalização por ano, apresentado no outro estudo de acompanhamento do MOMENTUM 3⁷⁴. Esse período de internação foi utilizado em nossas novas análises, entretanto, esse estudo avaliava apenas readmisiões e por isso, não consideravam o período de internação no momento do implante do DAVE-C. Foi acrescentando, então, o período médio de hospitalização no momento cirúrgico, apresentado no estudo pivotal³⁶, de acordo com um custo médio das hospitalizações do microcusteio.

Modelo ajustado com custo HCPA e IATS/UFRGS

Em relação aos ajustes solicitados no documento do HCPA e UFRGS, para o acompanhamento clínico do paciente no pós-implante, foi realizado um cálculo com o custo anual médio sugerido de R\$ 32.376,33. Ressalta-se que esse custo engloba uma rotina anual de acompanhamento, com previsão de consultas, exames e internações. Além deste custo, apenas o novo custo do DAVE-C fornecido pela empresa foi atualizado. Neste cenário, as RCEI de custo por QALYs e AVG são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14. Resultados da avaliação de custo-efetividade ajustado pelos custos propostos pelo HCPA e IATS/UFRGS.

Intervenção	Custos (R\$)	Efetividade	RCEI
Tratamento clínico (QALY)	R\$ 371.852,26	0,93	
DAVE-C (QALY)	R\$ 702.197,75	2,94	R\$ 164.527,74 /QALY
Tratamento clínico (AVG)	R\$ 371.852,26	1,77	
DAVE-C (AVG)	R\$ 702.197,75	4,17	R\$ 138.017,54 /AVG

AVG: anos de vida ganho; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; QALY: qualidade ajustada por anos de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Embora a RCEI tenha reduzido para próximo do limiar de R\$ 120.000,00/QALY ou de R\$ 105.000,00/AVG, o DAVE-C não foi considerado custo-efetivo nestes limiares. Importante ressaltar que não houve previsão, no acompanhamento de pós-implantados, de custos com qualquer outra complicações como infecções, sangramentos ou tromboses. Se fossem acrescidos esses custos, a RCEI teria um valor ainda maior.

Modelo ajustado com parâmetros da empresa demandante

Todos os custos do acompanhamento pós-implante foram ajustados de acordo com o solicitado pela empresa, com exceção de uma variação do tempo de internação após dois anos de implante. O período de hospitalização utilizado foi o de 19 dias no momento do implante e cinco dias por ano para reinternações, assim como no ajuste do HCPA e UFRGS. Também foram acrescentados os custos do curativo e de trocas de baterias. O resultado é apresentado na Tabela 15.

Tabela 15. Resultados da avaliação de custo-efetividade ajustado pelos custos propostos pela empresa demandante.

Intervenção	Custos (R\$)	Efetividade	RCEI
Tratamento clínico (QALY)	R\$ 371.852,26	0,93	
DAVE-C (QALY)	R\$ 754.640,67	2,94	R\$ 190.646,81 /QALY
Tratamento clínico (AVG)	R\$ 371.852,26	1,77	
DAVE-C (AVG)	R\$ 754.640,67	4,17	R\$ 159.928,07 /AVG

AVG: anos de vida ganho; DAVE-C: Dispositivo de assistência ventricular esquerda de fluxo contínuo centrífugo; QALY: qualidade ajustada por anos de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Assim como na avaliação de custo-efetividade anterior, o DAVE-C não foi considerado custo-efetivo naqueles limiares. Nessa avaliação, também não foram modelados os custos de outras complicações no acompanhamento dos pacientes após os implantes, como custos de infecções ou possíveis implantes de um cardioversor desfibrilador implantável.

Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que mais influenciou na RCEI foi o mesmo que anteriormente, o HR da sobrevida do tratamento clínico frente ao DAVE-C. Porém, desta vez, o custo do tratamento clínico foi o segundo mais influente, e o custo do DAVE-C, o terceiro. Na análise de sensibilidade

probabilística, apenas 6,7% das simulações foram consideradas custo-efetivas no limiar de R\$ 120.000,00/QALY.

Nova análise de impacto orçamentário dos pareceristas

Uma nova AIO foi realizada com os novos parâmetros imputados no modelo de custo-efetividade. Foi acrescentado também, assim como na AIO da empresa demandante, o custo dos itens cirúrgicos hospitalares que os hospitais necessitam comprar a cada cinco implantes realizados. O resultado da AIO foi de quase 2 bilhões em 5 anos, mas com um incremento em relação ao tratamento medicamentoso de cerca de R\$ 271,5 milhões (Tabela 16). Em comparação à AIO realizada pela empresa demandante há um acréscimo de cerca de R\$ 105 milhões em cinco anos.

Tabela 16. Impacto orçamentário em cinco anos ajustado.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
Cenário atual (R\$)	327.475.061,45	344.439.844,78	350.896.486,59	350.852.107,01	345.178.845,84	1,718,842,345,65
Cenário DAVE-C (R\$)	336.375.246,26	369.600.271,79	399.072.543,71	428.042.238,01	457.238.859,44	1,990,329,159,22
IO Incremental (R\$)	8.900.184,81	25.160.427,02	48.176.057,12	77.190.131,01	112.060.013,61	271.486.813,5

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

11. CONSIDERAÇÕES APÓS A CONSULTA PÚBLICA

Na Consulta Pública nº 41 houve 78 contribuições, em sua maioria favoráveis à incorporação. Os principais argumentos abordados foram o ganho de sobrevida, de qualidade de vida e a falta de alternativas para pacientes com a insuficiência cardíaca avançada.

Frente às ponderações da empresa fabricante da tecnologia e das equipes do HCPA e UFRGS, principalmente quanto aos custos dos cuidados com o acompanhamento dos pacientes após o implante, novas análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário foram feitas. As novas RCEIs obtidas foram de R\$ 190.646,81/QALY e de R\$ 159.928,04/AVG, e o impacto orçamentário incremental de R\$ 271,5 milhões em cinco anos.

Neste custo de acompanhamento, não foram incluídas outras complicações comuns ao paciente implantado, como infecções, sangramentos ou tromboses, ou ainda a necessidade de implante de um cardioversor desfibrilador implantável. O ideal seria a disponibilidade de algum estudo de microcusteio para pacientes pós-implantados com o DAVE-C, para que pudesse ser pareado com o microcusteio dos pacientes com tratamento medicamentoso. De outra forma, estão sendo comparados dados de mundo real, com pacientes que agravam durante o acompanhamento clínico da insuficiência cardíaca, frente a uma rotina de

acompanhamento dos pacientes pós-implantados e que não apresentam qualquer tipo de complicações. Mesmo nestas condições, os resultados das novas RCEIs foram considerados não custo-efetivos frente ao limiar de R\$ 120.000,00/QALY ou de R\$ 105.000,00/AVG.

Um fato trazido pelas equipes do HCPA e IATS/UFRGS é a preocupação de que, na visão deles, apenas quatro ou cinco centros no Brasil teriam as condições e equipes necessárias para a realização das cirurgias e acompanhamento desses pacientes. A considerar essa visão, seriam realizadas no máximo 48 implantes de DAVE-C por ano. Esse quantitativo diminuiria o impacto orçamentário em cerca de um terço, entretanto o número de pacientes beneficiados com a tecnologia seria menor, trazendo iniquidades regionais de oferta do serviço, e uma menor expertise das equipes cirúrgicas e ambulatoriais que acompanharão os pacientes implantados.

Quanto à preocupação do uso do DAVE-C em idosos, embora a idade seja um preditor de mortalidade aumentada após o implante, a sobrevivência é acima de 50% em torno de dois anos de acompanhamento. A terapia de destino com DAVE-C ainda pode ser uma opção viável para pacientes idosos, inelegíveis ao transplante cardíaco, desde que sejam selecionados de forma criteriosa para otimização de resultados.

12. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec, em sua 133ª Reunião Ordinária da Conitec em 5 de setembro de 2024, deliberaram por unanimidade, recomendar a **incorporação** do 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).

Para essa recomendação os membros do Comitê consideraram parâmetros de efetividade, com ênfase em sobrevida, falta de tratamentos atualmente disponíveis para estes pacientes, além do potencial estruturante desta incorporação para os serviços de saúde especializados.

Adicionalmente, alguns membros expressaram preocupações quanto ao potencial aumento de iniquidades no acesso a esta tecnologia, dada a concentração, nas regiões Sul e Sudeste, de serviços tecnicamente especializados capazes de oferecer este tratamento. Foram expressas também ressalvas, dada a complexidade da tecnologia em questão, quanto à manutenção física de componentes bem

como de atualizações de software, que deverão ser levadas em consideração nos contratos de aquisição do dispositivo.

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos da Conitec enfatizam também a importância do envolvimento das instituições especializadas na temática da Câmara Técnica Assessora em Atenção Cardiovascular e das áreas técnicas no âmbito do Ministério da Saúde, das sociedades de especialistas e dos grandes centros de transplante, no processo de planejamento, implementação, contratação e monitoramento pós implementação. Reiterou-se também a observação da manutenção dos parâmetros de preço/econômicos que embasaram a análise econômica e o impacto orçamentário para a deliberação de incorporação.

Assim foi assinado o Registro de Deliberação nº 930/2024.

13. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 60, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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).

Ref.: 25000.191689/2023-06.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o 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).

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

14. 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. Lívia 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).

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.* 3^a 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-



- 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*.

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 (DPCM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche*. (2021).
64. Moreno, S. G., Novielli, N. & Cooper, N. J. Cost-effectiveness of the implantable HeartMate II left ventricular assist device for patients awaiting heart transplantation. *J. Hear. Lung Transplant.* **31**, 450–458 (2012).
65. Butzler, B. & Kiehl, K. The VAD Coordinator Roles and Responsibilities in Caring for Patients with Ventricular Assist Devices. in *Mechanical Circulatory Support* 382–388 (Oxford University Press, 2019). doi:10.1093/med/9780190909291.003.0046.
66. Atluri, P. *et al.* Ventricular Assist Device Implant in the Elderly Is Associated With Increased, but Respectable Risk: A Multi-Institutional Study. *Ann. Thorac. Surg.* **96**, 141–147 (2013).
67. Yoshimura, A. *et al.* Prognostic impact of heart mate risk score among elderly heart failure patients with non-responder for cardiac resynchronization therapy. *Eur. Heart J.* **42**, (2021).
68. Radhoe, S. P. *et al.* How does age affect outcomes after left ventricular assist device implantation: results from the PCHF-VAD registry. *ESC Hear. Fail.* **10**, 884–894 (2023).
69. Emerson, D. *et al.* Contemporary Left Ventricular Assist Device Outcomes in an Aging Population. *J. Am. Coll. Cardiol.* **78**, 883–894 (2021).
70. Francica, A., Onorati, F., San Biagio, L., Gottin, L. & Faggian, G. Ten-year survival with Heart Mate-II in situ viscerum inversus. *Authorea* **June 15**, (2020).
71. Letsou, G. V. *et al.* Ten-Year Survival With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device and Aortic Valve Closure. *Texas Hear. Inst. J.* **47**, 325–328 (2020).
72. Hallberg Kristensen, A., Svenarud, P., Lund, L. H. & Najjar, E. The Longest Living Patient Supported With Left Ventricular Assist Device (14 Years). *ASAIO J.* (2024) doi:10.1097/MAT.0000000000002184.
73. Abbott Laboratories. HeartMate II - Left Ventricular Assist Device. *Cardiovascular Abbott* <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/heart-failure/left-ventricular-assist-devices/heartmate-2/about.html#:~:text=To date%2C more than 27%2C000,received the HeartMate II LVAD>.
74. Vidula, H. *et al.* Hospitalization Patterns and Impact of a Magnetically-Levitated Left Ventricular Assist Device in the MOMENTUM 3 Trial. *JACC Hear. Fail.* **10**, 470–481 (2022).
75. 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).

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, rehospitalização, 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 (via PubMed), 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

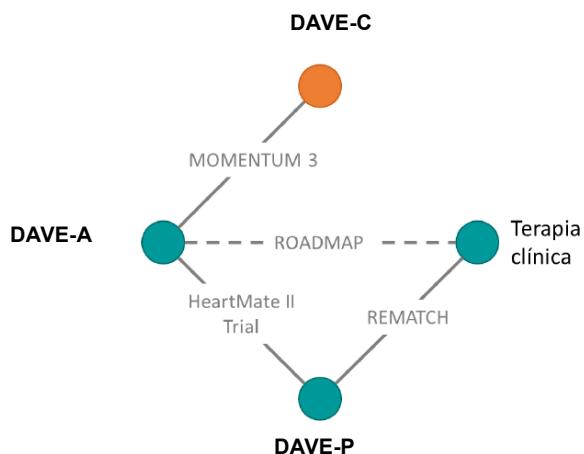
Base de dados	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	<pre> #1: (clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] #2: "heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmatelli" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device) #3: #1 AND #2 </pre>	305
EMBASE	<pre> #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 'heartmateii' OR (fully AND magnetically AND levitated AND left AND ventricular AND assist AND device) #37 #35 AND #36 </pre>	396
Cochrane CENTRAL	<pre> #1 "heartmate 3" OR "heartmate III" OR "heart mate 3" OR "heart mate III" OR "heartmate3" OR "heartmatelli" OR (Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device) Filtro: Clinical Trials </pre>	77
Total		778

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 (portfólio 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.

Anexo 3

Descrição de incluídos na metanálise em rede

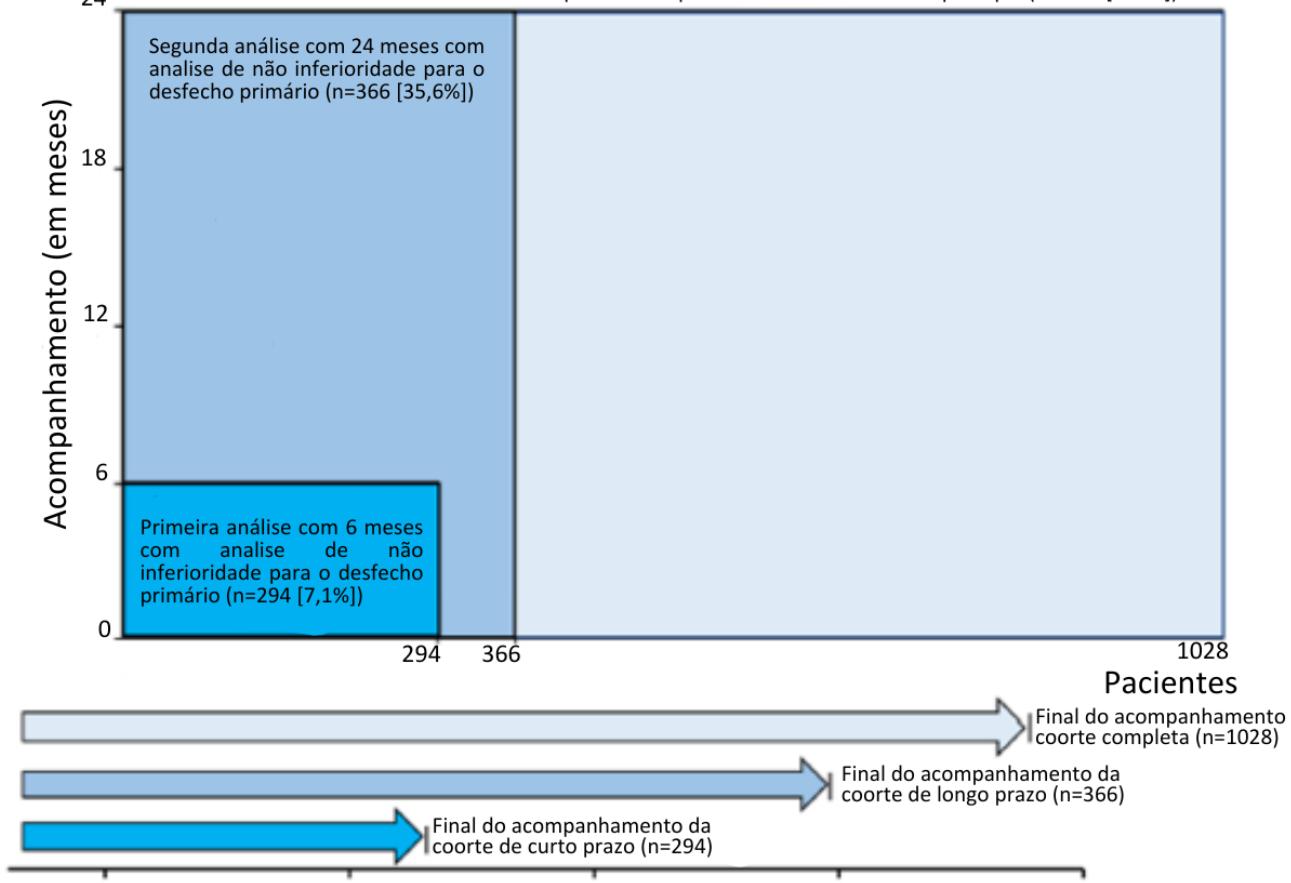
Estudo MOMENTUM 3

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, sobrevida, 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.

24 Análise final com 24 meses com analise de superioridade para o desfecho secundário principal (n=1028[100%])



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

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)).

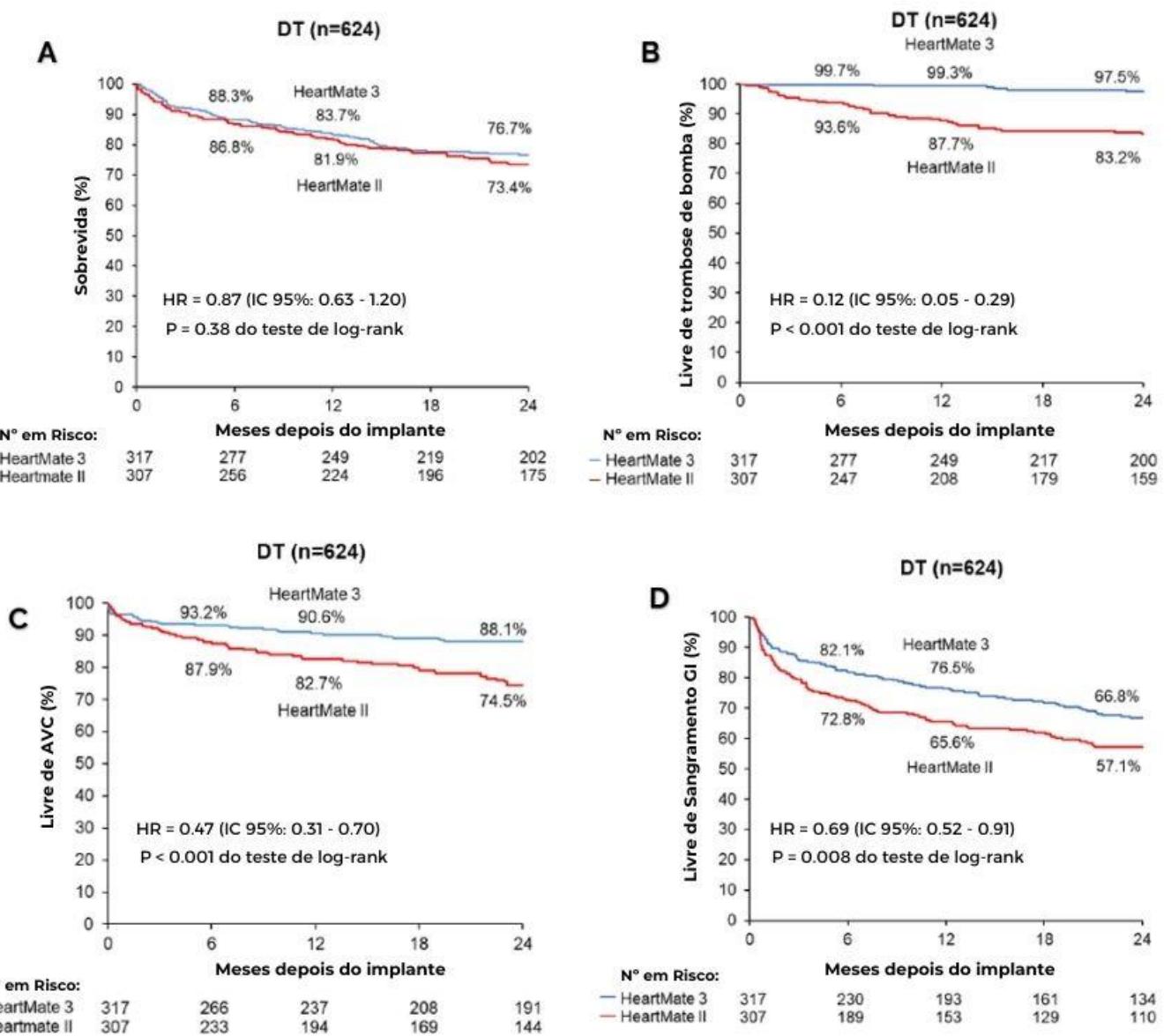
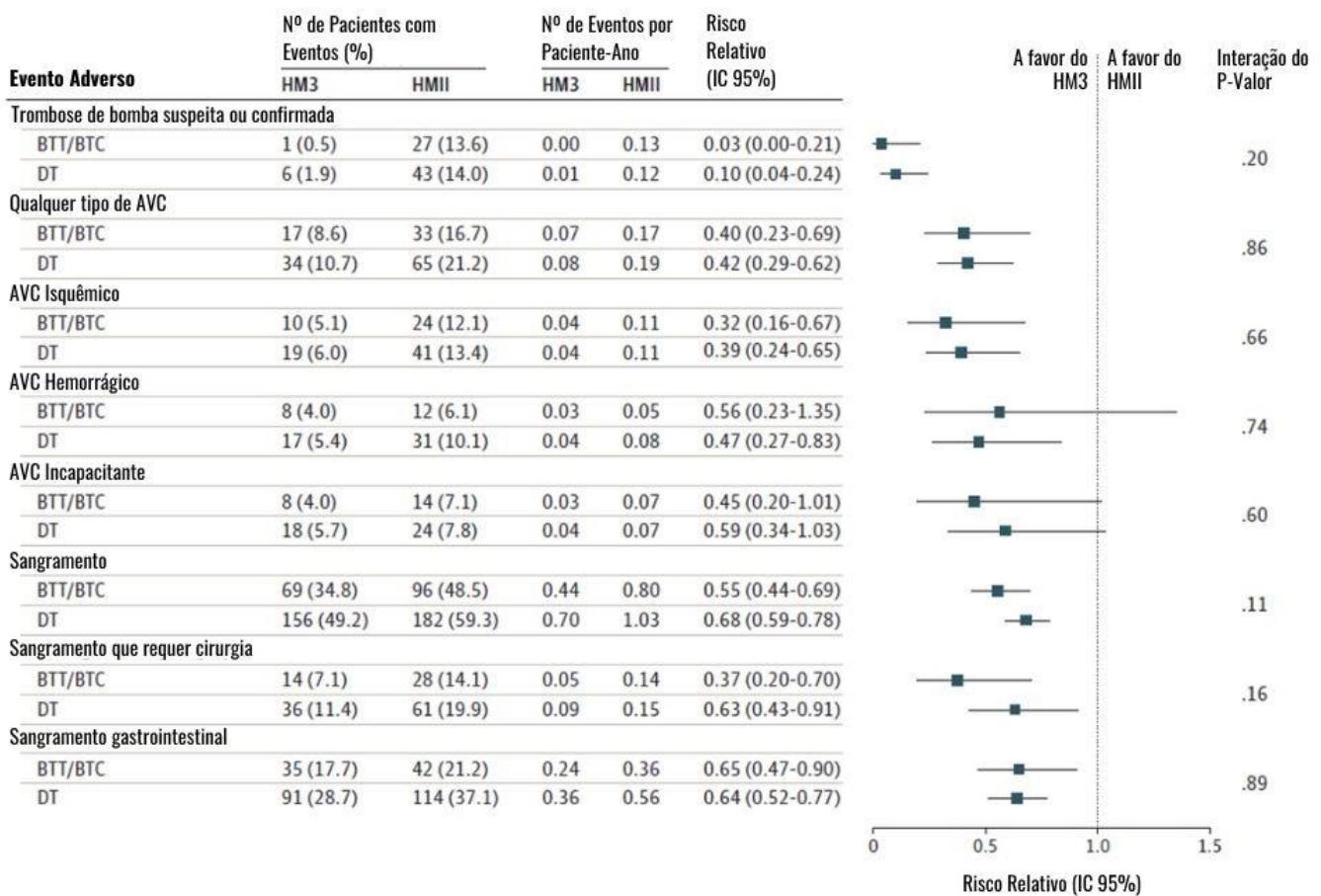


Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier do grupo terapia de destino para A) sobrevida global; B) trombose na bomba; C) acidente vascular cerebral; D) sangramento gastrointestinal.

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

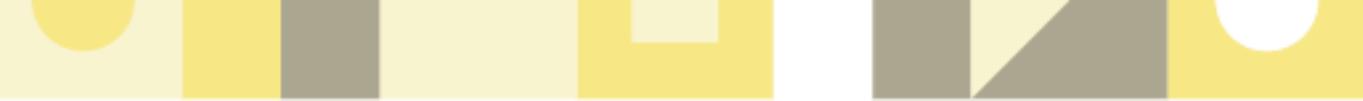
que demandou cirurgia e sangramento GI) (Figura 4A). Além disso, não houve diferença no tamanho do efeito do tratamento para qualquer um dos eventos adversos individuais associados à hemocompatibilidade nas diferentes categorias de uso pretendido.



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.



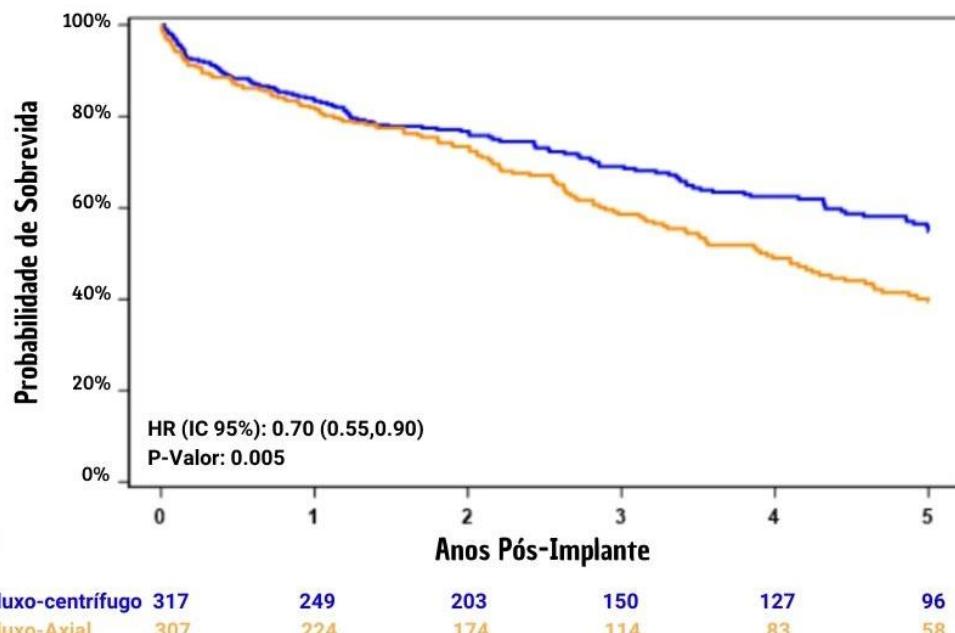
As melhorias na qualidade de vida e na capacidade funcional, para qualquer um dos dispositivos, não foram significativamente diferentes no grupo terapia de destino. Para este mesmo grupo, o EQ-5D-5L VAS dos pacientes apresentaram pontuação média de 51 [DP: 24] na linha de base e de 77 [DP: 19] em 24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

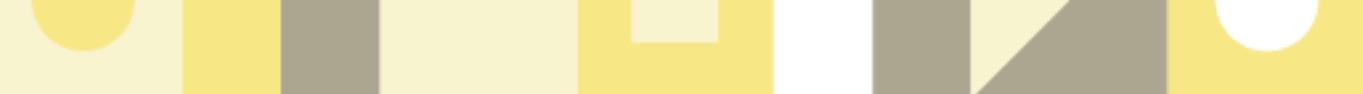
O resultado do desfecho primário composto (o mesmo avaliado no ECR MOMENTUM 3) em cinco anos revelou uma sobrevida livre de eventos maior no grupo DAVE-C em comparação ao grupo DAVE-A (59% *versus* 29,7%; HR 0,55, IC95% 0,45–0,67). A sobrevida global também foi maior em pacientes do grupo DAVE-C (58,4%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



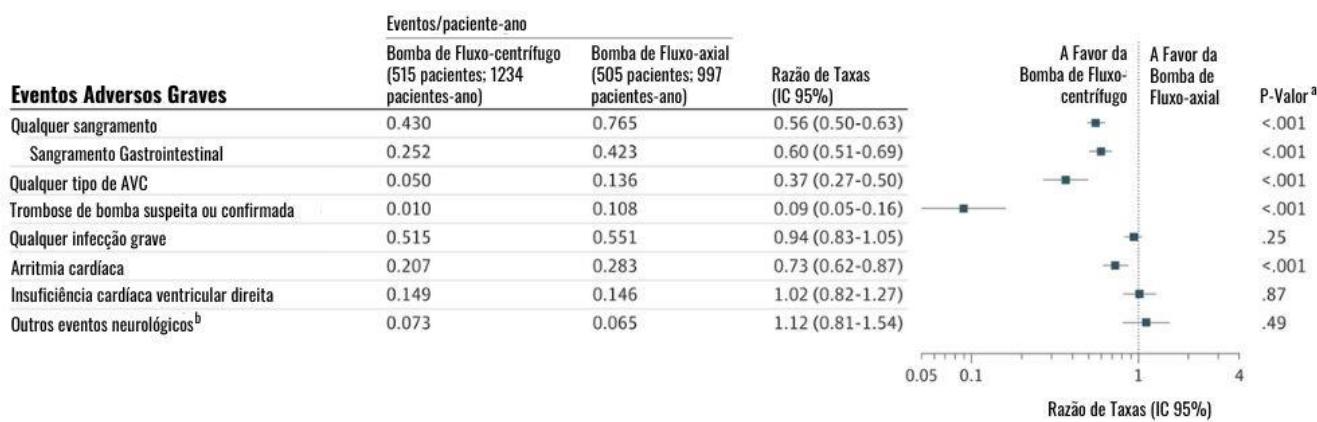
HR: hazard ratio

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 ⁷⁵. 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 progresso 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.

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 readmissão, 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**