



Parecer Técnico
Científico e Análise de
Custo-Efetividade
Mitraclip para
Insuficiência Mitral

Carlos Magliano

Marisa Santos

Sumário

INTRODUÇÃO	
CURVA DE APRENDIZADO	
PERGUNTA CLÍNICA.....	
ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	
Quadro 1 – Desfechos de 1 ano, com base no ensaio EVEREST II.	
Quadro 2 – Desfechos de 4 anos, com base no ensaio EVEREST II.....	
Figura 2 - Curva de sobrevida MitraClip® versus cirurgia.	
MITRACLIP® EM PACIENTES INOPERÁVEIS	
Quadro 3 – Desfechos com base no EVEREST II HRS	
QUALIDADE DE VIDA.....	
EVIDÊNCIA CLÍNICA DO MITRACLIP® NA IM FUNCIONAL	
Quadro 4 – Característica da população da revisão sistemática (IM funcional)	
Quadro 5 – Desfechos de eficácia da revisão sistemática (IM funcional)	
Quadro 6 – Desfechos de segurança da revisão sistemática (IM funcional)	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
CÁLCULO ICER	
CÁLCULO DA SOBREVIDA	
Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier livre de morte entre o grupo de alto risco e grupo comparador do estudo EVEREST II HRS	
CÁLCULO DO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....	
CUSTO INCREMENTAL DO MITRACLIP®	
DISCUSSÃO	
Quadro 7 – Risco/Benefício da incorporação da MitraClip®	
PARECER FINAL.....	
REFERÊNCIAS.....	
Anexo 1 - Características demográficas dos pacientes de alto risco e do grupo comparador do estudo EVEREST II HRR.....	
Anexo 2 – Utilidades com base em análise multivariada da classe funcional	
Anexo 3 - Cálculo da diferença de qualidade de vida entre MitraClip® e tratamento clínico de acordo com a classe funcional	
Anexo 4 - Custo incremental do MitraClip®	
Anexo 5 – Resumo da variação de qualidade de vida entre os grupos MitraClip® e tratamento clínico	
Anexo 6 – Cálculo ICER.....	

INTRODUÇÃO

A insuficiência mitral (IM) é caracterizada pela regurgitação sanguínea para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular. Pode ser decorrente de anormalidades em diferentes locais do aparato valvar, tais como folhetos, ânulo, cordas tendíneas e músculos papilares. Etiologicamente, a insuficiência mitral é classificada em **primária ou degenerativa** quando existem anormalidades estruturais da valva e como **funcional ou secundária** quando a regurgitação não ocorre por problemas na valva, mas como resultado de outros problemas. Dentre as causas primárias, destacam-se a febre reumática, o prolapso valvar mitral, a endocardite infecciosa, traumas e as deformidades congênitas. As etiologias secundárias estão relacionadas à isquemia miocárdica, cardiomiopatia hipertrófica e dilatação ventricular esquerda. A IM secundária tem pior prognóstico por associar-se a outras doenças (1).

Existem poucos estudos disponíveis sobre a prevalência da IM. De acordo com o Strong Heart Study (2), a prevalência de IM moderada ou grave ($\geq 2+$) foi estimada em cerca de 2% da população e com prevalência semelhante em homens e mulheres. O estudo de Framingham com cerca de 3.600 indivíduos obteve uma conclusão semelhante e ambos os estudos observaram um aumento da prevalência com a idade. A diretriz brasileira de valvulopatia considera a IM uma condição comum, afetando uma em cada 10 pessoas com 75 anos ou mais.

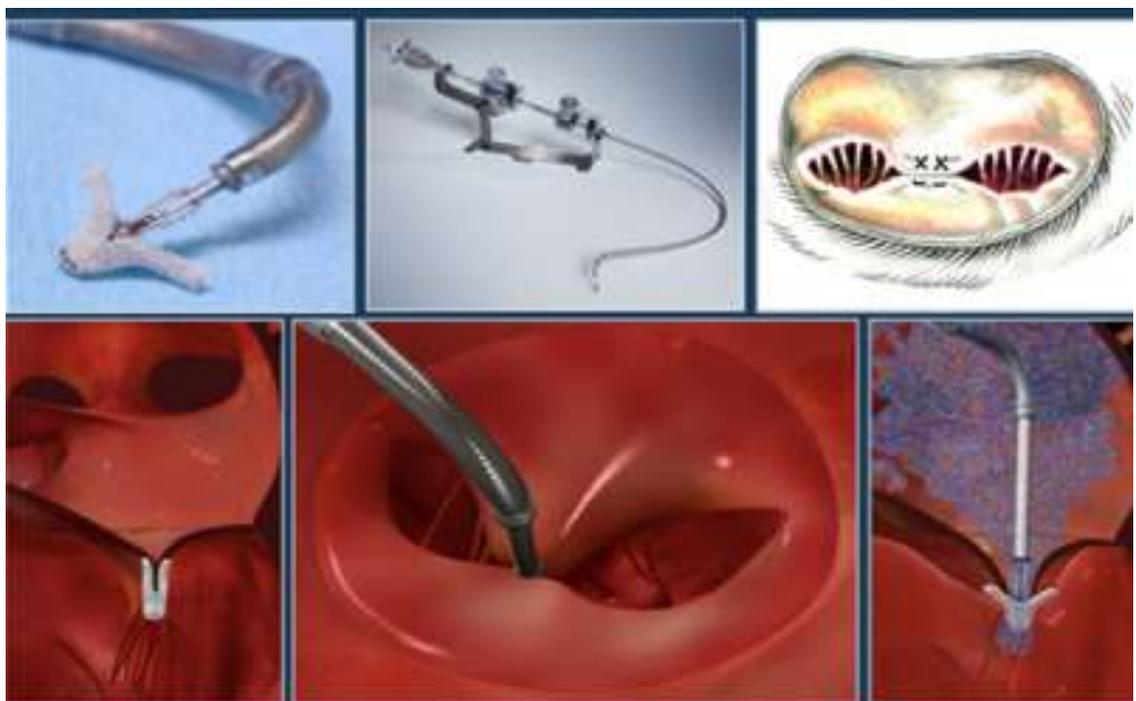
Em relação ao tratamento, as medicações são limitadas em reduzir os sintomas, não são capazes de interromper a progressão da doença. A cirurgia de válvula mitral aberta é o tratamento padrão. O procedimento percutâneo apresenta-se como uma nova opção, principalmente nos pacientes com um risco muito alto para a cirurgia (1).

TECNOLOGIA

O dispositivo percutâneo MitraClip® (Abbott Vascular, Menlo Park, CA) surgiu como uma possível alternativa à cirurgia convencional de plastia ou troca valvar mitral. Publicado no diário oficial em 24 de março de 2014, o dispositivo foi aprovado para utilização no Brasil pela ANVISA sob o número 25351.099555/2013-99. Nome comercial: *clip delivery system – MitraClip system*.

Estes dispositivos são introduzidos a partir da veia femoral, alcançando o átrio esquerdo através de uma punção transeptal. As extremidades livres dos folhetos da valva mitral são clipadas, criando um duplo orifício. O procedimento é guiado através da ecocardiografia transesofágica (ETE), e se a insuficiência mitral não for controlada de maneira satisfatória, um segundo clipe pode ser utilizado, ou o clipe pode ser removido sem aparente dano do folheto (1). A figura 1 apresenta um esquema de como é realizado e o resultado final do procedimento.

Figura 1. Sistema MitraClip®



Referência: http://www.hci.med.br/dicas_leitura.php

CURVA DE APRENDIZADO

A curva de aprendizado do sistema MitraClip® foi avaliada através de um estudo observacional (3). Selecionados 75 pacientes consecutivos encaminhados para o procedimento, divididos em três grupos, um com os 25 casos iniciais, o segundo com 25 casos seguintes e o terceiro com os últimos 25 procedimentos.

Os resultados demonstraram haver uma curva de aprendizado nesta amostra. O tempo médio do procedimento reduziu de 180 para 95 minutos entre o primeiro e o último grupo ($p < 0,005$). Ocorreram 16 eventos de segurança no primeiro período, 6 no segundo e 3 no terceiro ($p = 0,0003$). O sucesso de redução da IM para 2+ ou menos foi obtido em 80% nos 2 primeiros grupos e 92% no terceiro ($P = 0.46$).

Em 30 dias, não foi notificado nenhum caso de infarto do miocárdio ou AVC e a mortalidade foi de 2,7% para todos os pacientes, sem diferença entre os períodos.

PERGUNTA CLÍNICA

O uso do MitraClip® deve ser considerado em dois grupos distintos:

1. substituto da cirurgia aberta,
2. opção para pacientes cujo alto risco cirúrgico contraindique a cirurgia aberta.

Abordaremos as evidências de acordo com as duas perguntas abaixo:

1. O uso do MitraClip® é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com insuficiência mitral e indicação de cirurgia de correção mitral quando comparado à cirurgia?

2. O uso do MitraClip® é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com insuficiência mitral grave e alto risco cirúrgico, considerados inoperáveis, quando comparado ao tratamento clínico padrão?

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Embora muitas intervenções percutâneas estejam em desenvolvimento, apenas duas encontram-se atualmente disponíveis no mercado internacional; MitraClip® e Carillon®. **A MitraClip® possui uma base de evidências mais desenvolvida, embora ainda limitada, com apenas 1 ensaio clínico randomizado, o EVEREST II.**

O EVEREST I (4) foi um estudo multicêntrico fase I que avaliou a segurança e viabilidade do implante do MitraClip® em 47 pacientes com IM moderada ou grave (3/4+). O ETE foi considerado essencial no per-procedimento. Em todos os pacientes foi possível a criação do duplo orifício e 34 (74%) pacientes receberam alta hospitalar com refluxo igual ou menor do que 2+.

O EVEREST II (5) foi o primeiro estudo controlado randomizado desenhado para avaliar a segurança e eficácia do MitraClip® em relação à cirurgia convencional. Foram randomizados 279 pacientes com IM moderada ou grave, na razão 2:1 para correção percutânea ou cirurgia de reparo ou troca valvar.

O ensaio foi realizado em 37 locais nos Estados Unidos e Canadá, todos obrigatoriamente com experiência em intervenções percutâneas, perfurações transeptais, e cirurgia da válvula mitral, juntamente com uma equipe multidisciplinar forte, **fatores que podem limitar a generalização do estudo para o Instituto Nacional de Cardiologia (INC).**

A alocação foi realizada através de blocos aleatórios e com um sistema de resposta interativa de voz para completar a randomização, processo considerado adequado. A média de idade dos pacientes foi de 67,3 anos para o grupo percutâneo e 65,7 anos no grupo cirúrgico. Mais pacientes no grupo percutâneo apresentavam insuficiência cardíaca congestiva, sem outras diferenças significativas entre os dois grupos.

Não houve cegamento dos médicos ou dos pacientes, gerando um risco de viés principalmente para os desfechos de qualidade de vida.

O seguimento dos pacientes foi adequado, com mais pacientes do grupo cirúrgico com perda de acompanhamento do que o grupo percutâneo. As taxas de

participação ainda eram elevadas em 24 meses, sendo 93% para o grupo percutâneo e 87% para o grupo da cirurgia.

A análise dos resultados foi realizada com a "intenção de tratar".

Não está claro se os grupos receberam intervenções adicionais equivalentes, como o tipo e a dose da medicação. Esta pode ser uma importante fonte de viés.

O grupo cirúrgico envolveu várias técnicas e os resultados não foram estratificados por tipo cirúrgico. A substituição da válvula mitral foi realizada em 14% dos pacientes cirúrgicos e reparação nos 86% restantes. Dos pacientes de reparação, 55% foram submetidos a ressecção folheto e anuloplastia, 23% foram submetidos a anuloplastia isolada, 20% foram submetidos à reparação de cordas tendíneas com anuloplastia, e 1% foram submetidos a um método não especificado de reparação folheto. O MitraClip® poderia ser melhor ou pior contra diferentes técnicas cirúrgicas.

As análises de subgrupos não foram determinadas a priori, o que poderia influenciar fortemente os resultados, uma vez que foram relatados de forma oportunista. A intervenção, na análise de subgrupo, demonstrou maior potencial de benefício em pacientes de alto risco, mas a seleção utilizou como critério de inclusão candidatos adequados para a cirurgia, portanto os resultados não podem ser generalizados.

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida livre de cirurgia para correção da valva mitral e livre de IM moderada ou grave após 12 meses. Em 1 ano, as taxas de desfecho primário de eficácia foram de 55% no grupo percutâneo e de 73% no grupo cirúrgico ($p = 0,007$).

O desfecho primário de segurança foi o composto de eventos adversos importantes em 30 dias (morte, infarto agudo do miocárdio, reoperação por regurgitação mitral, cirurgia cardiovascular não eletiva por evento adverso do tratamento, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, infecção profunda de ferida, ventilação mecânica por mais de 48 horas, complicação gastrointestinal com necessidade de cirurgia, fibrilação atrial permanente, septicemia e transfusão de 2 ou mais unidades de sangue). Os eventos adversos maiores ocorreram em 15% dos pacientes do grupo percutâneo contra 48% do grupo cirúrgico em 30 dias ($p < 0,001$).

Em 12 meses, ambos os grupos tiveram melhora no tamanho ventricular, na classe funcional e na qualidade de vida, quando comparado com as características basais. O procedimento percutâneo foi menos efetivo em reduzir a IM. Em relação à segurança, o MitraClip® foi melhor, com sua superioridade explicada pelo maior número de pacientes do grupo cirúrgico que necessitaram de transfusão sanguínea e ventilação mecânica por tempo superior a 48 horas. O quadro 1 resume os principais resultados de 1 ano do estudo EVEREST II.

Quadro 1 – Desfechos de 1 ano, com base no ensaio EVEREST II.

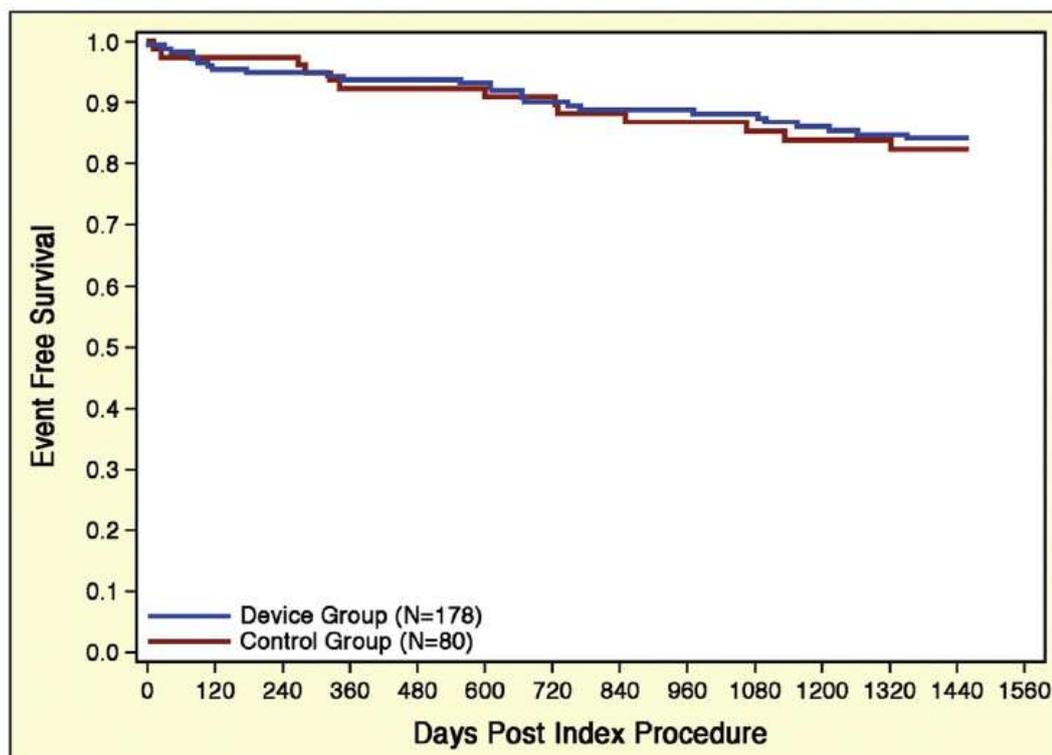
	MitraClip®	Cirurgia	Valor de p
Número de participantes	184	95	NA
Desfecho primário: <i>livres de morte, cirurgia mitral, reoperação ou IM 3/4 +.</i>	100 (55%)	65 (73%)	0,07
Morte	11 (6%)	5 (6%)	1,0
Cirurgia para disfunção mitral	37 (20%)	2 (2,2%)	< 0,001
IM 3 ou 4 +	38 (21%)	18 (20%)	1,0
CF III ou IV	(2%)	(13%)	0,002
Morte em 30 dias	2 (1%)	2 (2%)	0,89
Cirurgia de emergência por evento adverso	4 (2%)	4 (4%)	0,57
Ventilação mecânica por mais de 48 hs	0	4%	0,02
Transfusão de 2 ou mais unidades	24 (13%)	42 (45%)	< 0,001

Os resultados após 4 anos de acompanhamento do EVEREST II foram recentemente publicados (6). Os resultados deste estudo estão resumidos no quadro 2 e a curva de sobrevida na figura 2.

Quadro 2 – Desfechos de 4 anos, com base no ensaio EVEREST II.

Número de participantes			
Desfecho primário: : livres de morte, cirurgia mitral, reoperação ou IM 3/4 +.	MitraClip®	Cirurgia	Valor de p
Morte	161	73	NA
Cirurgia mitral ou reoperação	64 (39,8%)	39 (53,4%)	0,07
IM 3 ou 4 +	28 (17,4%)	13 (17,8%)	< 0,914
CF III ou IV após o tratamento	40 (24,8%)	4 (5,5%)	< 0,001
	35 (21,7%)	18 (24,7%)	0,745
	9 (5,7%)	5 (6,3%)	PNS

Figura 2 - Curva de sobrevida MitraClip® versus cirurgia.



Em suma, a qualidade da evidência em relação a desfechos duros, como mortalidade é moderada e para desfechos mais subjetivos como qualidade de vida é

fraca. Os resultados do EVEREST II demonstram que o procedimento percutâneo é seguro, com boa eficácia, porém inferior à cirurgia e cerca de 1/4 dos pacientes ainda irão necessitar de cirurgia para correção da regurgitação mitral.

MITRACLIP® EM PACIENTES INOPERÁVEIS

O estudo EVEREST II incluiu 2 braços com pacientes de alto risco, o “EVEREST II High- Risk Registry” (EVEREST II HRR) (7), 78 pacientes selecionados entre 2007 e 2008, e o “EVEREST II REALISM HR Continued Access Study High-Risk” (8), que acompanhou 273 pacientes, entre 2009 e 2012. Os dados de 327 (93,2%) pacientes estavam disponíveis em relação a 1 ano de acompanhamento.

Alto risco operatório foi definido como um risco de mortalidade operatória superior a 12% pelo critério da Sociedade Americana de Cirurgiões de Tórax (STS) ou pela estimativa do cirurgião co-pesquisador. Os seguintes critérios foram utilizados: aorta em porcelana, ateroma móvel na aorta ascendente, pós-irradiação de mediastino, regurgitação mitral funcional com fração de ejeção (FEVE) < 40%, idade de 75 anos ou mais com FEVE < 40%, esternotomia anterior com enxerto vascular patente, 2 cirurgias torácicas prévias, cirrose hepática, ou três dos seguintes critérios STS de alto risco: nível de creatinina > 2,5 mg/dl, cirurgia torácica anterior, idade superior a 75 anos, ou FEVE < 35%.

Depois de estabelecer o protocolo à base de elegibilidade para o procedimento MitraClip® com ecocardiograma transtorácico e transesofágico (ETE), os pacientes foram comparados a um grupo semelhante, mas que por diferentes motivos não realizaram nenhum tratamento invasivo.

As características clínicas dos grupos estão disponíveis no Anexo 1.

O quadro 3 resume os achados relacionados à mortalidade, sobrevida e redução no número de internações por insuficiência cardíaca antes e após o tratamento percutâneo dos pacientes de alto risco que receberam o MitraClip® versus o tratamento clínico padrão.

Quadro 3 – Desfechos com base no EVEREST II HRS

	MitraClip®	Tratamento Clínico	p
Morte em 30 dias	7,7%	8,3%	NS
Sobrevida 12 meses	76%	55%	0,047
Necessidade de cirurgia	0%	14%	

QUALIDADE DE VIDA

De acordo com Gohler 2009 (9), estudos de utilidades para insuficiência cardíaca, com dados que permitam sua utilização no modelo de Markov não estão disponíveis. Os autores então estimaram as utilidades para a classe funcional, de acordo com a NYHA e número de hospitalizações. Com base no ensaio clínico randomizado EPHEBUS (10), uma subamostra de 1628 pacientes foi avaliada com o instrumento de avaliação de qualidade de vida EQ-5D. Os resultados das análises multivariadas estão resumidos de acordo com a classe funcional, anexo 2.

EVIDÊNCIA CLÍNICA DO MITRACLIP® NA IM FUNCIONAL

A IM funcional está associada a pior prognóstico do que a IM degenerativa, e a correção da IM funcional tem valor prognóstico questionável, porém devido ao maior risco cirúrgico, estes pacientes são considerados os candidatos com maior potencial de benefício para o tratamento percutâneo (1).

A utilização do MitraClip® em pacientes com IM funcional não possui ensaios clínicos randomizados para comparação com o tratamento clínico ou cirúrgico.

Uma recente revisão sistemática publicada em 2015 (11) avaliou os resultados do uso da MitraClip® em pacientes com IM funcional, acompanhados por um tempo médio de 9 meses. As características da população estão resumidas no quadro 4, os principais achados relacionados a eficácia do procedimento no quadro 5 e os achados relacionados à segurança no quadro 6. Observa-se significativa melhora nos desfechos avaliados com o tratamento percutâneo, com redução dos volumes cavitários, melhora na classe funcional, no teste de caminhada e no grau de regurgitação mitral. O procedimento é relativamente seguro, sendo importante notar um elevado percentual de injúria renal (quadro 6).

Quadro 4 – Característica da população da revisão sistemática (IM funcional)

Número de pacientes	875
Número de estudos	9
Número médio de clips por paciente	1,48
Tempo médio de acompanhamento	9 meses
Média de idade	71 anos
Sexo feminino	34%
Origem isquêmica	70%
Fração de ejeção média	34%

Quadro 5 – Desfechos de eficácia da revisão sistemática (IM funcional)

Aumento médio no teste de caminhada de 6 minutos	100 metros
Classe funcional III ou IV antes do procedimento	90%
Classe funcional III ou IV após o procedimento	19%
IM moderada a grave antes do procedimento	95%
IM moderada a grave após o procedimento	11%
Média do aumento na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE)	4%
Média da redução do volume diastólico final do VE	25 ml
Média da redução do volume sistólico final do VE	22 ml
Média da redução na pressão sistólica da artéria pulmonar	12 mmHg
Média de redução do volume do AE	40 ml

Quadro 6 – Desfechos de segurança da revisão sistemática (IM funcional)

Mortalidade hospitalar	0,9%
Mortalidade global de 1 ano	17%
Rehospitalização por insuficiência cardíaca em 1 ano	26%
Reintervenção em 1 ano	0,5%
Injúria renal aguda	11,3%

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O cálculo do impacto orçamentário para o INC é um grande desafio. Para tal, precisaríamos saber em qual grupo de pacientes indicar a MitraClip®:

1. Qual a população? Com estudos obtidos em populações heterogêneas, não há ainda bem estabelecido qual grupo teria o melhor custo/benefício.
2. Necessidade de sintomas?
3. Antes ou após a dilatação do VE? Qual tamanho do VE?
4. Jovens ou idosos?
5. Inoperáveis? Qual a definição de inoperáveis a ser utilizada?
6. Fibrilação atrial contra-indicaria o procedimento?
7. Apenas na IM funcional?
8. Alto risco? Qual a expectativa de vida mínima?

Embora permaneçam muitas questões em aberto, há um consenso entre os médicos do INC e grande parte da literatura que os pacientes com maior potencial de benefício seriam os portadores de IM funcional, sintomáticos e com elevado risco de morte operatória (definido pelos estudos como > 12% mortalidade cirúrgica na escala da sociedade americana de cirurgias de tórax). Na diretriz brasileira de valvulopatias, assim está definido o grupo com potencial indicação: “os procedimentos percutâneos da valva mitral têm o objetivo de preencher a lacuna terapêutica dos pacientes com IM moderada ou importante, não candidatos à cirurgia de reparo ou troca valvar” (1).

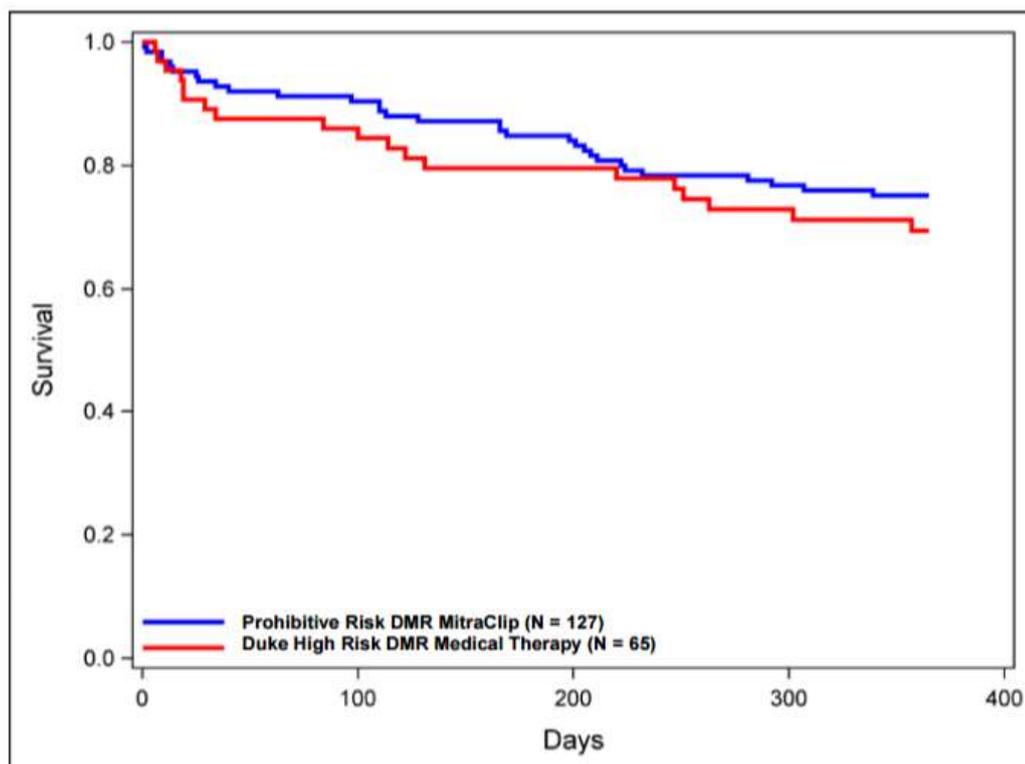
De acordo com os staffs do hospital, em uma estimativa com base no número de atendimentos ambulatorial de pacientes com IM funcional grave, atualmente teríamos ao menos 500 pacientes possíveis candidatos ao procedimento. Este estudo foi demandado pela direção do INC, para a avaliação do impacto em 30 pacientes.

CÁLCULO ICER

CÁLCULO DA SOBREVIDA

A partir da curva de sobrevida apresentada na figura 3, calculamos a área sob a curva utilizando o método de Simpson. Esta área corresponde a quantidade média de dias de sobrevida de cada paciente, de acordo com o tratamento recebido. **O MitraClip® apresentou uma maior sobrevida, aumentando de 234,17 para 362,17 dias, ou seja, um aumento absoluto de 128 dias ou 0,35 anos.**

Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier livre de morte entre o grupo de alto risco e grupo comparador do estudo EVEREST II HRS



CÁLCULO DO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

De acordo com a tabela de utilidades para classe funcional proposta por Gohler 2009 (9) e considerando como zero a qualidade de vida dos mortos, avaliamos que a qualidade de vida entre os pacientes que receberam a MitraClip® era maior em 1 ano do que o grupo de tratamento clínico. O percentual de pacientes em cada grupo funcional e a perda de qualidade de vida com a piora na classe funcional estão descritos no anexo 3 e resumidos no anexo 5. O ganho em qualidade de vida foi calculado como a diferença entre o ganho de qualidade de vida com a MitraClip® e do tratamento clínico. De acordo com as utilidades calculadas houve uma redução na qualidade de vida em ambos os grupos, de 0,62 para 0,50 no grupo MitraClip® e de 0,63 para 0,14 no grupo clínico. Uma perda de 12% no MitraClip® e uma perda maior, de 49% no grupo clínico, uma diferença entre grupos de 37%.

CUSTO INCREMENTAL DO MITRACLIP®

O preço do sistema para o hospital também não está estabelecido. Utilizamos como referência a revista Simpro Hospitalar Ano 17 nº 98 página 152. O sistema para implante do MitraClip® código Simpro 0251784 - Clip delivery system / mitraclip system 10095445 cds02st Abbott possui preço de fábrica de R\$ 160.000,00. Apesar da utilização média de 1,48 clip por paciente, consideramos o preço fixo de um sistema, independentemente do número de clips utilizados, como realizado no estudo de custo/efetividade Canadense (12).

Para o custo incremental do procedimento, consideramos uma premissa favorável ao tratamento clínico: todos os pacientes após o tratamento percutâneo não necessitariam mais de nenhum tratamento medicamentoso. Os custos atuais do tratamento clínico foram estimados com base no COMPRASNET, utilizados os valores das últimas compras realizadas preferencialmente pelo INC (anexo 4). Consideramos também um tempo de internação médio para o procedimento de 3 dias (custo de internação em UTI, código SIGTAP 802010091, a taxa de complicações (código SIGTAP 303040149), exames complementares (ecocardiograma transesofágico, código SIGTAP 205010032) e ainda a potencial economia com a redução anual de internações após o

tratamento percutâneo. **O custo incremental foi estimado em R\$ 158.920,50** (anexo 4).

Com um aumento de 0,35 anos (128 dias) na sobrevida e 0,37 (37%) na qualidade de vida, o ganho em QALY ($0,35 \times 0,37$) foi de 0,13.

O ICER foi calculado em $(158.920,50/0,13)$ R\$ 1.222.466,00 por QALY (anexo 6).

DISCUSSÃO

O MitraClip® tem demonstrado boa segurança e eficácia em pacientes selecionados adequadamente através da ecocardiografia transesofágica. Porém, é necessário refinar a seleção dos pacientes, em relação a etiologia da IM, se funcional ou degenerativa, presença de hipertensão pulmonar, disfunção ventricular direita e presença de arritmias como a fibrilação atrial.

Apesar dos resultados clínicos promissores, os custos e a custo-efetividade da MitraClip® limitam sua utilização. O benefício clínico é inferior ao obtido com o tratamento cirúrgico, e com um custo muito superior, sendo assim contraindicada a utilização do MitraClip® em substituição à cirurgia aberta. O custo/benefício de um procedimento como MitraClip® pode ser menos significativo em pacientes com IM funcional devido a comorbidades que limitam significativamente sua expectativa de vida.

As potenciais vantagens e riscos da incorporação desta tecnologia estão resumidas no quadro 7.

Quadro 7 – Risco/Benefício da incorporação da MitraClip®

Segurança	Procedimento seguro, com pequenas taxas de complicação e necessidade de curva de aprendizado.
Benefício clínico	Apresenta significativa melhora na qualidade de vida, expectativa de vida e classe funcional.
Qualidade da evidência	Fraca, principalmente pela ausência de ensaios randomizados com pacientes de alto risco.
Inovação	Tecnologia inovadora no tratamento da IM grave. A inovação é o aspecto mais importante para consideração de incorporação no INC, para manter-se na vanguarda tecnológica.
Necessidade hospitalar	Não há no INC ou na literatura tecnologia substituta para tratamento percutâneo da IM.
Espaço físico	O INC já possui salas de hemodinâmica e salas híbridas não sendo este um risco para a incorporação.
Impacto sobre processos	Treinamento necessário, com um provável pequeno impacto sobre os processos no setor de hemodinâmica.
Custo incremental	Significativamente superior, seja em comparação à cirurgia aberta ou ao tratamento clínico.
Impacto orçamentário	O número de pacientes potenciais ao procedimento é elevado, alto risco.
Balanço geral	Tecnologia com bom valor (relativamente segura, com benefício clínico em pacientes sintomáticos e inoperáveis, qualidade de evidência fraca) porém com risco muito elevado devido ao custo do sistema.

PARECER FINAL

- **Recomendação forte contrária à incorporação na rotina hospitalar.**
- **Frente a eficácia e segurança, a tecnologia pode ser utilizada em contexto de pesquisa ou ensino.**

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de C, Bacelar AC, Lopes AS, Fernandes JR, Pires LJ, Moraes RC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2011;97(5 Suppl 1):1-67. PubMed PMID: 22286365. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011.
2. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, Devereux RB, Galloway JM, Go OT, et al. Rising tide of cardiovascular disease in American Indians. The Strong Heart Study. Circulation. 1999 May 11;99(18):2389-95. PubMed PMID: 10318659.
3. Schillinger W, Athanasiou T, Weicken N, Berg L, Tichelbacker T, Puls M, et al. Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. European journal of heart failure. 2011 Dec;13(12):1331-9. PubMed PMID: 22024027.
4. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2005 Dec 6;46(11):2134-40. PubMed PMID: 16325053.
5. Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, et al. The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the evaluate mitraclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. American heart journal. 2010 Jul;160(1):23-9. PubMed PMID: 20598968.
6. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. Journal of the American College of Cardiology. 2013 Jul 23;62(4):317-28. PubMed PMID: 23665364.
7. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. Journal of the American College of Cardiology. 2014 Jul 15;64(2):172-81. PubMed PMID: 25011722.
8. Feldman T. EVEREST II REALISM - A CONTINUED ACCESS STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF THE MITRACLIP DEVICE: ANALYSIS OF RESULTS THROUGH 1 YEAR. J Am Coll Cardiol. 2015;65(10):1097(15).
9. Gohler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2009 Jan-Feb;12(1):185-7. PubMed PMID: 18647251.
10. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy. 2001 Jan;15(1):79-87. PubMed PMID: 11504167.
11. D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Mitraclip in Patients With Functional Mitral Regurgitation. The American journal of cardiology. 2015 Jul 15;116(2):325-31. PubMed PMID: 25975726.
12. Cameron HL, Bernard LM, Garmo VS, Hernandez JB, Asgar AW. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system in high

surgical risk patients with significant mitral regurgitation. Journal of medical economics. 2014 Aug;17(8):599-615. PubMed PMID: 24826880.

Anexo 1 - Características demográficas dos pacientes de alto risco e do grupo comparador do estudo EVEREST II HRR

Baseline Characteristic ^a	Prohibitive Risk DMR MitraClip Cohort % (n/N) (N = 127)	Duke High Risk DMR Medical Therapy Cohort % (n/N) (N = 65)
Age (years), Mean±SD (N)	82.4±8.7 (127)	76.8±11.3 (65)
Patients over 75 years of age	83.5% (106/127)	67.7% (44/65)
Male Gender	55.1% (70/127)	36.9% (24/65)
Body Mass Index (kg/m ²), Mean±SD (N)	25.0±5.7 (127)	25.4±5.0(65)
Prior Myocardial Infarction	24.4% (31/127)	33.8% (22/65)
Atrial Fibrillation History	70.5% (86/122)	58.5% (38/65)
Prior Stroke	10.2% (13/127)	18.5% (12/65)
COPD with Home Oxygen	13.4% (17/127)	6.2% (4/65)
Hypertension	88.2% (112/127)	75.4% (49/65)
Diabetes	29.9% (38/127)	36.9% (24/65)
Moderate to Severe Renal Disease	28.3% (36/127)	20.0% (13/65)
Previous Cardiovascular Surgery	48.0% (61/127)	56.9% (37/65)
Previous Percutaneous Coronary Intervention	33.3% (42/126)	58.5% (38/65)
NYHA Functional Class III/IV	86.6% (110/127)	43.8% (28/65)
STS Predicted Mortality Risk	13.2±7.3 (127)	13.3±9.0
LV Ejection Fraction (%), Mean±SD (N)	60.6±9.5 (112)	44.9±11.7 (65)
LV Internal Diameter, systole (cm), Mean±SD (N)	3.4±0.8 (113)	3.4±0.9 (65)

Anexo 2 – Utilidades com base em análise multivariada da classe funcional

	Estimate	Standard error	P-value
Intercept	0.785	0.037	<0.001
NYHA class 1	Reference group		
NYHA class 2	-0.071	0.006	P-value for trend <0.001
NYHA class 3	-0.161	0.009	
NYHA class 4	-0.302	0.026	
Age (per year)	0.002	0.001	
(Age - 50) ³ +	-2.22*E-06		
(Age - 65) ³ +	4.44*E-06		
(Age - 80) ³ +	-2.22*E-06		
Male	0.047	0.009	<0.001
History of diabetes	-0.024	0.009	0.007
History of ≥2 AMIs	-0.041	0.009	<0.001
History of stroke/TIA	-0.057	0.013	<0.001
History of PVD	-0.047	0.011	<0.001
History of COPD	-0.027	0.012	0.023
US/Canadian origin	Reference group		
European origin	-0.056	0.008	<0.001 (F-test)
Latin American origin	-0.005	0.012	

Gohler et al 2009. NYHA: New York Heart Association; AMI: infarto agudo do miocárdio; TIA: ataque isquêmico transitório; PVD: doença vascular periférica; COPD: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Anexo 3 - Cálculo da diferença de qualidade de vida entre MitraClip® e tratamento clínico de acordo com a classe funcional

Classe funcional	Utilidade	CF inicial (mitraclip)	Qualidade Inicial (mitraclip)	CF em 12 meses (mitraclip)	Qualidade mitraclip em 12 meses
I	0,785	0	0	23%	0,182
II	0,714	10,2%	0,074	28,2%	0,201
III	0,669	60,3%	0,40	16,7%	0,111
IV	0,483	29,5%	0,14	1,3%	0,006
Morto	0	0	0	30,8%	0
Total			0,62		0,50

Continuação do anexo 3

CF inicial (clínico)	Qualidade Inicial (clínico)	CF em 12 meses (clínico)	Qualidade clínico em 12 meses
0	0	0	0
16,6%	0,119	13,9%	0,0165
55,6%	0,372	27,8%	0,103
27,8%	0,134	19,4%	0,0186
0	39%	39%	0
	0,63		0,14

Anexo 4 - Custo incremental do MitraClip®

	Carvedilol 50 mg/dia	Enalapril 40 mg/dia	Aldactone 25 mg/dia	Furosemida 120 mg/dia
Tratamento clínico	65,745	43,83	29,22	32,8725
	Clínico	MitraClip	Diferença	Internação
Internação/ano	0,67	0,18	0,49	R\$ 2543,15
MitraClip		Quantidade		Valor
Custo do sistema				
Eco transesofágico		2		R\$ 165
AVC		0,018		R\$ 463,21
Total				
Incremental				

Continuação anexo 4

	Total
Tratamento clínico	R\$ 171,67 (custo anual medicação)
Internação/ano	R\$ 1.246,14 (economia com a MitraClip)
MitraClip	
Custo do sistema	R\$ 160.000,00
Eco transesofágico	R\$ 330,00
AVC	R\$ 8,34
Total	R\$ 161.864,23
Incremental	R\$ 158.920,50

Anexo 5 – Resumo da variação de qualidade de vida entre os grupos MitraClip® e tratamento clínico

	Qualidade de vida inicial	Qualidade de vida em 12 meses	Varição
MitraClip®	62%	50%	12%
Tratamento Clínico	63%	14%	49%
Diferença entre os grupos			37%

Anexo 6 – Cálculo ICER

Ganho de sobrevida (anos)	Ganho incremental de qualidade de vida	Ganho em QALY	Custo incremental	ICER
0,35	0,37	0,13	R\$ 158.920,50	R\$ 1.222.466,00