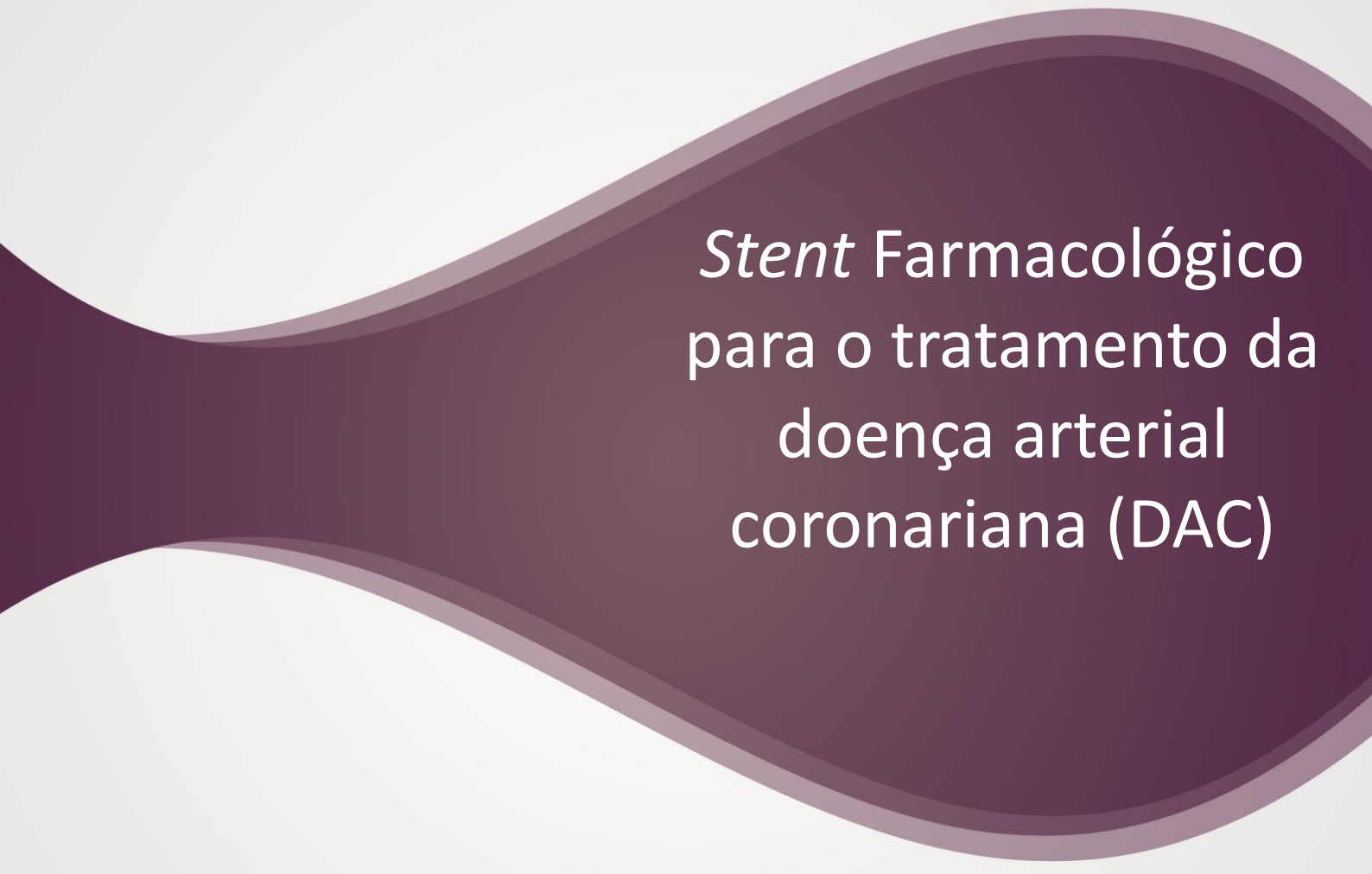


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Stent Farmacológico
para o tratamento da
doença arterial
coronariana (DAC)

Agosto de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 111

2014 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br - > CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	5
2.	A DOENÇA.....	8
3.	A TECNOLOGIA	11
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	13
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	39
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	40
8.	CONSULTA PÚBLICA	41
9.	DESCRIÇÃO DO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	47
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	51
11.	DECISÃO	51
12.	REFERÊNCIAS.....	53

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: *Stents* farmacológico

Indicação: Doença Arterial Coronariana (DAC)

Demandante: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

Contexto: A Doença Arterial Coronariana (DAC) é em 90% dos casos, resultante da oclusão ou do estreitamento das artérias coronarianas. Os objetivos do tratamento da DAC são prevenir o Infarto agudo do miocárdio (IAM), reduzir a mortalidade, os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica. Esses objetivos podem ser atingidos por modificações do estilo de vida, tratamento clínico ou por meio de revascularização do miocárdio, realizada por Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRVM) ou Intervenção Coronariana Percutânea (ICP). As ICPs se referem a um grupo de técnicas utilizadas para restaurar o fluxo nas artérias coronarianas obstruídas, incluindo a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) com ou sem implante de *stent*, que podem ser convencionais ou farmacológicos. Atualmente o Sistema Único de Saúde disponibiliza somente *stents* convencionais.

Pergunta: Os *stents* farmacológicos (eluidores de droga) são mais eficazes, efetivos e custo-efetivos que os *stents* convencionais no tratamento da Doença Arterial Coronariana em pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea?

Evidências científicas: As evidências científicas de eficácia apresentadas pelo demandante foram consideradas inadequadas. Busca suplementar incluiu quatorze revisões sistemáticas que avaliaram a comparação de *stent* farmacológico vs. *stent* convencional, das quais quatro avaliaram exclusivamente *stent* eluidor de sirolimo vs. *stent* convencional e uma avaliou exclusivamente *stent* eluidor de paclitaxel vs. *stent* convencional. Não houve diferença estatisticamente significante entre os pacientes que receberam *stent* farmacológico ou *stent* convencional nos dez estudos que avaliaram a mortalidade em qualquer que fosse o tempo de seguimento - que variou entre seis meses e cinco anos. Não houve diferença estatisticamente significante entre os pacientes que receberam *stent* farmacológico ou *stent* convencional em dez estudos que avaliaram a incidência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) em até cinco anos de acompanhamento. Em todos os estudos, os *stents* farmacológicos (*stent* eluidor de sirolimo e *stent* eluidor de paclitaxel) apresentaram menor taxa de reintervenção que o *stent* convencional, em qualquer tempo de seguimento. Dez estudos avaliaram o risco de trombose entre pacientes que receberam *stents* farmacológicos comparado a pacientes que receberam *stent* convencional. Em três estudos, pacientes que receberam *stent* convencional tiveram menor risco de trombose do que pacientes que receberam *stent* farmacológico. Ao considerar o tempo recomendado de terapia antiplaquetária não foi encontrada diferença entre os grupos. Os estudos que avaliaram os eventos cardiovasculares adversos maiores

revelaram que os pacientes que receberam *stent* eluidor de sirolimo ou de paclitaxel apresentaram menor incidência de eventos do que pacientes que receberam *stent* convencional. Três estudos avaliaram pacientes diabéticos na comparação entre *stent* eluidor de sirolimo e *stent* convencional, seja estudo exclusivo com esses pacientes ou por meio de análise de subgrupo. Os resultados dos desfechos avaliados mostraram o mesmo padrão obtido para pacientes não diabéticos, com menor taxa de reintervenção para pacientes que utilizaram *stent* eluidor de sirolimo comparado a pacientes que utilizaram *stent* convencional, porém sem diferença entre os grupos para os desfechos de morte, morte ou IAM, IAM e trombose intra-*stent*.

Avaliação econômica: Foram observadas falhas metodológicas ou de apresentação dos dados no estudo econômico, o que comprometeu sua qualidade. Como resultado, o estudo gerou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$31.534,52 por reestenose evitada. Algumas limitações devem ser consideradas: o demandante utilizou taxa de revascularização com cálculo inadequado, não foram incorporados os desfechos de trombose e óbito pós-cirurgia de revascularização de miocárdio (eletiva ou de urgência) e não foi feita análise de sensibilidade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante estimou um impacto de aproximadamente 56 milhões em cinco anos sem considerar a taxa de inflação, e de 61 milhões com taxa de inflação. Algumas limitações devem ser consideradas: a população-alvo utilizada foi inferior a observada na literatura (20% vs. 30% a 50%), o cálculo da taxa de reintervenção foi inadequado. Além de não ter incorporado desfechos de trombose, variou apenas o valor do *stent* convencional na análise de sensibilidade.

Experiência Internacional: O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomenda o uso de *stents* farmacológicos nos casos em que a artéria alvo tenha menos de três milímetros de calibre ou se a lesão for maior do que 15 mm e a diferença de preço entre os *stents* farmacológicos e o convencional seja menor do que £300. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o uso de *stents* farmacológicos em pacientes diabéticos e para os demais pacientes com síndrome coronariana aguda, com infarto agudo do miocárdio com e sem elevação do segmento ST e angina instável, a critério médico.

Discussão: Com relação à evidência científica baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas com metanálise, os *stents* farmacológicos não apresentaram superioridade aos *stents* convencionais para pacientes com DAC em geral. No que se refere à avaliação econômica, estudos econômicos realizados em outros países tem demonstrado que os *stents* farmacológicos apresentaram relação custo-efetividade favorável comparado ao *stent* convencional somente em pacientes de alto risco cardiovascular, tais como diabéticos e pacientes com lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm. Estudos realizados no Brasil demonstraram que o uso do *stents* farmacológico não apresenta uma razão de custo-efetividade favorável na perspectiva do SUS, porém quando foi utilizado o escore de propensão o uso de *stents*

farmacológicos foi custo-efetivo para idosos, diabéticos e pacientes com lesões longas ou vasos de fino calibre.

Recomendação: Considerando as evidências avaliadas para um subgrupo específico, a CONITEC recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas e extracardíacas em pacientes diabéticos e com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional, que é R\$ 2.034,50.

Consulta Pública: A consulta pública foi realizada do dia 18/03 ao dia 07/04/2014. Foram recebidas 8 contribuições a favor da incorporação.

Novo Modelo Econômico: Após modelagem foi realizada análise de sensibilidade, com vistas a estabelecer o valor máximo a pagar com o tratamento com stent farmacológico para que ele seja custo-efetivo, quando comparado com stent não farmacológico. O valor máximo, considerando os parâmetros adotados no modelo e a forma de remuneração do SUS foi de: R\$4.853,99. O valor máximo obtido na análise de sensibilidade para o procedimento compreende outras despesas além do custo com o stent farmacológico. Assim dos R\$4.853,99 obtidos deve-se extrair os valores da angioplastia, do cateterismo e do medicamento antiagregante, de forma que o valor máximo a pagar pelo stent farmacológico considerando os parâmetros adotados e resultados da análise de sensibilidade obtidos no modelo seria de até R\$2.534,67.

Deliberação final: Na 25ª Reunião da CONITEC, realizada nos dias 07 e 08/05/2014, os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do stent farmacológico coronariano em pacientes diabéticos e pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de ressarcimento da tabela de procedimento do SUS para o stent convencional, que é atualmente de R\$ 2.034,50 (dois mil e trinta e quatro reais e cinquenta centavos).

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença Arterial Coronariana (DAC) é em 90% dos casos, resultante da oclusão ou do estreitamento das artérias coronarianas por aterosclerose, um fenômeno que afeta o revestimento endotelial das artérias médias e grandes (NEYT, 2007). São fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de DAC: idade, sexo, tabagismo, aumento dos níveis séricos de colesterol, em especial a fração de lipoproteínas de baixa-densidade (colesterol LDL) e triglicérides, diminuição dos níveis séricos de lipoproteínas de alta-densidade (colesterol HDL), diabetes mellitus e hipertensão arterial (BRAUNWALD et al., 2002; CÉSAR et al., 2004).

A DAC pode se manifestar clinicamente de diversas formas, sendo que em alguns casos a doença pode evoluir como um processo assintomático e insidioso durante anos e, até mesmo décadas. Porém pode acarretar, em curto prazo, complicações graves ou mesmo fatais. As Síndromes Coronarianas Agudas (SCA) compreendem uma variedade de estados isquêmicos que englobam a angina instável e o infarto agudo do miocárdio (IAM) sem elevação do segmento ST e com elevação do segmento ST (HARDMAN, 2006; LÚCIO, 2005).

Na DAC crônica, a angina do peito é a principal forma de apresentação, mas também pode se manifestar com ausência de angina, por isquemia silenciosa e cardiomiopatia isquêmica (HARDMAN, 2006; LÚCIO, 2005).

A DAC é a causa mais comum de óbitos na maior parte dos países da Europa e América do Norte, ocupando a segunda posição no Brasil, onde é suplantada apenas pelas doenças cerebrovasculares (ARONOW, 2010). As doenças cardiovasculares representam um grande impacto em termos de mortalidade e morbidade para a sociedade brasileira e representam as principais causas de morte no Brasil, tendo sido responsáveis por 28% dos óbitos no período de 1996 a 2011. O IAM foi a principal causa de morte por doença cardíaca, tendo apresentado aumento de 48% no período de 1996 a 2011 (DATASUS, 2013).

Entre os anos 2000 e 2005, foram reportados ao registro da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista, 154.406 procedimentos de angioplastia percutânea para tratamento de DAC. Os stents farmacológicos foram utilizados em 10.426 intervenções coronarianas percutâneas (ICP), representando cerca de 7% do total de próteses implantadas nesse período (CARDOSO et al., 2007). Segundo o DATASUS (2013), no período de 2008 a 2012 foram realizadas 543.937 angioplastias, sendo a angioplastia com implante de stents a mais comum no país.

Aproximadamente dois milhões de casos de doença cardiovascular grave foram relatados em 2004 no Brasil, representando 5,2% da população acima de 35 anos de idade. O custo anual foi de, pelo menos, R\$30,8 bilhões, sendo 36,4% destes associados a custos médicos diretos (TEICH & ARAUJO, 2011).

2.2. Tratamento recomendado

Um guia elaborado no sistema de saúde britânico pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicado em 2003 e atualizado em 2008 descreve que para intervenção coronariana percutânea (ICP) é recomendado o uso de stent farmacológico nos casos em que a artéria alvo tenha menos de três mm de calibre (diâmetro interno) ou a lesão seja maior do que 15 mm, e a diferença de preço entre o stent farmacológico e o stent convencional seja menor que £300 (NICE 2003; NICE, 2008).

A Agência Canadense, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicou duas diretrizes sobre o uso de stents farmacológicos para DAC. Para pacientes com síndrome coronariana aguda, a escolha do uso de stents farmacológicos para pacientes com IAM com e sem elevação do segmento ST ou com angina instável deve considerar os riscos e benefícios individuais do paciente e deve ser feita a critério médico. Para estes pacientes, stents farmacológicos foram associados a uma redução significativa nas taxas de reintervenção e infarto do miocárdio recorrente, sem aumento do risco de mortalidade ou trombose de intra-stent após um ano de seguimento. Porém em longo prazo (além de dois anos), stents farmacológicos foram associados a um risco aumentado de trombose intra-stent em comparação com os stents convencionais (CADTH, 2012a). Em adultos com diabetes e DAC, os resultados de estudos randomizados e não randomizados mostraram que a eficácia clínica é melhor para Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CRVM), seguida de ICP com implante de stent farmacológico e então de ICP com stent convencional. Com relação à segurança, os riscos de morte e infarto do miocárdio foram semelhantes entre os stents em até dois anos e meio de seguimento e em favor do stent farmacológico em tempos mais longos de seguimento (CADTH, 2012b).

A Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (LIMA, 2006) avaliou estudos clínicos comentados e critérios adotados por vários outros países, com sistematizada experiência na avaliação e incorporação de novas tecnologias em saúde. Suas recomendações para uso dos stents farmacológicos foram estratificadas em:

I. Indicações baseadas em evidências, consenso ou em opiniões de especialistas: pacientes com indicação clínica de revascularização da artéria coronária nativa com: a. Estenose da artéria descendente anterior com diâmetro de referência $\leq 3,5$ mm; b. Estenose em vaso de diâmetro $\geq 2,5$ e

≤2,75 mm; c. Estenose longa (≥15 mm e ≤30 mm) em vaso com diâmetro ≤3,5 mm; d. Estenose em vaso derradeiro; e. Reestenose intra-stent; f. Diabéticos com estenoses passíveis para a ICP.

II. Indicações aceitáveis com base no julgamento médico de situações clínicas especiais, para as quais ainda não existem evidências robustas nem consenso: a. Estenose do tronco da artéria coronária esquerda não protegido por cirurgia de revascularização prévia; b. Estenose com trombo visível pela angiografia; c. ICP nas primeiras 24 horas do infarto agudo do miocárdio; d. Estenose localizada em enxertos de veia safena.

III. Contraindicações: a. Estenose calcificada não dilatável; b. Gestantes e mulheres em idade fértil com intenção de engravidar nos primeiros seis meses após ICP; c. Incapacidade intelectual ou social de compreender a importância do uso da farmacologia antiplaquetária por seis meses, ou impossibilidade de obter estes medicamentos.

Deve-se salientar que está prevista a indicação de stent convencional ou farmacológico em paciente com mais de uma estenose a ser tratada, cujas características sejam distintas.

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS, publicado em 2009, avaliou o uso de stents farmacológicos vs. stents convencionais no tratamento da DAC por meio de metanálises, estudos de registros e estudos de custo-efetividade. As metanálises e estudos de registros mostraram que pacientes que utilizaram stents farmacológicos apresentaram maior risco de trombose e menor taxa de reintervenção, e em geral, não houve diferença significativa na mortalidade e ocorrência de IAM entre pacientes que receberam stents farmacológicos ou convencionais. Com relação a custo-efetividade, a maioria dos estudos mostrou que o uso dos stents farmacológicos não era custo-efetivo, porém esta relação poderia ser alterada para subgrupos de pacientes de alto risco.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Dispositivo intra-coronariano (*stent*)

Princípio Ativo, nome comercial e fabricantes:

O **Quadro 1** apresenta *stents* farmacológicos registrados no Brasil e seus respectivos nomes comerciais.

Quadro 1. Principais *stents* farmacológicos registrados no Brasil (ANVISA)

Fármaco	Stents	Fabricante	Distribuidor
Paclitaxel	Taxus® Liberté	Boston Scientific (Irlanda/EUA)	Boston Scientific do Brasil
	Axxion®	Occam International (Holanda)	Medstar
Tacrolimo	Janus®	CID S.r.l. (Itália)	VR Medical
Sirolimo	Cypher®	Cordis (Holanda/Irlanda)	Johnson&Johnson do Brasil
	Pronova®	Vascular concepts (Índia)	Artmedica
	Inspiron®	Scitech (Brasil)	Vários
	Biomine®	Meril Life Sciences (Índia)	VR Medical
Everolimo	Xience®	Abbott Vascular (EUA)	Abbott Laboratórios do Brasil
	Promus®	Boston Scientific (Irlanda/EUA)	Boston Scientific do Brasil
Zotarolimo	Endeavor®	MedtronicIreland (Irlanda)	Medtronic Comercial
Biolimo	Norobi®	Medtronic Comercial (Bélgica)	Terumo Medical
	Biomatrix®	BiosensorsEurope (Suíça)	VR Medical

Fonte: ANVISA. Consulta a Bancos de Dados - Produtos para Saúde. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/correlato/correlato.htm>. Acessado em 05/08/2013.

Recentemente a *Food and Drug Administration* (EUA) aprovou o início de um ensaio clínico de um *stents* eluidor de novolimo, um macrolídeo também derivado de sirolimo.

Indicação proposta pelo demandante:

Utilização do dispositivo *stent* farmacológico na intervenção coronária percutânea por meio da realização de angioplastia coronária – método não cirúrgico – para a desobstrução das artérias coronárias na presença de estenoses significativas.

Posologia e Forma de Administração:

Os *stents* farmacológicos utilizam sua plataforma para carrear o princípio bioativo. Este método permite que a substância aja diretamente sobre a lesão, por meio de liberação controlada em altas concentrações locais e baixas concentrações sistêmicas, o que eleva a ação sobre o vaso-alvo e minimiza os riscos de efeitos colaterais sistêmicos.

Estes dispositivos são formados por três componentes: uma plataforma de stent convencional; um revestimento polimérico e um agente farmacológico, como por exemplo, uma substância antiproliferativa (STEFANINI & HOLMES JUNIOR; 2013).

As plataformas disponíveis são feitas de aço inoxidável ou de ligas metálicas. O revestimento polimérico é normalmente aplicado à plataforma e serve como carreador da droga e permite sua liberação controlada. Os agentes antiproliferativos utilizados nos stents farmacológicos são moléculas altamente lipofílicas que são distribuídas na parede da artéria e exercem efeito imunossupressor ou efeito antiproliferativo sobre as células da musculatura lisa da artéria (STEFANINI e HOLMES JUNIOR; 2013).

O paclitaxel é um pó branco, isolado a partir de um espectro de híbridos de espécies de *Taxus* (espécie de arbusto conhecido como “teixo”) que inibe a proliferação, função celular inflamatória, migração e secreção, que são os componentes mais importantes da reestenose. Dentre os imunossupressores, são utilizados em revestimento de stents o sirolimo, o everolimo, o zotarolimo e o biolimo. O sirolimo é um peptídeo isolado de *Streptomyces hygroscopicus*. Trata-se de um antibiótico macrolídeo, que demonstra ação antifúngica, anti-inflamatória, antitumoral e também possui propriedades imunossupressoras. O everolimo é um macrolídeo sintetizado a partir do sirolimo. O zotarolimo e biolimo também são sintetizados a partir do sirolimo.

O comprimento do stent define o maior tamanho da lesão que pode ser corrigida, uma vez que o comprimento da lesão não deve exceder o tamanho do stent. O Quadro 2 contém informações disponibilizadas nas instruções de uso dos principais stents comercializados no país.

Quadro 2. Medidas das lesões a serem corrigidas pela colocação de *stents* por marca (ANVISA) segundo recomendação dos respectivos fabricantes.

Stents	Medidas das lesões	
	Comprimento	Diâmetro
Taxus®	8 a 38 mm	2,25 a 5,00 mm
Cypher®	≤30 mm	2,25 a 3,50 mm
Pronova®	13 a 38 mm	2,25 a 4,0 mm
Biomime®	36 mm	2,5 a 4,5 mm
Xience®	32 mm	2,25 a 4,25 mm
Endeavor®	<34 mm	2,25 a 4,0 mm
Nobori®	5 a 25 mm	2,5 a 3,5 mm
Biomatrix®	<28 mm	2,5 mm a 4,0 mm

Os *stents* para os quais as “instruções de uso” não estão disponíveis no portal da ANVISA não constam nesse quadro.

Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*
Stent farmacológico	R\$4.000,00

*Preço apresentado pelo demandante.

Contraindicações:

Dentre as contraindicações para o implante de stent farmacológico são comuns: a hipersensibilidade ao fármaco, ao polímero e aos componentes da plataforma; hipersensibilidade ao contraste que não possa ser controlada por profilaxia; a impossibilidade de o paciente receber terapia anticoagulante ou antiplaquetária.

Além dessas, constituem contra indicações ao implante de stent: lesões que possam impedir o desdobramento apropriado do dispositivo; uso em enxertos de veia safena; pacientes com contra indicação a CRVM; a presença de trombose; presença de doença da artéria coronária principal esquerda não protegida; mulheres grávidas ou com possibilidade de engravidar; lesões em bifurcações; o uso em pacientes com histórico recente de IAM e uso em pacientes transplantados.

Apenas as instruções de uso de Taxus® e Promus® relatam o uso em pacientes diabéticos como indicação para a colocação do stents.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do stent farmacológico, para pacientes adultos com DAC elegíveis para Intervenção coronariana percutânea, visando avaliar a sua incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

4.1. Evidência científica

A análise da evidência científica será feita com base na pergunta estruturada para a elaboração do documento, feita pelo demandante. Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos nesta pergunta, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea
Intervenção (tecnologia)	Stent farmacológico
Comparação	Stent convencional
Desfechos (Outcomes)	Mortalidade total, mortalidade por doença cardiovascular, IAM, taxa de reintervenção (taxas de revascularização da lesão alvo (TLR) e do vaso alvo (TVR)), trombose intra-stent, e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): óbito cardíaco, infarto do miocárdio relacionado ao vaso tratado ou nova revascularização do vaso-alvo (NRV), trombose intra-stent.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), Revisões sistemáticas com metanálise

Pergunta: Os stents farmacológicos são mais eficazes, efetivos e custo-efetivos que os stents convencionais no tratamento da Doença Arterial Coronariana em pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea?

4.2. Evidência Clínica

Resultados da busca na literatura do demandante e evidência científica apresentada:

O demandante realizou uma busca na literatura até fevereiro de 2012 sendo encontrado um total de 4.988 estudos. A partir do processo de seleção das referências detectadas, foram localizadas sete revisões sistemáticas e 42 ensaios clínicos randomizados e controlados elegíveis. Contudo, desses 42 ensaios clínicos randomizados e controlados, somente 24 atenderam aos critérios estabelecidos no PICO (stent farmacológico vs. convencional). Na tabela 2, o demandante descreveu que todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados e apresentou as possíveis limitações metodológicas para cada estudo.

Tabela 2 – Reprodução de fragmento da tabela “Características dos ensaios clínicos comparativos utilizando o método randômico entre os stents farmacológicos e não farmacológicos” apresentada pelo demandante

Nr	Estudo	N	Tipo de paciente	Comparação	Qualidade metodológica
1	Taxus I	61	Idade (66a), 10% feminino, AE,AI, IS, 18% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar
2	Taxus II	536	Idade (62a), 10% feminino, AE,AI, IS, 15% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Avaliação cega dos desfechos
3	Taxus IV	1.314	Idade (63a), AE,AI, IS, 32% com DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar
4	Taxus V	1.172	Idade (63a), 10% feminino, AE,AI, IS, 32% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar
5	Taxus VI	446	Idade (62a), 10% feminino, AE,AI, IS, 20% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos

6	Passion	619	Idade (61a), IAM, 11% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar
7	Haamu-Stents	164	Idade (63a), IAM, 15% DM	Paclitaxel vs. não farmacológico	Intenção de tratar
8	Ravel	238	Idade (62a), 37% feminino, AE, AI, IS, 19% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
9	Sirius	1.058	Idade (62a), 28% feminino, AE, AI, 26% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
10	E-SIRIUS	352	Idade (62a), 29% feminino, AE, AI, IS, 20% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
11	C-SIRIUS	100	Idade (60a), 31% feminino, AE, AI, IS, 24% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
12	SES-SMART	100	Idade (64a), 28% feminino, AE, AI, IS, 25% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
13	DIABETES	160	Idade (67a), 100% DM com evidencia de isquemia	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
14	Pache et al	500	Idade (67a), DAC sintomática, 31% com DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
15	PRISION II	200	Idade (60a), 20% feminino, DAC, 13% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
16	SCANDSTENTS	322	Idade (63a), 2% feminino, AE, AI ou IAM recente, 18% com DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
17	TYPHOON	715	Idade (59a), IAM, 22% feminino, 16% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
18	SESAMI	320	Idade (62a), IAM, 20% feminino, 21% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos
19	DECODE	83	Idade (60a), AE, AI, 33% feminino, 100% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Alocação sigilosa
20	SCORPIUS	200	Idade (60a), AE, AI, 66% feminino, 100% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Alocação sigilosa
21	RRISC	75	Idade (60a), AE, AI, CABG prévio, 15% feminino, 15% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Alocação sigilosa Intenção de tratar
22	MISSION	308	Não disponível	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar
23	Ortolani et al	104	Idade (66a), DAC, 24% feminino, 16% DM	Sirolimus vs. não farmacológico	Intenção de tratar
24	BASKET	826	Idade (64a), AE, AI, IAM prévio 21% feminino, 19% com DM	Sirolimus vs. Paclitaxel vs. Não farmacológico	Alocação sigilosa Avaliação cega dos desfechos Intenção de tratar

DAC: Doença Arterial Coronariana; DM: *Diabetes Mellitus*; IAM: Infarto Agudo do miocárdio

Resultados apresentados pelo demandante

A Figura 1 apresenta os resultados da metanálise realizada com 17.393 pacientes submetidos ao implante de stent farmacológico (sirolimo e paclitaxel) comparado ao stents convencional.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência dos desfechos mortalidade e IAM, isolado ou em combinação, cumulativos, em quatro anos de seguimento clínico.

Foi observada redução significativa na necessidade da reintervenção (revascularização da lesão-alvo) de 70% para stent eluidor de sirolimo [6,8% vs. 19,0%; RR (IC 95%) 0,30 (0,24-0,37)] e 58% para stent eluidor de paclitaxel [9,0% vs. 19,0%; RR (IC 95%) 0,42 (0,33-0,53)].

As taxas de trombose foram similares entre os que receberam stent eluidor de sirolimo comparado ao convencional [1,4% vs. 1,2%; RR (IC 95%) 1,00 (0,68-1,63)], ou eluidor de paclitaxel [1,7% vs. 1,2%; RR (IC 95%) 1,38 (0,96-2,24)].

Stent farmacológico (sirolimus) versus não farmacológico				
Desfecho	Sirolimus n/N (%)	Não farmacológico n/N (%)	RR 1 (IC 95%)	RR 2 (IC 95%)
Morte ou IAM	514 / 6.771 (7,6%)	454 / 4.291 (10,6%)	0,92 (0,77 a 1,08)	0,98 (0,82 a 1,16)
Mortalidade	273 / 6.771 (4,0%)	232 / 4.291 (5,4%)	1,00 (0,82 a 1,25)	1,12 (0,88 a 1,44)
Mortalidade CV	163 / 6.601 (2,5%)	130 / 4.763 (2,7%)	1,02 (0,80 a 1,31)	1,21 (0,86 a 1,69)
IAM não-fatal	275 / 6.771 (4,1%)	256 / 4.891 (5,2%)	0,81 (0,66 a 0,97)	0,86 (0,67 a 1,09)
Nova revascularização da lesão-alvo	454 / 6.621 (6,8%)	905/4763 (19,0%)	0,30 (0,24 a 0,37)	0,40 (0,32 a 0,51)
Trombose	N=4.643 (%)	N=4003 (%)		
0-4 anos	66 (1,4%)	50 (1,2%)	1,00 (0,68 a 1,63)	1,29 (0,80 a 2,07)
Até 30 dias	36 (0,8%)	28 (0,7%)	1,02 (0,46 a 2,67)	-
>30 dias a 4 anos	30 (0,6%)	22 (0,5%)	1,14 (0,62 a 2,26)	-
Stent farmacológico (paclitaxel) versus não farmacológico				
Desfecho	Paclitaxel n/N	Não farmacológico n/N	RR 1 (IC 95%)	RR 2 (IC 95%)
Morte ou IAM	556 / 6.331 (8,8%)	454 / 4.291 (10,6%)	1,00 (0,84 a 1,23)	1,01 (0,85 a 1,20)
Mortalidade	263 / 6.331 (4,1%)	232 / 4.291 (5,4%)	1,03 (0,84 a 1,22)	0,91 (0,72 a 1,17)
Mortalidade CV	154 / 6.300 (2,4%)	130 / 4.763 (2,7%)	1,05 (0,80 a 1,36)	0,90 (0,65 a 1,26)
IAM não-fatal	319 / 6.300 (5,1%)	256 / 4.891 (5,2%)	1,00 (0,81 a 1,23)	1,06 (0,83 a 1,34)
Nova Revascularização da Lesão-Alvo	567 / 6.328 (9,0%)	905 / 4.763 (19,0%)	0,42 (0,33 a 0,53)	0,58 (0,46 a 0,72)
Trombose	N= 4327 (%)	N= 4003 (%)		
0-4 anos	72 (1,7%)	50 (1,2%)	1,38 (0,96 a 2,24)	1,20 (0,68 a 2,11)
Até 30 dias	30 (0,7%)	28 (0,7%)	0,95 (0,38 a 2,53)	
> 30 dias a 4 anos	42 (1,0%)	22 (0,5%)	2,11 (1,19 a 4,23)	

Legendas: n= número de eventos; N= número total de pacientes; RR 1= risco relativo obtido por meio de meta-análise com comparações diretas + indiretas; RR 2 = risco relativo obtido por meio de meta-análise com comparações diretas; IAM= infarto agudo do miocárdio; CV= cardiovascular

Figura 1 – Reprodução da “Tabela 4 - Análise comparativa da ocorrência de eventos adversos entre os pacientes submetidos ao implante de *stents* farmacológicos (eluição de sirolimus (*SIC*) ou paclitaxel) e não farmacológicos cumulativa (4 anos)”, apresentada pelo demandante.

Stent farmacológico (sirolimus) versus não farmacológico (diabéticos)			
Desfecho	Sirolimus n/N (%)	Não-Farmacológico n/N (%)	RR (IC 95%)
Morte ou IAM	129 / 1.122 (11,5%)	120 / 939 (12,8%)	0,88 (0,57 a 1,27)
Mortalidade	78 / 1.078 (7,2%)	69 / 904 (7,6%)	0,88 (0,55 a 1,30)
Mortalidade CV	45 / 962 (4,7%)	50 / 900 (5,6%)	0,80 (0,42 a 1,57)
IAM	54 / 1.054 (5,1%)	64 / 867 (7,4%)	0,68 (0,43 a 1,12)
Nova revascularização da lesão-alvo	97 / 1.122 (8,6%)	209 / 935 (22,3%)	0,29 (0,19 a 0,45)
Trombose	n=753 (%)	n=557 (%)	
0-4 anos	9 (1,2%)	13 (2,3%)	0,33 (0,09 a 1,09)
Até 30 dias	6 (0,8%)	11 (2,0%)	0,25 (0,04 a 1,11)
>30 dias há 4 anos	3 (0,4%)	2 (0,3%)	0,72 (0,04 a 10,8)
Stent farmacológico (paclitaxel) versus não farmacológico (Diabéticos)			
Desfecho	Paclitaxel n/N	Não-farmacológico n/N	RR (IC 95%)
Morte ou IAM	152 / 1.162 (13,1%)	120 / 939 (12,8%)	0,91 (0,70 a 1,31)
Mortalidade	89/1036 (8,6%)	69/904 (7,6%)	0,91 (0,60 a 1,38)
Mortalidade CV	50 / 1.160 (4,3%)	50 / 900 (5,6%)	0,94 (0,52 a 1,87)
IAM	74 / 1.178 (6,3%)	64 / 867 (7,4%)	0,85 (0,54 a 1,43)
Nova Revascularização da Lesão-Alvo	126 / 1.171 (10,8%)	209 / 935 (22,3%)	0,38 (0,26 a 0,56)
Trombose*	N=874 (%)	n=557 (%)	
0-4 anos	17 (1,9%)	13 (2,3%)	0,82 (0,23 a 3,09)
Até 30 dias	9 (1,0%)	11 (2,0%)	0,39 (0,05 a 2,36)
>30 dias há 4 anos	8 (0,9%)	2 (0,3%)	3,54 (0,23 a 7,86)

Legendas: n= número de eventos; N= número total de pacientes; RR 1= risco relativo obtido por meio de meta-análise com comparações diretas + indiretas; RR 2= risco relativo obtido por meio de meta-análise com comparações diretas; IAM= infarto agudo do miocárdio; CV= cardiovascular

Figura 2 – Reprodução da “Tabela 5 - Análise comparativa da ocorrência de eventos adversos entre os pacientes submetidos ao implante de *stents* farmacológicos (sirolimus (SIC) ou paclitaxel) e não farmacológicos cumulativa (4 anos) em pacientes diabéticos”, apresentada pelo demandante.

A Figura 2 demonstra a metanálise realizada entre 3.223 pacientes diabéticos submetidos ao implante de *stents* farmacológicos (sirolimo e paclitaxel) comparado ao *stent* não farmacológico. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência dos desfechos mortalidade e IAM, isolado ou em combinação cumulativos, em quatros anos de seguimento clínico. Observa-se redução de 71% na necessidade da reintervenção (lesão-alvo) com o *stent* eluidor de sirolimus [8,6% vs. 22,3%; RR (IC 95%) 0,29 (0,19-0,45)] e de 62% com o *stent* eluidor de paclitaxel [10,8% vs. 22,3%; RR (IC 95%) 0,38 (0,26-0,56)]. As taxas de trombose intra-*stent* foram similares entre os pacientes que receberam *stent* eluidor de sirolimo comparado ao *stent* convencional [1,2% vs. 2,3%; RR (IC 95%) 0,33 (0,09-1,09)], e entre pacientes que receberam *stent* eluidor de paclitaxel comparado ao *stent* convencional [1,9% vs. 2,3%; RR (IC 95%) 0,82 (0,23-3,09)].

A Figura 3 demonstra a análise comparativa entre 1.230 pacientes com reestenose coronária intra-stent submetidos a novo implante de stent farmacológico ou convencional. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência dos desfechos mortalidade e infarto agudo do miocárdio isolado ou em combinação (stents farmacológico vs. convencionais), cumulativos, em quatros anos de seguimento clínico. Observa-se redução de 65% na necessidade reintervenção naqueles pacientes que receberam stent farmacológico em comparação com pacientes que receberam stent convencional [9,4% vs. 21,2%; RR (IC 95%) 0,35 (0,25-0,49)]. As taxas de trombose foram similares na comparação entre os dois grupos [0,8% vs. 1,2%; RR (IC 95%) 0,85 (0,28-2,64)].

Desfecho	Farmacológico n/N (%)	Não farmacológico n/N (%)	RR (IC 95%)
Morte ou IAM	22 / 730 (3,0%)	16 / 500 (3,2%)	1,04 (0,54 a 2,03)
Nova Revascularização da Lesão-Alvo	69 / 730 (9,4%)	106 / 500 (21,2%)	0,35 (0,25 a 0,49)
Trombose	6 / 730 (0,8%)	6 / 500 (1,2%)	0,85 (0,28 a 2,64)

Legendas: n= número de eventos; N= número total de pacientes; RR= risco relativo obtido por meio de meta-análise com comparações diretas

Figura 3 – Reprodução da “Tabela 6 - Análise comparativa da ocorrência de desfechos clínicos adversos entre os pacientes submetidos ao implante de *stents* farmacológicos e não farmacológicos cumulativa (4 anos) em portadores de estenoses coronárias reestenóticas”, apresentada pelo demandante

Limitações da revisão sistemática

A revisão sistemática apresenta diversos problemas metodológicos. Primeiro, os autores se propuseram a incluir ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados, que comparassem qualquer tipo de stent farmacológicos ao stent convencional. Foram incluídos artigos que deveriam ter sido excluídos, como estudos de comparação entre stents farmacológicos. Não foi descrita a estratégia de busca nem apresentado um diagrama que explicitasse o número de estudos capturados, incluídos e excluídos, assim como as razões para exclusão dos estudos. Também não fica claro como os artigos foram selecionados, não havendo descrição dos critérios de inclusão.

Com relação à busca, essa deveria ter sido mais ampla, podendo incluir também a base de dados EMBASE, que é disponibilizada no portal de evidências do Ministério da Saúde e captura mais artigos que MEDLINE. Também poderiam ter sido utilizadas bases específicas de cardiologia. A busca está desatualizada, o período de busca descrito foi até 2012, mas todos os estudos incluídos são anteriores a 2007. O demandante declara ter consultado o “ClinicalTrials.gov” para busca de estudos

não publicados, mas não apresenta nenhuma informação nos resultados sobre a obtenção de informações desses estudos.

A avaliação da qualidade metodológica é outro ponto que apresenta muitos problemas. Na qualidade metodológica, o demandante utiliza a avaliação do risco de viés proposta pelo Handbook da Colaboração Cochrane, contudo faltou descrever todos os domínios avaliados e apresentá-los utilizando os termos corretos (baixo risco, risco incerto ou alto risco de viés). A geração de sequência de alocação, que é um domínio importante na análise do risco de viés, sequer foi citada. Não foram fornecidos pelo demandante, mas é de praxe apresentar os resultados do risco de viés por meio de gráficos a fim de facilitar a visualização do risco de viés do conjunto de estudos selecionados na revisão.

Na seção análise estatística o documento relata que para as metanálises utilizou o modelo de efeitos aleatórios, mas não ficou claro se o demandante realizou a metanálise, ou se descreveu os resultados de uma revisão sistemática com metanálise publicada no The Lancet, que coincidentemente incorporou todos os artigos selecionados pelo demandante (STETTLER et al, 2007). A forma de apresentação da tabela, inclusive, é igual à do artigo de Stettler et al. (2007). O demandante relatou que foram consideradas somente comparações diretas, o que seria coerente com a proposta inicial do trabalho de realizar uma revisão sistemática comparando stents farmacológicos com stents convencionais. Porém, na tabela 4 (reproduzida na Figura 1), os autores relatam o resultado de metanálise com comparações diretas e indiretas (RR 1= risco relativo obtido por meio de metanálise com comparações diretas + indiretas; RR 2 = risco relativo obtido por meio de metanálise com comparações diretas).

Na seção resultados da busca da literatura, o demandante relata que foram selecionados 42 ensaios clínicos e sete revisões sistemáticas. Os ensaios clínicos são os mesmos da metanálise realizada por Stettler et al. (2007). E as revisões sistemáticas incluídas também utilizam os mesmos 42 estudos. Com isso, todos os estudos primários estão contidos nas revisões selecionadas. Outra questão é que dos 42 estudos incluídos, 16 compararam stents farmacológicos entre si. Esses estudos não deveriam ser considerados, pois preenchem um critério de exclusão. O demandante declarou ter realizado uma atualização de busca até período de fevereiro de 2012. Além de esse período ter sido o mesmo do declarado na estratégia inicial de busca, não foi incorporado nenhum estudo mais atual que comparassem stent farmacológico ao stent convencional.

Resultados da busca na literatura e evidência científica:

A fim de verificar a existência de outros que deveriam estar incluídos além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, foi realizada busca na literatura, nas bases de dados

Pubmed e EMBASE, por Revisões Sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), para avaliar a eficácia e segurança dos stents farmacológicos comparados aos stents convencionais.

Na busca suplementar quatorze revisões sistemáticas foram incluídas, das quais quatro (KASTRATI et al., 2007; PAN et al., 2009; DE LUCA et al., 2009, PISCIONE et al., 2009) avaliaram exclusivamente stent eluidor de sirolimo vs. stents convencional e uma avaliou exclusivamente stent eluidor de paclitaxel vs. stents convencional (PAN et al., 2010).

Desfechos das revisões sistemáticas

Mortalidade

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam stents farmacológicos ou stent convencional nos dez estudos que avaliaram a mortalidade em qualquer que fosse o tempo de seguimento - que variou entre seis meses e cinco anos (Quadro 1).

Kastrati et al. (2007) avaliaram o desfecho composto IAM ou mortalidade. Também para esta avaliação não houve diferença entre os grupos que utilizaram stent eluidor de sirolimo ou stent convencional ($p=0,76$).

Quadro 1 – Resultados de mortalidade dos estudos incluídos.

ESTUDO	RESULTADO Medida de associação (Intervalo de confiança 95%) * Resultado estatisticamente significativo
Babapulle et al., 2004 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte OR 1,15 (0,45; 3,06) OR 0,66 (0,00; 8,32)
Indolfi et al., 2005 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte RR 1,29 (0,52; 3,18) RR 0,89 (0,28; 2,80)
Nordmann et al., 2006 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte 1 ano OR 0,86 (0,49; 1,51) $I^2=0$ 2 anos OR 1,35 (0,76; 2,41) $I^2=0$ 3 anos OR 1,48 (0,91; 2,42) $I^2=0$ 4 anos OR 1,46 (0,92; 2,31) $I^2=0$ 1 ano OR 0,98 (0,64; 1,48) $I^2=0$ 2 anos OR 0,97 (0,60; 1,57) $I^2=0$ 3 anos OR 1,10 (0,71; 1,69) $I^2=0$
Kastrati et al., 2007 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	Morte HR 1,03 (0,80; 1,30) $I^2 = 0\%$ Morte ou IAM HR 0,97 (0,81; 1,16) $I^2 = 0\%$
De Luca et al., 2009 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	Morte Até 1 ano OR 0,69 (0,46; 1,04) 2-3 anos OR 0,65 (0,35; 1,20)
Piscione et al., 2009 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	Morte cardíaca OR 0,84 (0,52; 1,35) $I^2 = 0\%$
Pan et al., 2009 <i>stent convencional vs. stent eluidor de sirolimo</i>	Morte OR 1,39 (0,84; 2,30) $I^2 = 0\%$

Pan et al., 2010 <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte OR 0,88 (0,63; 1,21) $I^2 = 0\%$
Suh et al., 2011 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte RR 0,74 (0,51; 1,06) RR 0,90 (0,67; 1,22)
Greenhalgh et al., 2011 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	Morte 9 meses OR 0,80 (0,48; 1,35) 12 meses OR 1,02 (0,69; 1,50) 2 anos OR 1,11 (0,67; 1,85) 3 anos OR 1,09 (0,71; 1,69) 4 anos OR 1,46 (0,91; 2,34) 5 anos OR 1,13 (0,76; 1,67) 6 meses OR 0,68 (0,41; 1,12) 12 meses OR 0,85 (0,55; 1,32) 2 anos OR 0,88 (0,62; 1,27) 3 anos OR 1,04 (0,57; 1,89) 4 anos OR 1,46 (0,91; 2,34) 5 anos OR 0,88 (0,29; 2,65)

HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; I^2 : Heterogeneidade Estatística.

Infarto agudo do miocárdio

De uma forma geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam stents farmacológicos e stent convencional em dez estudos que avaliaram a incidência de IAM em até cinco anos de acompanhamento.

Quadro 2 - Resultados de infarto agudo do miocárdio dos estudos incluídos.

ESTUDO	RESULTADO Medida de associação (Intervalo de confiança 95%) * Resultado estatisticamente significativo
Babapulle et al., 2004 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	OR 1,10 (0,63; 1,86) OR 0,93 (0,26; 1,87)
Indolfi et al., 2005 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	RR 0,79 (0,40; 1,53) RR 0,75 (0,48; 1,17)
Nordmann et al., 2006 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	1 ano OR 0,79 (0,35; 1,79) $I^2=0$ 2 ano OR 0,73 (0,44; 1,23) $I^2=0$ 3 ano OR 1,11 (0,57; 2,15) $I^2=0$ 4 ano OR 1,24 (0,64; 2,40) $I^2=28$ 1 ano OR 0,89 (0,52; 1,53) $I^2=0$ 2 ano OR 0,80 (0,42; 1,54) $I^2=0$ 3 ano OR 0,89 (0,45; 1,76) $I^2=0$
De Luca et al., 2009 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	Até 1 ano OR 0,68 (0,46; 1,02) 2-3 anos (4 ECR) OR 0,91 (0,51; 1,65)
Piscione et al., 2009 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	OR 0,71 (0,45; 1,11) $I^2 = 0\%$
Pan et al., 2009 <i>stents convencional vs. stent eluidor de sirolimo</i>	OR 1,45 (0,87; 2,41) $I^2 = 0\%$
Pan et al., 2010 <i>stents eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	OR 0,80 (0,56; 1,13) $I^2 = 0\%$
Suh et al., 2011 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i> <i>stent eluidor de paclitaxel vs. stent convencional</i>	RR 0,73 (0,52; 1,02) RR 0,83 (0,59; 1,16)
Greenhalgh et al., 2011 <i>stent eluidor de sirolimo vs. stent convencional</i>	9 meses - OR 0,72 (0,49; 1,06)

<i>stent</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional	12 meses - OR 0,78 (0,57; 1,08)
	2 anos - OR 0,90 (0,60; 1,34)
	3 anos - OR 0,56 (0,30; 1,03)
	4 anos - OR 0,95 (0,56; 1,61)
	5 anos - OR 1,01 (0,65; 1,57)
	6 meses - OR 0,93 (0,70; 1,24)
	12 meses - OR 0,76 (0,51; 1,11)
	2 anos - OR 1,07 (0,79; 1,46)
	3 anos - OR 1,02 (0,70; 1,48)
	4 anos - OR 0,94 (0,65; 1,36)
5 anos - OR 1,42 (0,75; 2,69)	

OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; I²: Heterogeneidade Estatística.

Taxa de reintervenção

Em geral, houve benefício do uso de stents farmacológicos em detrimento de stents convencionais. Dez estudos avaliaram esse desfecho, em todos os stents farmacológicos (sirolimo e paclitaxel) apresentaram menor taxa de reintervenção que o *stent* convencional, em qualquer tempo de seguimento.

Quadro 3 - Resultados de reintervenção dos estudos incluídos.

ESTUDO	RESULTADO Medida de associação (Intervalo de confiança 95%) * Resultado estatisticamente significativo
Oliva et al., 2004 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional <i>stent</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional	TLR ou TVR OR 0,21 (0,13; 0,34)* OR 0,43 (0,24; 0,76)*
Babapulle et al., 2004 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	TLR OR 0,15 (0,02; 0,46)*
Indolfi et al., 2005 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional <i>stent</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional	TVR RR 0,23 (0,15; 0,35)* RR 0,39 (0,29; 0,53)*
De Luca et al., 2009 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	TRV Até 1 ano OR 0,32 (0,24; 0,43)* 2-3 anos (4 ECR) OR 0,36 (0,21; 0,60)*
Piscione et al., 2009 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	TRV OR 0,33 (0,24; 0,46)* I ² = 0%
Pan et al., 2009 <i>stent</i> convencional vs. <i>stent</i> eluidor de sirolimo	TLR OR 3,30 (2,37; 4,60)* I ² = 0%
Pan et al., 2010 <i>stent</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional	TLR OR 0,56 (0,44; 0,72)* I ² = 5,5%
Suh et al., 2011 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	TLR RR 0,40 (0,31; 0,52)*
Greenhalgh et al., 2011 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>Stent</i> convencional	TLR/ TRV 6 meses OR 0,18 (0,14; 0,25)/ 0,31 (0,22; 0,42)* 12 meses OR 0,18 (0,14; 0,23)/ 0,34 (0,26; 0,44)* 2 anos OR 0,18 (0,13; 0,25)/ 0,33 (0,25; 0,44)* 3 anos OR 0,18 (0,13; 0,25)/ 0,34 (0,25; 0,46)* 4 anos OR 0,26 (0,18; 0,36)/ 0,26 (0,12; 0,55)* 5 anos OR 0,21 (0,15; 0,29)/ 0,45 (0,34; 0,61)*
Kalesanet et al., 2012 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	TVR 1 ano RR 0,35 (0,25; 0,48) Após 1 ano RR 0,80 (0,45; 1,42)

OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; I²: Heterogeneidade Estatística.

Trombose intra-stents (TS)

Dez estudos avaliaram o risco de trombose entre pacientes que receberam stents farmacológicos comparado a pacientes que receberam stent convencional. Em três estudos (BAVRY et al., 2006; KALESAN et al., 2012, KASTRATI et al., 2007), pacientes que receberam stent convencional tiveram menor risco de trombose do que pacientes que receberam stents farmacológicos.

Em Bavry et al. (2006) pacientes que receberam stent eluidor de paclitaxel apresentaram risco aumentado de trombose tardia após seis meses e um ano de seguimento quando comparado a pacientes que receberam stent convencional. Em Kalesan et al. (2012), o risco de trombose definitiva foi maior em pacientes que utilizaram stent eluidor de paclitaxel após um ano de seguimento comparado a pacientes que receberam stent convencional. Já em Kastrati et al.(2007), embora a metanálise para trombose não tenha revelado diferença entre os grupos, após cinco anos do procedimento pacientes que utilizaram stent eluidor de sirolimo tiveram maior risco de apresentar trombose (p=0,02). Ao considerar o tempo recomendado de terapia antiplaquetária não foi encontrada diferença entre os grupos (p=0,16).

Quadro 4 - Resultados de trombose dos estudos incluídos.

ESTUDO	RESULTADO Medida de associação (Intervalo de confiança 95%) * Resultado estatisticamente significativo
Indolfi et al., 2005 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional Definição de TS: Protocolo dos estudos	RR 0,63 (0,21; 1,94)
Bavry et al., 2005 [Bavry et al., 2006] <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional <i>stents</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional Definição de TS: Conforme definição da ARC	Trombose RR 0,72 (0,35; 1,46) p=0,36 Trombose precoce* (até 30 dias pós ICP) RR 1,16 (0,41; 3,29) p=0,79 Trombose tardia RR 0,77 (0,29; 2,07) p=0,61 Trombose após 6 meses RR 1,99 (0,50; 7,91) p=0,33 Trombose após 1 ano RR 3,99 (0,45; 35,62) p=0,22 Trombose RR 1,45 (0,73; 2,90) p=0,29 Trombose precoce – RR 0,74 (0,31; 1,80) p=0,51 até 30 dias pós evento Trombose tardia RR 3,59 (1,10; 11,72)* p=0,034 Trombose após 6 meses RR 7,07 (1,28; 39,09)* p=0,025 Trombose após 1 ano RR 5,72 (1,08; 32,45)* p=0,049
Kastrati et al., 2007 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional Definição de TS: Protocolo dos estudos	Trombose intra-stent Após 1 ano HR 1,09 (0,64;1,86) Após 5 anos <i>Stents</i> eluidor de sirolimo 0,6% vs. <i>stent convencional</i> 0,05% p=0,02 Ajuste terapia antiplaquetária <i>Stents</i> eluidor de sirolimo 0,8% vs. <i>stent convencional</i> 0,35% p=0,16
De Luca et al., 2009 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional	Trombose intra-stent Até 1 ano OR 0,88 (0,54; 1,43) 2-3 anos OR 1,0 (0,37; 2,71)

Quadro 5 - Resultados de eventos cardiovasculares adversos maiores

ESTUDO	RESULTADO Medida de associação (Intervalo de confiança 95%) * Resultado estatisticamente significativo
Babapulle et al., 2004 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional <i>stent</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional MACE: morte, IAM, revascularização do vaso-alvo ou da lesão-alvo	OR 0,28 (0,17; 0,41)* OR 0,47 (0,25; 0,71)*
Indolfi et al., 2005 <i>stents</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional <i>stents</i> eluidor de paclitaxel vs. <i>stent</i> convencional MACE: morte, IAM, Cirurgia de Revascularização Miocárdica, revascularização do vaso-alvo ou da lesão-alvo	RR 0,33 (0,26; 0,42)* RR 0,52 (0,41; 0,65)*
Kastrati et al., 2007 <i>stent</i> eluidor de sirolimo vs. <i>stent</i> convencional MACE: morte, IAM, reintervenção	HR 0,43 (0,34; 0,54)* I ² = 62%

HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; I²: Heterogeneidade Estatística.

Pacientes diabéticos

Três estudos avaliaram pacientes diabéticos na comparação entre *stent* eluidor de sirolimo e *stent* convencional, seja estudo exclusivo com esses pacientes (WAHA et al. 2011) ou por meio de análise de subgrupo (KASTRATI et al. 2007; GREENHALGH et al. 2011). Os resultados dos desfechos avaliados mostraram o mesmo padrão obtido para pacientes não diabéticos, com menor taxa de reintervenção para pacientes que utilizaram *stent* eluidor de sirolimo comparado a pacientes que utilizaram *stent* convencional, porém sem diferença entre os grupos para os desfechos de morte, morte ou IAM, IAM e trombose intra-*stent*.

Quadro 5 – Resultados dos estudos que avaliaram pacientes diabéticos

ESTUDO	DESFECHO	RESULTADO
Stents eluidor de Sirolimo vs. Stents convencional		
Kastrati et al., 2007	Morte	HR 1,27 (0,83; 1,95) I ² = 7%
Waha et al., 2011	Morte	HR 0,91 (0,59; 1,09) I ² = 0%
	Morte ou IAM	HR 0,77 (0,54; 1,09) I ² = 0%
	TRL	HR 0,27 (0,18; 0,41) I ² = 0%
	Trombose intra- <i>stent</i>	HR 0,50 (0,15; 1,69) I ² = 0%
	MACE	HR 0,48 (0,36; 0,63) I ² = 0%
Greenhalgh et al., 2011	Morte	NS (dados não mostrados)
	IAM	NS (dados não mostrados)
	Trombose intra- <i>stent</i>	NS (dados não mostrados)
	TRL	6 meses OR 0,15 (0,08; 0,30)
		12 meses OR 0,11 (0,05; 0,26)
	TRV	2 anos OR 0,07 (0,02; 0,18) 12 meses OR 0,11 (0,05; 0,55)

OR: Odds Ratio; RR: Risco Relativo; TS: Trombose intra-*stent*; I²: Heterogeneidade Estatística.

4.3. Análise de Custo-efetividade

Análise realizada pelo demandante

- ✓ Na avaliação econômica compara-se o uso do *stent* farmacológico sirolimo com *stent* convencional.
- ✓ Apresenta-se uma análise de custo-efetividade, em um modelo de árvore de decisão, na perspectiva do SUS.
- ✓ Os dados de eficácia foram extraídos do estudo conduzido por Polanczyk *et al.* (2007), no Brasil.
- ✓ Os custos médicos diretos foram extraídos de Polanczyk *et al.* (2007) e Teich & Araújo (2011).
- ✓ O resultado da análise de custo-efetividade do *stent* convencional *versus stent* farmacológico no Sistema Único de Saúde apresentado pelo demandante apresentou custo-efetividade incremental de R\$31.534,52 por reestenose evitada (**Figura 4**).

Estratégia	Efetividade em 1 ano (%)	Diferença efetividade (%)	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
Stent convencional	96,97	5,19	4.085,21	1.637,00	31.534,52
Stent farmacológico	102,16		5.722,21		

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Figura 4 - Reprodução da “Tabela 13 – Resultado da análise de custo-efetividade do *stents* convencional *versus stents* farmacológico no Sistema Único de Saúde”, apresentada pelo demandante.

Limitações da análise econômica

Análise crítica da evidência apresentada pelo demandante revelou falhas metodológicas na seleção das fontes para a estimativa de probabilidades, estimativa dos custos e no desenho da árvore de decisão, as quais não permitem considerar este estudo adequado para subsidiar a tomada de decisão sobre a incorporação dos *stents* farmacológicos no Sistema Único de Saúde, a saber:

Tecnologias: O modelo de decisão utilizou como tecnologia alternativa aos *stents* convencionais apenas o *stent* eluidor de sirolimo, sendo que há vários outros *stents* farmacológicos disponíveis no mercado. Na revisão sistemática apresentada pelo próprio demandante também foi incluído *stent* eluidor de paclitaxel, o qual deveria estar na análise econômica.

Desfechos em saúde: O desfecho considerado para a análise de custo-efetividade foi o de sobrevida livre de reestenose, em horizonte temporal de um ano. Tal desfecho, de natureza intermediária, não é suficiente para demonstrar a superioridade do *stent* farmacológico sobre *stent* convencional. Seria mais adequado considerar também como desfecho a sobrevida, em horizonte temporal mais longo a

exemplo do tempo de seguimento proposto por Polanczyc *et al.* (2007) de 20 anos na avaliação de custo-efetividade. Esse estudo, utilizado como referência para as estimativas dos parâmetros do modelo, não demonstrou diferenças significativas entre *stents* farmacológicos e convencionais em termos de sobrevida.

Busca por evidência e estimativas dos desfechos: O demandante relatou que as estimativas do modelo foram obtidas de Polanczyc *et al.* (2007) e que uma das estimativas, a de Nova Revascularização da Lesão-Alvo, foi proveniente da revisão sistemática com metanálise por ele apresentada. Há, neste caso, algumas inconsistências que devem ser consideradas:

Primeira: O modelo do demandante utilizou todas as variáveis propostas no estudo de Polanczyc *et al.* (2007), entretanto, para algumas variáveis o demandante não utilizou os mesmo valores considerados por esses (Figura 5 e Figura 6). Foram utilizados outros valores sem justificativa ou referência, o que pode comprometer significativamente os resultados da avaliação.

Variáveis	SC	Variação	SR	Variação	Ref.
Mortalidade do procedimento	0,007	0,002-0,02	0,007	0,002-0,02	11,16
Probabilidade de falha em dilatar ou passar a lesão	0,025	0,015-0,05	0,025	0,025	17
Probabilidade de cirurgia de urgência	0,01	0,006-0,014	0,01	0,01	11,16
Probabilidade de trombose subaguda	0,0036	0,05-0,30	0,0036	0,05-0,30	17
Probabilidade de IAM fatal em trombose subaguda	0,087	0,05-0,10	0,087	0,05-0,10	17
Taxa de reestenose angiográfica					
- Lesão nova	0,30	0,10-0,50	0,06*	0,02-0,15	11,18
- Lesão de reestenose (múltiplo)	0,54 (1,85)	(1,5-2,1)	0,06	0,02-0,15	19
Probabilidade de sintomas com reestenose angiográfica (revascularização do vaso-alvo)	0,60	0,10-0,80	0,60	0,10-0,80	11,18
Probabilidade de ICP (em caso de reestenose)	0,88	0,50-1	0,88	0,50-0,74	20,21
Probabilidade de CRM (em caso de reestenose)	0,12	0-1	0,12	0-1	20,21
Sucesso angiográfico	0,97		0,97		16

* Redução relativa de risco de 80% em comparação com taxa de reestenose esperada com stent convencional. SC- stent convencional; SR- stent recoberto; Ref.- referência; IAM- infarto agudo do miocárdio; ICP- intervenção coronariana percutânea; CRM- cirurgia de revascularização do miocárdio.

Figura 5 – Reprodução da Tabela 1 “Estimativas basais de modelo analítico de decisão: fase do procedimento para *stents* convencional e *stents* recoberto por rapamicina” de Polanczyc *et al.* (2007)

Variáveis	Basal	Variação	Ref.
Mortalidade por CRM de emergência	0,05	0,02-0,10	22
Mortalidade por CRM eletiva	0,03	0,05-0,05	22,23
Mortalidade anual cardíaca após CRM	0,01	0,01-0,05	23,24
Mortalidade anual cardíaca após ICP	0,02	0,01-0,05	23,24,25
Probabilidade anual de eventos pós-ICP	0,22	0,09-0,30	24,25
- IAM não-fatal pós-ICP	0,05	0,04-0,06	23,24,25
- ICP tardia pós-ICP	0,13	0,10-0,20	23,24,25,26
- CRM tardia pós-ICP	0,04	0,02-0,08	23,24,25
Probabilidade anual de eventos pós-CRM	0,09		
- IAM não-fatal pós-CRM	0,03	0,02-0,07	23,24
- ICP tardia pós-CRM	0,03	0,02-0,04	23,24
- CRM tardia pós-CRM	0,03	0,01-0,06	23,24,26

Ref.- referência; CRM- cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP- intervenção coronária percutânea; IAM- infarto agudo do miocárdio.

Figura 6 – Reprodução da Tabela 2 “Estimativas para o modelo: fase estável de cardiopatia isquêmica” de Polanczyc *et al.* (2007)

A **Tabela 3** apresenta a relação de valores de estimativas utilizadas na elaboração do modelo do demandante. Observa-se que não foram incorporadas estimativas importantes para os seguintes desfechos: Trombose subaguda (0%) e Óbitos nas Cirurgias de Revascularização Miocárdica eletiva e de urgência (0%).

Tabela 3 - Valores das estimativas utilizados na elaboração do modelo do demandante

Estimativas para o modelo	Stent convencional	Stent farmacológico
	Probabilidade	Probabilidade
Estado Inicial: DAC sintomática lesão única		
Óbito	0,70%	0,70%
Sucesso	96,80%	96,80%
Falha (oclusão aguda)	2,50%	2,50%
Estado Inicial: Sucesso		
Sem trombose	100,00%	100,00%
Trombose subaguda	0,00%	0,00%
Estado Inicial: Sem trombose		
Reestenose	19,00%	6,80%
Sem reestenose	81,00%	93,20%
Estado Inicial: Reestenose		
Revascularização em vaso alvo sintomático	60,00%	60,00%
Assintomático	40,00%	40,00%
Estado Inicial: Revascularização em vaso alvo sintomático		
ICP - Angioplastia	88,00%	88,00%
CRM - Cirurgia de revascularização	12,00%	12,00%
Estado Inicial: Trombose subaguda		
ICP urgência	0,00%	0,00%
IAM fatal	0,00%	0,00%
Estado Inicial: Falha (oclusão aguda)		
CRM eletiva	99,00%	99,00%
CRM urgência	1,00%	1,00%
Estado Inicial: CRM eletiva		
Sobrevive	100,00%	100,00%
Óbito	0,00%	0,00%
Estado Inicial: CRM urgência		
Sobrevive	100,00%	100,00%
Óbito	0,00%	0,00%

O demandante utilizou a taxa de revascularização do vaso alvo de um estudo incluído na revisão sistemática, conforme Figura 7. Para a obtenção da estimativa da taxa de revascularização do vaso alvo de 19%, no uso do stent convencional, o demandante utiliza os dados de Stettler (2007) extraídos da Figura 8. Porém verifica-se uma distorção na obtenção desta informação, como pode ser verificado na Figura 9 extraída de Stettler (2007). De forma que, ao somar a incidência cumulativa de revascularização do vaso alvo de quatro anos (Figura 9), e considerar esta como uma estimativa pontual na árvore de decisão de horizonte temporal de um ano, produziu uma estimativa enviesada.

Parâmetros	Convencional	Varição	Farmacológico	Varição
Mortalidade do procedimento	0,007	0,002-0,02	0,007	0,002-0,02
Probabilidade de falha em dilatar ou passar a lesão	0,025	0,015-0,05	0,025	0,025
Probabilidade de cirurgia de urgência	0,01	0,006-0,014	0,01	0,01
Probabilidade de trombose subaguda	0,0036	0,05-0,30	0,0036	0,05-0,30
Nova revascularização da lesão-alvo (consequência da taxa de reestenose)				
Lesão nova	19,00%	0,10-0,50	6,80%	0,02-0,15
Lesão de reestenose (múltiplo)	54,00%	1,5-2,1	6,00%	0,02-0,15
Probabilidade de sintomas com reestenose angiográfica (revascularização vaso alvo)	0,6	0,10-0,80	0,6	0,10-0,80
Probabilidade de ICP se reestenose	0,88	0,50-1	0,88	0,50-0,74
Probabilidade de CRM se reestenose	0,12	0-1	0,12	0-1
Sucesso angiográfico	0,97	--	0,97	--

Legendas: ICP = intervenção coronariana percutânea; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio. Fonte: Polanczyk et al. (2007).

Figura 7 – Reprodução da Tabela 9 “Estimativas basais do modelo analítico de decisão: fase do procedimento” apresentada pelo demandante (grifamos)

Stent farmacológico (sirolimus) versus não farmacológico				
Desfecho	Sirolimus n/N (%)	Não farmacológico n/N (%)	RR 1 (IC 95%)	RR 2 (IC 95%)
Morte ou IAM	514 / 6.771 (7,6%)	454 / 4.291 (10,6%)	0,92 (0,77 a 1,08)	0,98 (0,82 a 1,16)
Mortalidade	273 / 6.771 (4,0%)	232 / 4.291 (5,4%)	1,00 (0,82 a 1,25)	1,12 (0,88 a 1,44)
Mortalidade CV	163 / 6.601 (2,5%)	130 / 4.763 (2,7%)	1,02 (0,80 a 1,31)	1,21 (0,86 a 1,69)
IAM não-fatal	275 / 6.771 (4,1%)	256 / 4.891 (5,2%)	0,81 (0,66 a 0,97)	0,86 (0,67 a 1,09)
Nova revascularização da lesão-alvo	454 / 6.621 (6,8%)	905/4763 (19,0%)	0,30 (0,24 a 0,37)	0,40 (0,32 a 0,51)
Trombose	N=4.643 (%)	N=4003 (%)		
0-4 anos	66 (1,4%)	50 (1,2%)	1,00 (0,68 a 1,63)	1,29 (0,80 a 2,07)
Até 30 dias	36 (0,8%)	28 (0,7%)	1,02 (0,46 a 2,67)	-
>30 dias a 4 anos	30 (0,6%)	22 (0,5%)	1,14 (0,62 a 2,26)	-

Figura 8 – Reprodução de fragmento da Tabela 4 “Análise comparativa da ocorrência de desfechos clínicos adversos entre os pacientes submetidos ao implante de stents farmacológicos (eluição de sirolimus (SIC) ou paclitaxel) e não farmacológicos cumulativa (4 anos)” apresentada pelo demandante (grifamos).

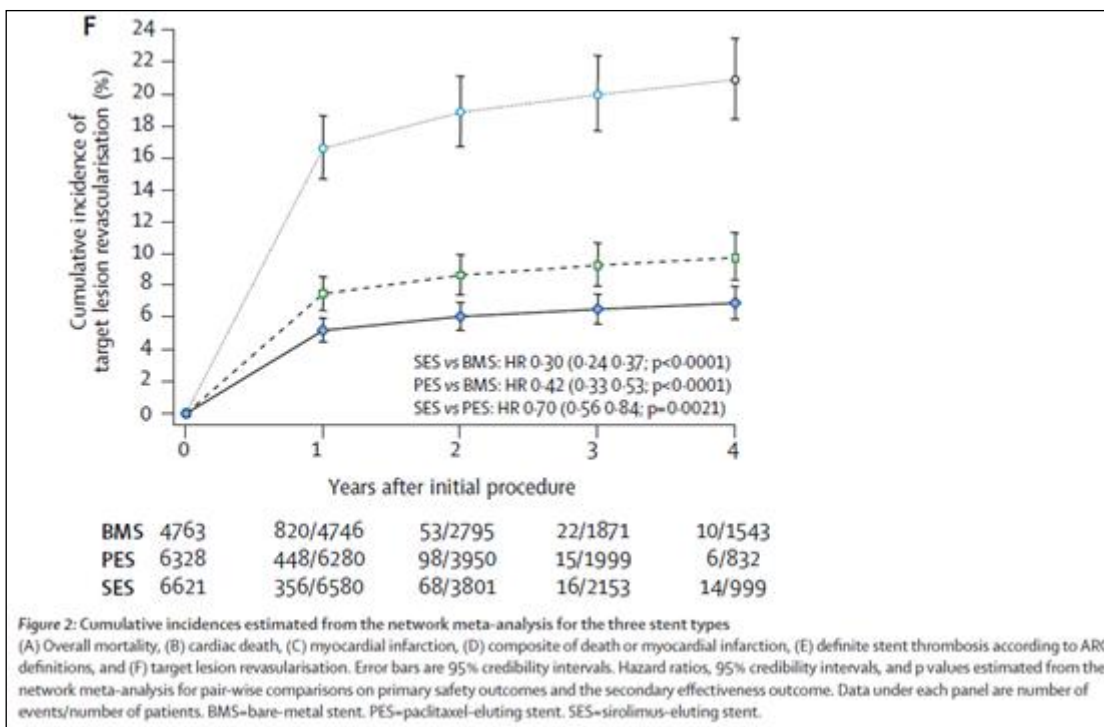


Figura 9 – Reprodução de fragmento da Figura 2 “Cumulative incidences esimated from network meta-analise for three stents types” de Stettler et al. (2007)

Estrutura do Modelo: Objetivando comparar custos médicos diretos e desfechos de saúde envolvidos, foi adotada a análise do tipo custo-efetividade. Para estimativa de custos e desfechos, em horizonte temporal de um ano, foi apontada uma representação esquemática da árvore de decisão, mostrada na **Figura 10**. Entretanto, os dados apresentados na **Tabela 3**, bem com os cálculos e seus respectivos resultados não condizem com o modelo de árvore de decisão apresentado.

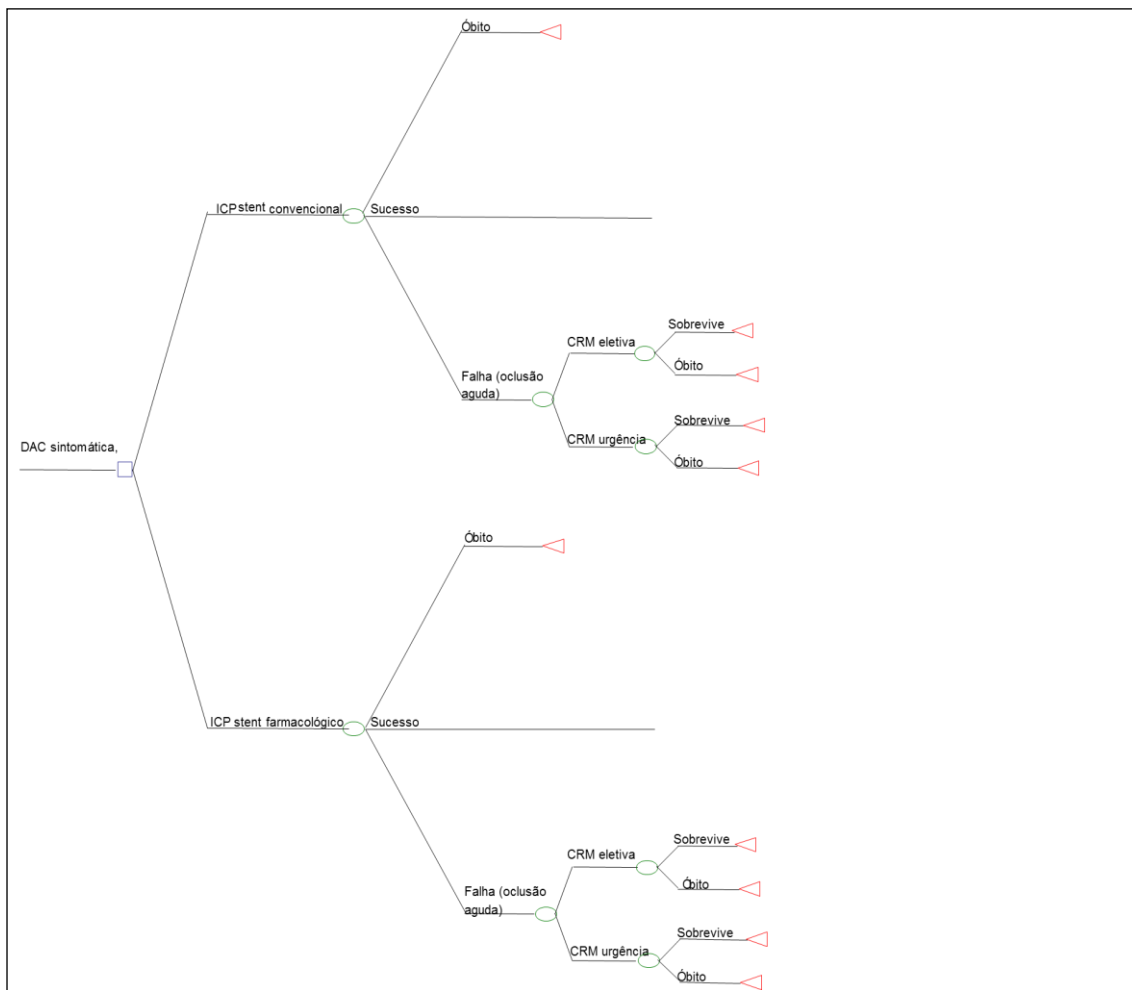


Figura 10 – Reprodução do modelo de árvore de decisão apresentada pelo demandante

Custos, preços e taxa de desconto: Foram incluídos os custos adequados (diretos médico-hospitalares – medicamentos, procedimentos e hospitalizações). O demandante declarou que os dados de custos foram extraídos dos estudos de Polanczyk *et al.* (2007) e Teich e Araújo (2011), entretanto, ao se analisar a tabela de custos e os artigos citados, apenas um dos valores foi encontrado, o de Cirurgia de Revascularização Miocárdica eletiva (R\$7.620,60) (Figura 11). Os demais valores não foram localizados.

Parâmetros	Stent convencional (R\$)	Stent farmacológico (R\$)
Procedimento-Índice	1.503,00	1.442,00
(stent)	2.034,50	4.000,00****
Manejo da Reestenose		
ACTP + <i>stent</i> *	1.822,82	
ACTP + <i>stent</i> farmacológico**	2.039,02	
ICP com <i>stent</i> farmacológico***	9.386,76	
Cirurgia de revascularização		
Eletiva	7.620,60	
Emergência	8.950,50	
IAM Índice	2.716,95	
Anual pós-ICP ou CRM estável, sem eventos	1.383,00	
Cateterismo cardíaco	539,00	
ICP médio	5.386,76	
ACTP por balão	1.599,02	
Morte por DAC	2.577,00	
<p>Fontes: Polanczyk et al. (2007, p. 467-474); Teich e Araújo, 2011, p. 85-94.</p> <p>Notas:</p> <p>* Manejo da reestenose com angioplastia + 11% stent convencional</p> <p>** Manejo da reestenose com angioplastia + 11% stent farmacológico</p> <p>*** Manejo da reestenose com intervenção coronária percutânea + stent farmacológico</p> <p>**** Preço do <i>stent</i> farmacológico extraído do ensaio clínico Freedom: US\$ 2.000 (US\$ 1 = R\$ 2)</p> <p>Legendas: ACTP = angioplastia com balão; ICP = intervenção coronária percutânea; IAM = infarto agudo do miocárdio; CRM = cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC = doença arterial coronária.</p>		

Figura 11 - Reprodução da “Tabela 10 – Estimativas para o modelo: custos dos procedimentos e ambulatoriais” apresentada pelo demandante (grifamos).

No que tange aos preços, foi apresentado para stent convencional o valor de R\$2.034,50 - segundo a tabela SIH/SUS, competência de 07/2013. No que se refere ao preço dos stents revestidos, justificando-se não estar contemplado na tabela do SUS, foi utilizado o preço de US\$2.000,00, que é o preço sugerido em uma publicação internacional do ensaio clínico denominado FREEDOM (FARKOUH et al., 2013). Mesmo empregando a conversão cambial de US\$1,00 para R\$2,00, o demandante não levou em consideração o fato de que o valor adotado em FREEDOM diverge dos valores praticados no mercado nacional. Também não foi apontado nenhum estudo ou levantamento de preços no mercado brasileiro que possa subsidiar o valor inserido.

Apesar de não declarado, mas observado na planilha (Microsoft® Excel®) anexada, foi aplicada uma taxa de desconto de 3% para custos e desfechos. Todavia, a citada taxa (3%) foi acrescida e não descontada, o que gerou razão de custo-efetividade superior a 100% (102%).

Razão de custo-efetividade incremental: Foi realizada, porém de forma inadequada, uma vez que as premissas do modelo apresentam viés.

Análise de sensibilidade: Não realizou.

Tabela 4 – Resumo da Análise de Custo-efetividade

Item	Parâmetro	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1	Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado.
2	Tecnologia / intervenção	<i>Stent</i> farmacológico eluidor de sirolimo	Utiliza apenas um eluidor (sirolimo) e a RS apresentada inclui também paclitaxel
3	Comparador	<i>Stent</i> não farmacológico (convencional)	Adequado.
4	População-alvo	Pacientes sintomáticos, com lesão arterial coronariana em vaso único, elegíveis para intervenção coronária percutânea (ICP) com <i>stent</i> convencional ou ICP com <i>stent</i> farmacológico. Assumiu-se que a coorte seria composta de indivíduos com características semelhantes àquelas descritas nos ensaios clínicos, ou seja, lesões de extensão média de 14 mm, vasos entre 2,5-3,5 mm de diâmetro, com um número representativo de diabéticos.	Adequado.
5	Desfecho	Sobrevida livre de reestenose coronariana	Inadequado. Deveria considerar também desfechos finais, como morte e infarto agudo do miocárdio.
6	Horizonte temporal adequado	1 ano	Inadequado. Tempo insuficiente para encontrar diferenças em desfechos finais entre as tecnologias.
7	Duração de cada ciclo	6 meses	Adequado.
8	Taxa de desconto	Não declarada no texto, entretanto, na planilha anexada ao documento, apresenta taxa de desconto de 3%. Contudo, ao invés de descontar, agrega.	Inadequado.
9	Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado.
10	Modelo	Árvore de decisão	Adequado.
11	Tipos de custos	Médicos diretos	Parcialmente adequado. Não foram encontrados os valores utilizados na análise nas referências citadas.
12	Quantidade anual medicamentos de acordo com a dose	Não se aplica	Não se aplica.
13	Busca por evidência	Apresenta uma RS, mas utiliza para o modelo apenas um dado, de forma enviesada. Os demais dados foram obtidos de Polanczyk <i>et al.</i> (2007), utilizados de forma equivocada.	Inadequado.
14	Origem dos dados econômicos	Cita como origem dos dados Polanczyk <i>et al.</i> (2007) e Teich e Araújo (2011). Entretanto, os valores não foram encontrados nessas duas referências. Utiliza um valor da tabela SUS, mas não cita a fonte.	Inadequado.

15	Origem dos dados de efetividade	Polanczyk <i>et al.</i> (2007). Não considera algumas probabilidades importantes na construção do modelo.	Inadequado.
16	Razão de custo-efetividade incremental	R\$31.534,52 por ano de vida livre de reestenose.	Inadequado, já que as premissas do modelo estão enviesadas.
17	Análise de sensibilidade	Não realiza	Inadequado.
18	Resultado das análises de sensibilidade	Não se aplica	Não se aplica

RS: Revisão sistemática; SUS: Sistema Único de Saúde.

4.4. Análise de Impacto Orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário apresentada pelo demandante considera como população elegível 20% dos casos de ICP, com implante de stent convencional, realizadas pelo SUS, no período de 2010-2012. De acordo com este cálculo, o stent farmacológico deveria ser disponibilizado para 10.955 indivíduos, dos 54.777 submetidos à ICP. Considerando a média de 1,2 stent por procedimento, deveriam ser disponibilizados 13.146 stents.

O demandante considerou que a incorporação dessa tecnologia se dará em taxas crescentes ao longo de cinco anos, conforme demonstrado na **Figura 12**.

Taxa de incorporação da tecnologia	Percentual de utilização do stent farmacológico (%)	Número de pacientes
Ano 1	10,00	1.095,54
Ano 2	12,50	1.369,425
Ano 3	12,50	1.369,425
Ano 4	15,00	1.643,31
Ano 5	50,00	5.477,70
Total	100,00	10.955,40
Número anual médio de primeiros implantes	2.191,08	

Figura 12 – Reprodução da “Tabela 16 – Taxa estimada de incorporação a cada ano do *stents* farmacológico no SUS”, apresentada pelo demandante

Os custos com a implantação dos stents não foram considerados na análise, partindo-se do pressuposto que o único custo adicional para o implante do stent farmacológico seria justamente a diferença de preço entre este e o stent convencional, conforme Figura 13 abaixo:

Preço do stent farmacológico adotado na análise*	R\$ 4.000,00
Custo médio global do implante do dispositivo (macrocusto)	
Estimativa do custo incremental para o implante do dispositivo**	R\$ 1.965,00
Notas:	
* Preço do <i>stent</i> farmacológico extraído do ensaio clínico Freedom: US\$ 2.000,00 – US\$ 1 = R\$ 2). Fonte: Farkouh et al. (2012, p. 2.375-2.384).	
** Custo incremental no preço do <i>stent</i> farmacológico versus <i>stent</i> não farmacológico. Observação: os procedimentos e custos relacionados ao implante dos stents são semelhantes	

Figura 13 – Reprodução da “Tabela 18 – T Custos relacionados ao implante do dispositivo”, apresentada pelo demandante

A redução de 12,2% da taxa de reestenose pelo com o uso de stent farmacológico implicará em redução dos custos com novas intervenções cardíacas. O custo médio de novas intervenções foi de R\$2.338,00 e considerou que as novas intervenções seriam em 20% Cirurgias de Revascularização Miocárdica e em 80% novas angioplastias.

A manutenção do paciente em terapia antiplaquetária dupla com clopidogrel por seis meses após o implante do stent farmacológico foi considerada.

O impacto orçamentário da incorporação pelo SUS do stent farmacológico para 20% dos pacientes elegíveis para ICP, em horizonte temporal de cinco anos é apresentado na Tabela 5.

Tabela 5 – Valor anual total do impacto orçamentário no SUS, da incorporação do *stent* farmacológico, segundo preço tabela SUS, para 20% dos pacientes elegíveis para ICP, em horizonte temporal de cinco anos

Período	Impacto orçamentário	
	Sem ajuste para inflação	Com ajuste para inflação
1 ano	R\$ 5.054.963,98	-
2 anos	R\$ 12.163.924,74	R\$ 12.392.836,52
3 anos	R\$ 19.291.027,64	R\$ 19.950.629,44
4 anos	R\$ 27.843.551,12	R\$ 29.328.303,14
5 anos	R\$ 56.351.962,72	R\$ 61.559.545,85

Foi feita análise de sensibilidade alterando o valor do stent convencional, de R\$2.304,00 para R\$1.200,00 sendo o impacto orçamentário sobre os mesmos parâmetros apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 – Valor anual total do impacto orçamentário no SUS, da incorporação do *stent* farmacológico, segundo preço atribuído pelo demandante, para 20% dos pacientes elegíveis para ICP, em horizonte temporal de cinco anos.

Período	Impacto orçamentário	
	Sem ajuste para inflação	Com ajuste para inflação
1 ano	R\$ 6.152.695,06	-
2 anos	R\$ 14.814.945,30	R\$ 15.095.348,62
3 anos	R\$ 23.495.337,68	R\$ 24.303.739,07
4 anos	R\$ 3.911.808,53	R\$ 35.732.148,15
5 anos	R\$ 68.633.378,04	R\$ 74.996.387,82

Limitações do estudo de impacto orçamentário

O estudo de impacto orçamentário apresenta algumas limitações que devem ser consideradas:

População: O estudo de Araujo *et al.* (2007), utilizado pelo demandante como referência, sugere o uso de *stents* farmacológicos em 30% a 50% dos pacientes elegíveis para ICP para a análise de impacto orçamentário. Controversamente, o demandante não utilizou esta referência e considerou que apenas 20% seriam candidatos ao uso de *stent* farmacológico, o que pode subestimar o impacto orçamentário.

Estimativa dos desfechos:

Taxa de revascularização - utiliza taxa de revascularização proveniente da metanálise, já criticada anteriormente.

Trombose – não incorpora ao modelo o custo de tratamento da trombose, que ocorre com maior frequência no grupo que utiliza *stent* farmacológico.

Custos: o preço do *stent* farmacológico carece de referências nacionais, conforme comentado anteriormente. Ao precificar o custo médio para nova revascularização, o demandante cita novamente o estudo de Araujo *et al.* (2007), propondo que os casos de reestenose são resolvidos por meio de ICP (80%) e CRVM (20%). No entanto, os autores utilizam as proporções de 90% para ICPs e 10% para CRVM. Tal modificação nessas proporções pode aumentar o custo da reestenose, que acontece com maior frequência no grupo que utiliza *stent* convencional.

Cenários: não propõe cenários com diferentes possibilidades de incorporação da tecnologia pelo SUS.

Análise de sensibilidade: apresenta limitação ao variar apenas o valor do *stent* convencional.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence: Para ICP é recomendado o uso de *stent* farmacológico nos casos em que a artéria alvo tenha menos de três mm de calibre (diâmetro interno) ou a lesão seja maior do que 15 mm e a diferença de preço entre os *stents* farmacológicos e *stents* convencionais seja menor do que £300 (NICE 2003; NICE, 2008).

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Para pacientes com Síndrome Coronariana Aguda, com IAM com e sem elevação do segmento ST e para angina instável, a escolha de qual *stent* a ser utilizado deve ser feita pelo médico responsável. Para estes pacientes, *stents* farmacológicos foram associados a uma redução significativa na revascularização e infarto do miocárdio recorrente, sem aumento do risco de mortalidade ou trombose intra-*stent* após um ano de seguimento. Para além de dois anos, *stent* farmacológico foi associado a risco aumentado de trombose de *stent* em comparação com os *stents* convencionais (CADTH, 2012a). Em adultos com diabetes e DAC, os resultados de estudos randomizados e não randomizados mostraram que a eficácia clínica é melhor para CVRM, seguida de realização de PCI com implante de *stent* farmacológico, e depois, por PCI com *stent* convencional (CADTH, 2012b).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação à evidência científica baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados e revisões sistemáticas com metanálise, os *stents* farmacológicos eluidores de sirolimo ou paclitaxel não apresentaram superioridade aos *stents* convencionais, demonstrando benefícios apenas em relação aos eventos cardiovasculares adversos maiores e à taxa de reintervenção. Para a avaliação econômica, estudos realizados em outros países têm demonstrado que o *stents* farmacológicos apresentam relação custo-efetividade favorável ao *stent* convencional somente em pacientes de alto risco cardiovascular, tais como diabéticos e pacientes com lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm.

Estudos realizados no Brasil demonstraram que o uso do *stent* farmacológico não apresenta uma razão de custo-efetividade favorável na perspectiva do SUS (FERREIRA et al., 2010, POLANCZYK et al., 2007) com base nos preços do referido produto no mercado nacional.

Ferreira et al. (2012) demonstrou que apesar de os *stents* farmacológicos não serem custo-efetivos na população em geral, o uso do escore de propensão mostrou que em idosos, diabéticos e

pacientes com lesões longas ou vasos de fino calibre o uso de stent farmacológico parece ser custo-efetivo.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Foi realizada uma avaliação crítica da demanda de incorporação de stents farmacológicos para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) encaminhada pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista e como as evidências científicas não demonstraram superioridade do stent farmacológico em relação ao convencional para pacientes com doença arterial coronariana (DAC) em geral, os membros da CONITEC presentes, na 21ª Reunião realizada nos dias 04 e 05/12/2013 deliberaram por solicitar outros estudos para subsidiar avaliação de um nicho específico para uso do stent farmacológico.

Neste contexto, na 22ª reunião de 05 e 06/02/2014, foram avaliados o “Parecer Técnico-Científico (PTC) sobre eficácia e segurança do stent farmacológico em comparação ao stent convencional para o subgrupo específico de diabéticos com obstrução em vaso de pequeno calibre” elaborado pelo Instituto Nacional de Cardiologia (INC), como também, o recém-publicado Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS cujo o tema foi “Avaliação das próteses endoluminais (“stents”) convencionais e farmacológicas no tratamento da doença arterial coronariana”.

O [PTC do INC](#) conclui que o implante de *stent* farmacológico para pacientes diabéticos com vasos de pequeno calibre tem taxas de revascularização de lesão alvo, IAM e mortalidade inferior ao uso de *stent* não farmacológico. Ressalta também que a tecnologia não é isenta de riscos, mas é considerada segura, pois a complicação mais comum associada a utilização desta tecnologia é trombose intra-stent, que é atenuada com terapia antiplaquetária adjuvante por mais tempo que os *stents* não farmacológicos.

O [BRATS](#) conclui que os *stents* farmacológicos falharam em apresentar superioridade aos *stents* convencionais, demonstrando benefícios em relação aos eventos cardiovasculares adversos maiores e à taxa de reintervenção. Para alguns grupos, a redução da taxa de reintervenção pode ser suficiente para justificar sua utilização. Além disso, estudos econômicos de outros países concluíram que o stent farmacológico tem relação de custo-efetividade favorável em relação ao stent convencional em pacientes de alto risco cardiovascular, tais como diabéticos e pacientes com lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm. Observa ainda que maiores taxas de trombose foram observadas com a utilização de stent farmacológico. Na perspectiva clínica, alguns resultados apresentados sugerem que os stents farmacológicos poderiam beneficiar pacientes

diabéticos elegíveis para PTCA com implante de stent e pacientes com elevado risco para procedimento de reintervenção.

Assim, considerando as evidências apresentadas para um subgrupo específico, a CONITEC recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas e extracardíacas em pacientes diabéticos e com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional, que é R\$ 2.034,50.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada do dia 18/03 ao dia 07/04/2014. Foram recebidas 8 contribuições a favor da incorporação, sendo:

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
Profissional de Saúde	Vejo com suma importância a incorporação desta tecnologia no SUS, visto que a mesma completa 14 anos de existência e desenvolvimento. Como cardiologista intervencionista vejo diariamente casos de pacientes que não têm outra opção de tratamento que não seja o uso de stents farmacológicos. Estes pacientes já foram submetidos a tratamento cirúrgico e também por angioplastias com stents convencionais e perderam os resultados. Mesmo com tratamento clínico otimizado têm suas atividades limitadas por angina e risco de infarto do miocárdio. Na minha opinião (existem trabalhos de viabilidade econômica já realizados), haverá redução acentuada no número de internações e novos procedimentos com o uso destes dispositivos. Assim sendo, vejo que a presença destes stents farmacológicos no SUS já se faz tarde.	O demandante apresenta sua opinião sobre a necessidade de incorporação dos stents farmacológicos no SUS, mas não apresenta evidências para avaliação.
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	Como o SUS pode tratar um paciente que tem artéria com 2.5mm de diâmetro e com lesão maior que 18mm com stent farmacológico e tratar um paciente diabético com artéria de 3.0mm e com lesão de 10mm com 90% de oclusão com stent convencional.???	A CONITEC recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas em pacientes diabéticos e em pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional.
Instituição de ensino	O stent farmacológico hoje pode ser produzido com tecnologia barata e incorporado ao sistema SUS. A eficácia em redução de intervenções já passou da fase de discussão e a questão de eficácia compara cirurgia versus stent em realidades muito diferentes da brasileira, visto a mortalidade cirúrgica do Brasil fora dos centros de ensino/referência ser dependente de cuidados de além do cirurgião como áreas meio de	O demandante apresenta sua opinião, mas não apresenta evidências para avaliação.

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
	<p>UTI/enfermaria que não seguem a eficácia dos grandes centros. A hemodinâmica contorna esse desencadeador de custos de internação não incluso nos pacotes sus, onerando a instituição limitada nesse orçamento e também possivelmente reflete em impacto clínico ao paciente. Infelizmente as taxas de infecção hospitalar em geral no Brasil não são comparáveis aos centros participantes de trials internacionais.</p>	
<p>Sociedade médica</p>	<p>Por meio da contribuição em anexo, no que concerne às evidências médicas, a SBHCI reitera a correção metodológica da metanálise apresentada quando da submissão do presente pleito de incorporação junto à CONITEC, assim como a precisão das conclusões apresentadas pelos estudos de custo-efetividade e impacto orçamentário por ela apresentados. Ademais, como se vai demonstrar, pretende-se realçar que não há elementos médicos capazes de corroborar a diferença de recomendação conforme subgrupo de pacientes que foi sugerida pelo relatório dessa douta Comissão, tanto que é justamente para os subgrupos que ficaram excluídos da presente recomendação de incorporação que se tem evidências médicas mais robustas no que concerne à segurança e à eficácia dos stents farmacológicos. Além disso, esta Sociedade demonstrará que nem mesmo os pareceres do INC e o artigo publicado no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde (BRATS), que embasaram o posicionamento da CONITEC, mesmo que tomados em consideração isoladamente (sem recorrer a toda a literatura científica de grau de qualidade metodológica superior) trazem elementos capazes de sustentar uma recomendação tão restrita de incorporação. Por entender que o stent farmacológico é comprovadamente, com base na mais abalizada literatura médica, seguro, eficaz e custo-efetivo no contexto do SUS, a SBHCI requer a incorporação universal do referido dispositivo, segundo a prescrição médica, sem a condição que estabelece a fixação do preço do mesmo, o qual deve cair para o patamar que vier a estabelecer o mercado diante dos ganhos de escala que a incorporação suscitar, independentemente do valor fixado para o stent convencional pela Tabela do SUS. Requer também que, enquanto não for modificada a forma de remuneração aos hospitais no SIH-SUS, a economia comprovada com a queda dos preços dos stents convencionais seja utilizada para financiar o procedimento hospitalar, honorários médicos e demais materiais médicos necessários à realização das Intervenções Coronárias Percutâneas, que não são previstos para reembolso no SUS. Por fim, roga-se que a incorporação dos Stents Farmacológicos no SUS seja implementada com a alocação de recursos financeiros incrementais, como ocorre com toda e qualquer “nova” tecnologia incorporada no Sistema de Saúde.</p>	<p>O Demandante requer a incorporação universal do referido dispositivo, segundo a prescrição médica, sem a condição que estabeleça a fixação do preço do mesmo, o qual deve cair para o patamar que vier a estabelecer o mercado e que a incorporação dos Stents Farmacológicos no SUS seja com a alocação de recursos financeiros incrementais. Todas as análises realizadas no âmbito da CONITEC consideram a universalidade e a integralidade das ações de saúde no âmbito do SUS e as recomendações são estabelecidas com base no melhor conhecimento técnico-científico disponível. As análises são realizadas segundo critérios e parâmetros de eficácia, segurança, custo-efetividade e eficiência do SUS. Conforme relatado pelo próprio demandante a análise de custo-efetividade que foi apresentada originalmente foi modelada para o curto prazo, como forma de modelo simplificado de custo-efetividade, apontando benefício para o stent farmacológico. Entretanto, após o recebimento de contribuições advindas desta consulta pública, novo modelo foi construído onde se concluiu que em cenários de curto prazo (inferior a 5 anos) o stent farmacológico se encontra dominado economicamente pelo stent convencional. Apenas em cenários de longo prazo (10 anos) foi possível obter discreto benefício na relação de custo-efetividade. Desta forma a recomendação de incorporação dos stents farmacológicos considerou o uso em pacientes diabéticos e em pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm).</p>

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
Familiar ou amigo de paciente/usuário	Estudos apresentados nesta consulta pública desatualizados. Estamos em 2014 e novos estudos mostram que a indicação deve ser aberta para todos os pacientes que tenham indicação médica, tendo o seu benefício e resultado positivo nos estudos mais atualizados da cardiologia MUNDIAL e garantindo direito constitucional para todos os Brasileiros que sofrem de problemas cardíacos.	O demandante apresenta sua opinião, mas não apresenta as supostas novas evidências para avaliação. A CONITEC baseou-se em evidências científicas recentes sistematizadas e avaliadas no BRATS (Ano VII nº 22 setembro de 2013) e em PTC específico elaborado pelo INC/MS.
Profissional de Saúde	Com intuito de responder a consulta pública gostaria de discutir os seguintes dados observados na análise da solicitação:1- A legislação de implementação de novas tecnologias descreve a respeito da avaliação de segurança e eficácia das novas tecnologias com comprovação científica. No entanto, quando é apresentada a contra argumentação, baseia-se sua análise na busca suplementar de revisões sistemáticas de estudos de stents farmacológicos unicamente de primeira geração, sendo que 1 deles já foi retirado do mercado devido a entrada de produtos mais eficazes e melhores.2- Novamente, quando relatado o risco de trombose, analisa somente os dados dos stents de primeira geração, enquanto é inegável a superioridade dos stents de segunda geração sobre os de primeira nesta particular complicação.3- É citado na análise não haver diferença de tempo de uso de dupla adesividade plaquetária nos trials analisados, quando empregado stents convencionais ou farmacológicos. Há inegável evidência atual quanto à necessidade de maior tempo de uso de dupla adesividade plaquetárias quando usado stents farmacológicos, isso já estabelecida há mais de cinco anos. Estudos antigos, dos primórdios do uso de stents farmacológicos, quando se usava dupla adesividade plaquetária por três meses, são os únicos que não mostravam diferença, portanto confirma decisão baseada em literatura defasada e o conseqüente maior número de tromboses nos stents farmacológicos. Atualmente toda a literatura e os guidelines das principais sociedades médicas no mundo indicam o uso do mesmo período de 1 ano.4- Quanto a indicação recomendada, na contra argumentação, de uso de stents farmacológicos unicamente no grupo específico de pacientes diabéticos e com artérias menor de 2,5 e lesões maiores de 18 mm, considera-se uma indicação altamente questionável. A prática mundialmente mais aceita, no momento, é não usar stents em vasos menores de 2,5 mm. Devido a isso, procura-se atualmente novas tecnologias para suprir a deficiência de eficácia dos stents neste tipo de vaso, como é o caso do surgimento da tecnologia dos balões farmacológicos, testado e comparado ao stents exatamente neste grupo de lesões onde está se liberando o uso de stents farmacológicos. Acrescenta-se ainda o maior risco de trombose exatamente neste grupo de vaso/lesão específica.5- O guia NICE data sua atualização de 2008 e o boletim BRATS de 2009, ou seja, altamente defasado. Houve grande evolução tecnológica dos dispositivos empregados depois deste	O demandante apresenta sua argumentação entendendo que a CONITEC havia utilizado o guia NICE de 2008 e o boletim BRATS de 2009. Entretanto a CONITEC baseou-se em evidências científicas recentes sistematizadas e avaliadas no BRATS (Ano VII nº 22 setembro de 2013) e em PTC específico elaborado pelo INC/MS e recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas em pacientes diabéticos e em pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional.

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
	<p>período.6- A tabela de principais stents registrados no Brasil encontra-se genérica, incluindo stents já com fabricação suspensa, como o CYPHER e o PROMUS e, não incluindo diversos stents. Não podemos nos deixar confundir por nomes comerciais similares que podem vir a levar a análises errôneas aos menos atentos a detalhes ou aos que não são da área. Quero me referir, por exemplo, que PROMUS não é o mesmo stent do PROMUS ELEMENT e ENDEAVOR não é igual ao ENDEAVOR RESOLUTE, dentre outros.7- É relatado na contra argumentação que somente 24 estudos apresentados mostraram comparação entre stents farmacológicos e stents convencionais. A comparação, por trials randomizados, entre de stents convencionais e farmacológicos só foram realizadas na era do lançamento dos primeiros stents farmacológicos. Após sua comprovada maior eficácia em reduzir reintervenções, reinternações e eventos, a história escrita pelo mundo da ciência tomou outro rumo, qual seja, a busca da melhora da qualidade dos stents farmacológicos produzidos. Portanto, foram comparados os dispositivos de segunda geração com os de primeira geração e são inúmeras as evidências desta superioridade principalmente no quesito segurança. Os 24 trial referidos na comparação são de stents com sirolimus e paclitaxel e, como já citado, há stents já fora de fabricação. A ciência e as evidências levaram a outros rumos de trials. No próprio documento cita-se os derivados de sirolimus, como biolimus, everolimus e zatarolimus, cuja eficácia e segurança são maiores que a do sirolimus. Nenhum destes stents de segunda geração se comparou a stents farmacológicos neste tipo de trial, mas sim aos stents citados no estudo da tabela 2 . Negar estes estudos é negar a evolução da história da Cardiologia Intervencionista e da rapidez da ciência globalizada atual.CONCLUINDO: Baseado no descrito anteriormente, sou da opinião que a análise está principalmente calcada no passado dos stents farmacológicos, deixando de voltar os olhos às evidências recentes e a evolução tecnológica e, desta forma, conclui erroneamente sobre aconselhamentos quanto à liberação de tais dispositivos que muito benefício pode vir a apresentar aos pacientes do SUS quando indicados correta e adequadamente a luz das evidencias mais modernas. O trabalho médico não deve ser unicamente olhado com o objetivo de diminuir mortalidade, pois proporcionar melhor qualidade de vida é um indiscutível dever da terapia médica e, quanto a isso, o cenário em que o stent farmacológico apresenta benefícios superiores ao convencional é extremamente amplo.LITERATURA BASEANDO A APRECIÇÃO (Ver referências completas em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/14/CP-CONITEC-08-2014.pdf)</p>	

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
<p>Outra</p>	<p>A ABIMED - Associação Brasileira da Indústria de Alta Tecnologia de Equipamentos, Produtos e Suprimentos Médico-Hospitalares, vem por meio desta responder à Consulta Pública nº 8/2014 com a intenção de expor argumentos adicionais para avaliação a respeito de dois tópicos relevantes nesta consulta: a restrição de uso do stent farmacológico exclusivamente para pacientes diabéticos e lesões em vasos finos; e a orientação da CONITEC de estabelecer o mesmo valor de reembolso para os stents farmacológicos e stents não-farmacológicos. Acreditamos que a recomendação da CONITEC de incorporação do Stent farmacológico no SUS exclusivamente em pacientes diabéticos e com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), restringe o acesso da população brasileira ao padrão mais avançado de tratamento da Doença Arterial Coronariana (DAC), o stent farmacológico, limitando assim sua aplicação a uma pequena porção da população. A recomendação da CONITEC, baseada na análise realizada pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) que recomenda o uso de “stents farmacológicos nos casos em que a artéria alvo tenha menos de três milímetros de calibre ou se a lesão for maior do que 15 mm” estava restrita temporalmente a Abril de 2009, período no qual ainda se referiam os chamados “stents farmacológicos de primeira geração”, dos quais a principal referência já foi retirada de comercialização mundialmente. Aproveitamos a oportunidade para trazer à pauta de discussões, recomendações mais recentes de organismos internacionais, um dos quais citado pela própria CONITEC no texto da Consulta Pública, e também o parecer da ANVISA: • A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), com seu parecer emitido em Outubro de 2012, recomenda o uso de stents farmacológicos em “pacientes diabéticos e para pacientes com síndrome coronariana aguda, com infarto agudo do miocárdio com e sem elevação do segmento ST e angina instável, a critério médico”. • O Guia de Uso da Sociedade Européia de Cardiologia, publicada em 2010, sugere “o uso do Stent farmacológico em quase todas as condições clínicas e lesões, exceto em paciente com alguma restrição para o uso de dupla terapia de antiagregação plaquetária”. • O visível entedimento da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) sobre o tema, já que nas aprovações dos principais stents farmacológicos já autoriza o uso em indicações ampliadas de acordo com as instruções de uso referendadas pela própria agência. Com base nas evidências técnicas e científicas mais atuais e visto que notadamente a CONITEC considera a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health uma referência relevante, solicitamos a reconsideração da indicação do uso dos stents farmacológicos recomendada na Consulta Pública 8/2014 no seguinte sentido: • Ampliar a indicação do uso de stents farmacológicos baseada na</p>	<p>O Demandante solicita que a CONITEC amplie a recomendação de uso dos stents farmacológicos para outras condições a critério médico e aponta que a recomendação adotada pela referida Comissão se baseou na recomendação da agência inglesa (NICE). Apesar de observar recomendações de agências de outros países a CONITEC tomou a decisão com base em evidências científicas internacionais recentes sistematizadas e avaliadas no BRATS (Ano VII nº 22 setembro de 2013) e em PTC específico elaborado pelo INC/MS. Desta forma recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas em pacientes diabéticos e em pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional, decisão que foi embasa após avaliação econômica na relação custo-efetividade.</p>

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
	<p>referência da Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.No que tange a questão de reembolso, a orientação da CONITEC para que seja mantido o mesmo valor para o stent farmacológico e o não-farmacológico, é necessária a observação de alguns pontos essenciais:• Os stents farmacológicos são construídos tendo como plataforma-base os stents metálicos. Além da estrutura metálica, os stents farmacológicos apresentam uma camada de polímero (absorvível ou não) e uma categoria de droga para inibição de processos inflamatórios e cicatriciais locais. É notória a diferença tecnológica a qual reflete-se no custo de desenvolvimento, produção e comercialização desta classe mais moderna de stents. O mercado mundial reconhece esta visível diferença e trabalha com valores diferenciados de reembolso. • Devido ao maior custo unitário do Stent Farmacológico e à necessidade de disponibilização para os profissionais médicos de uma grade completa (diferentes medidas resultantes das várias combinações dos diversos diâmetros e comprimentos dos stents) que o permita atender aos pacientes de uma forma adequada e dentro da urgência que cada caso requer, o custo de gerenciamento e as perdas deste inventário consignado deverão ser levados em consideração. Além dos itens citados acima deverão ser levados em consideração os custos de desenvolvimento e constante pesquisa para a melhora dos dispositivos, prova disto é que hoje já estamos na terceira geração de stents farmacológicos. É nossa preocupação criar uma relação de cooperação com os órgãos governamentais a fim de estabelecer posição de consenso nas tomadas de decisão com o intuito de preservar os interesses da população e da capacidade de nossos associados de disponibilizar as tecnologias. Contamos com a compreensão de nossos argumentos com o objetivo de revisar a orientação referente aos tópicos citados, ambos de extrema importância para a sociedade civil e médica.</p>	

Demandante	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da Sugestão feita pela Conitec
Outra	De natureza geral, refletindo sobre organização, infraestrutura, conflito regulatório, acesso. Por gentileza, ver documento anexado.	O Demandante aponta que as recomendações da CONITEC restringem o acesso da população e tendo em vista supostas evidências de eficácia, efetividade e segurança da tecnologia para o tratamento da doença arterial coronariana (DAC) e que isto não seria coerente com as indicações registrados na ANVISA. Entretanto o Demandante não apresenta as evidências para suportar tal perspectiva. O registro sanitário permite ao fabricante a comercialização no território nacional, mas não determina a incorporação automática de nenhuma tecnologia. A CONITEC baseou-se em evidências científicas internacionais recentes sistematizadas e avaliadas no BRATS (Ano VII nº 22 setembro de 2013) e em PTC específico elaborado pelo INC/MS e recomendou a incorporação dos stents farmacológicos para as intervenções endovasculares cardíacas e extracardíacas em pacientes diabéticos e em pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de tabela do stent convencional baseado em avaliação econômica.

9. DESCRIÇÃO DO MODELO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para subsidiar a avaliação da tecnologia foi realizado um estudo de avaliação econômica (AE). Buscou-se probabilidades de transição em ensaios clínicos randomizados (ECR) reunidos em revisão sistemática com metanálise, que comparou stents farmacológicos com metálicos por um período de até cinco anos. Para a comparação proposta entre stent farmacológico versus stent convencional, em um horizonte temporal de 5 a 10 anos, na perspectiva do SUS, foi utilizado o modelo de Markov, tomando-se como população pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea (ICP), sendo considerados os desfechos de mortalidade total, mortalidade por doença cardiovascular, IAM, taxa de reintervenção (taxas de revascularização da lesão alvo (TLR) e do vaso alvo (TVR)), trombose intra-stent e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): óbito cardíaco, infarto do

miocárdio relacionado ao vaso tratado ou nova revascularização do vaso-alvo (NRV), trombose intra-stent.

A tabela 1 apresenta os parâmetros adotados na elaboração do modelo.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea
Intervenção (tecnologia)	Stent farmacológico
Comparação	Stent convencional
Desfechos (Outcomes)	Mortalidade total, mortalidade por doença cardiovascular, IAM, taxa de reintervenção (taxas de revascularização da lesão alvo (TLR) e do vaso alvo (TVR)), trombose intra-stent, e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): óbito cardíaco, infarto do miocárdio relacionado ao vaso tratado ou nova revascularização do vaso-alvo (NRV), trombose intra-stent.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (ECR), Revisões sistemáticas com metanálise
Horizonte Temporal	5 anos e 10 anos
Perspectiva	SUS

Pergunta: Os stents farmacológicos são mais eficazes, efetivos e custo-efetivos que os stents convencionais no tratamento da Doença Arterial Coronariana em pacientes adultos elegíveis para Intervenção Coronariana Percutânea?

Mediante resultados alcançados foi possível a construção de uma Modelagem Econômica (ME) segundo a técnica de Markov, por meio do sistema TreeAge Pro®. A comparação foi realizada entre Stent convencional (BMS) versus Stent farmacológico (DES), com utilização do fármaco Sirolimus, conforme demanda apresentada à CONITEC.

Para as avaliações foram adotados ciclos anuais, por períodos de cinco e dez anos. Foi adotada a idade média de 50 anos, sendo que essa foi a idade observada nos ensaios clínicos, que foram fonte de dados para obtenção das probabilidades de transição. A taxa de desconto foi de 5%, conforme se preconiza em diretrizes para avaliações econômicas em saúde do MS.

Foram também realizadas análises de sensibilidade, variando o custo do stent: R\$2.034,00 a R\$7.000,00 para stent farmacológico e de R\$1.200,00 a R\$2.200,00 para stent metálico. Os parâmetros considerados estão apresentados no quadro 6.

Quadro 6 – Parâmetros utilizados na avaliação econômica.

Dados gerais	Valor
Comparação realizada	Stent convencional (BMS) x Stent farmacológico (DES)
Fármaco utilizado para comparação	Sirolimus
Períodos atualizados para os modelos	5 - 10 anos
Períodos atualizados para os ciclos	1 ano
Idade admitida para início dos ciclos	50 anos
Sempre para a segunda IPC utilizou-se	Stent farmacológico
Taxa de desconto	5%
Análise de sensibilidade: valores para stent farmacológico	De R\$2.034,00 a R\$7.000,00
Análise de sensibilidade: valores para stent metálico	De R\$1.200,00 a R\$2.2000,00

Os valores financeiros dos procedimentos utilizados para os cálculos foram provenientes da tabela de procedimentos adotada pelo SUS. Outros desfechos e procedimentos foram obtidos junto em literatura especializada, quando necessário. No caso dos procedimentos cirúrgicos, optou-se por promover a atualização monetária, segundo o IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo) dos valores obtidos nas referências bibliográficas. No caso do medicamento, o valor foi obtido no Banco de Preço do Ministério da Saúde.

Quadro 7 – Dados referentes aos custos utilizados para parametrizar a modelagem

Dados financeiros (Custos)	Valor	Fonte
Valor stent farmacológico	R\$ 4.000,00	Valor apresentado à CONITEC
07.02.04.051-7 - STENT METALICO NAO RECOBERTO	R\$ 2.034,00	Tabela SUS
04.06.03.004-9 - ANGIOPLASTIA CORONARIANA PRIMÁRIA	R\$ 1.747,52	Tabela SUS
04.06.03.002-2 - ANGIOPLASTIA CORONARIANA C/ IMPLANTE DE DOIS STENTS	R\$ 1.575,72	Tabela SUS
02.11.02.001-0 - CATETERISMO CARDIACO	R\$ 614,72	Tabela SUS
Cirurgia de revascularização – Emergência	R\$ 6.999,00 (R\$10.278,81)	Haddad, 2007 (atualizado pelo IPCA - 04/2014)
Cirurgia de revascularização – Eletiva	R\$ 5.155,00 (R\$ 8.817,50)	Polanczyk, 2004 (atualizado pelo IPCA - 04/2014)
Medicamento clopidogrel	R\$ 128,88/ano	Banco de preços MS

As probabilidades de transição foram obtidas em revisões sistemáticas com metanálise (Greenhalgh et al, 2010 e Polanczyk, 2004) . Quando a probabilidade não estava disponível em literatura foram realizados de painéis com especialistas e dados do IBGE para a tábua de vida. Os valores estão apresentados no Quadro 8.

Quadro 8 – Probabilidade de transição utilizadas para parametrizar a modelagem

Estágios	Probabilidade de transição	Fonte
Morte pós IPC	0.007	Polanczyk, 2004
Sucesso pós IPC	0.993	Polanczyk, 2004
IPC pós IMC	0.85	Painel de experts
Morte pós IMC	0.10	Painel de experts
CRM pós IMC	0.05	Painel de experts
ICP pós reestenose	0.88	Polanczyk, 2004
CRM pós reestenose	0.12	Polanczyk, 2004
IPC pós trombose	0.95	Painel de experts
CRM pós trombose	0.05	Painel de experts
IMC pós CRM	0.03	Polanczyk, 2004
Sucesso pós CRM	Tábua de vida	IBGE

Resultados

Após modelagem foi realizada análise de sensibilidade, com vistas a estabelecer o valor máximo a pagar com o tratamento com stent farmacológico para que ele seja custo-efetivo, quando comparado com stent não farmacológico. O valor máximo, considerando os parâmetros adotados no modelo e a forma de remuneração do SUS foi de: R\$4.853,99.

O valor máximo obtido na análise de sensibilidade para o procedimento compreende outras despesas além do custo com o stent farmacológico. Assim dos R\$4.853,99 obtidos deve-se extrair os valores da angioplastia, do cateterismo e do medicamento antiagregante, de forma que o valor máximo a pagar pelo stent farmacológico considerando os parâmetros adotados e resultados da análise de sensibilidade obtidos no modelo seria de até R\$2.534,67.

Quadro 9 - Preço baseado no valor terapêutico - (efetividade clínica)

Dados financeiros (Custos)	Valor	Fonte
Valor máximo a pagar para o procedimento SUS: stent farmacológico	R\$2.534,67	Modelo
04.06.03.002-2 - ANGIOPLASTIA CORONARIANA C/ IMPLANTE DE DOIS STENTS	R\$ 1.575,72	Tabela SUS
02.11.02.001-0 - CATETERISMO CARDIACO	R\$ 614,72	Tabela SUS
Medicamento antiagregante plaquetário (clopidogrel)	R\$ 128,88	Banco de preços MS

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Na 25ª Reunião da CONITEC, realizada nos dias 07 e 08/05/2014, os membros do plenário deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do stent farmacológico coronariano em pacientes diabéticos e pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de ressarcimento da tabela de procedimento do SUS para o stent convencional, que é atualmente de R\$ 2.034,50 (dois mil e trinta e quatro reais e cinquenta centavos).

Ficou acordado que será solicitada a criação de procedimento específico para angioplastia com implantação de stent farmacológico com o mesmo valor de ressarcimento do stent metálico no valor de R\$2.034,00.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 89/2014.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 29, DE 27 DE AGOSTO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o stent farmacológico coronariano em pacientes diabéticos e pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de ressarcimento da tabela de procedimento do SUS para o stent convencional, que é atualmente de R\$ 2.034,50 (dois mil e trinta e quatro reais e cinquenta centavos) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o stent farmacológico coronariano em pacientes diabéticos e pacientes com lesões em vasos finos (lesões de calibre inferior a 2,5 mm e extensão maior do que 18 mm), condicionada ao mesmo valor de ressarcimento da tabela de procedimento do SUS para o stent convencional, que é atualmente de R\$ 2.034,50 (dois mil e trinta e quatro reais e cinquenta centavos) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://www.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 165, de 28 de agosto de 2014, pág. 79.

12. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, D. V.; LIMA, V. C.; FERRAZ, M. B. Análise de impacto do *stents* farmacológico no orçamento do Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol.*, v. 88, n. 4, p. 458-463, 2007
- Aronow WS. Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease. In: Tallis RC, Fillit HM. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 7th ed. Philadelphia: Sauders Elsevier; 2010.
- BABAPULLE, M. N. et al. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting *stents*. *Lancet*, v. 364, p. 83–91. 2004.
- BAVRY, A. A. et al. Late Thrombosis of Drug-Eluting *Stents*: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Am J Med*, v. 119, p. 1056-1061, 2006.
- BRATS. *Stents* farmacológicos e *stents* convencionais no tratamento da doença arterial coronariana. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), número 8, Junho 2009. Disponível em: www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/brats/2009/BRATS8.pdf.
- BRAUNWALD, E. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*, v. 40, n. 7, p.1366-1374, Oct 2 2002.
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Drug Eluting *Stents* in Adults with Acute Coronary Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. 2012a. Disponível em: <http://www.cadth.ca/en>
- CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH _____. Drug Eluting *Stents* for Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease. A Review of the Clinical Evidence and Guidelines. 2012b. Disponível em: <http://www.cadth.ca/en>
- CARDOSO, C. O. et al. Perfil de uso dos *stents* farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares (CENIC). *Arq Bras Cardiol*, v. 89, n. 6, p. 356-361, Dec 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0066-782x2007001800002&script=sci_arttext. Acesso: 08/07/2013
- CÉSAR, L. A. M. et al Diretrizes de doença coronariana crônica angina estável. *Arq Bras Cardiol*, v. 83, n. supl. 2, p. 3-43, 2004.
- CUTLIP, D. E. et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary *stents* trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, v. 115, n. 17, p. 2344-2351, May 1 2007
- DATASUS. Sistema de Informações hospitalares - SIH: Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em: 18/10/2013
- DE LUCA, G. et al. Short and long-term benefits of sirolimus-eluting *stents* in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Thrombolysis*, v. 28, p. 200–210. 2009.
- FARKOUH, M. E. et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.*, n. 367, p. 2.375-2.384, 2012
- FERREIRA E, ARAÚJO DV, AZEVEDO VMP, Ferreira Jr A, Junqueira CLC, Amorim B, et al. Uso do escore de propensão na análise de custo-efetividade com utilização seletiva de *stents* farmacológicos e não-farmacológicos. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2012;20(1):21-8.
- FERREIRA E. *et al*. Análise de custo-efetividade dos *stents* farmacológicos e não farmacológicos na doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*, 94(3): 306-312. 2010.
- GREENHALGH, J. et al. Drug-eluting *stents* versus bare metal *stents* for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587. DOI:10.1002/14651858.CD004587.pub2.
- HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. McGraw Hill, 11ª ed, 2006.

- KALESAN, B. et al. Comparison of drug-eluting *stents* with bare metal *stents* in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, v. 33, p. 977–987, 2012.
- KASTRATI, A. et al. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting *Stents* with Bare-Metal *Stents*. *N Engl J Med*, v. 356, p. 1030-1039, 2007.
- LIMA et al. Consenso de Especialistas (SBC/SBHCI) sobre o Uso de *Stents* Farmacológicos. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista ao Sistema Único de Saúde *Arq Bras Cardiol* 2006; 87 : e162-e167
- LÚCIO, J. M. G. Representações sociais de adultos jovens que vivenciam a doença arterial coronariana. (Mestrado em Enfermagem. Área de Concentração: Filosofia, Saúde e Sociedade). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus.. Sistema de informações de mortalidade. Óbitos por residência por ano do óbito segundo capítulo CID-10. [acesso em 2011 fev 14]. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>
- NEYT, M. et al. Cost-effectiveness analyses of drug eluting *stents* versus bare metal *stents*: a systematic review of the literature. *Health Policy*, v. 91, n. 2, p. 107-120, Jul 2009.
- NICE. Clinical guidelines. London: 2003. www.nice.org.uk.
- NICE. Clinical guidelines. London: 2008. www.nice.org.uk.
- NORDMANN, A. J. et al. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal *stents* in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*, v. 27, p. 2784-2814, 2006.
- OLIVA, G. et al. Antiproliferative Drug-Eluting *Stents*: Systematic Review of the Benefits and Estimate of Economic Impact. *Rev Esp Cardiol*, v. 57, n. 7, p. 617-628, 2004.
- OLIVEIRA, M. Fundação de Amparo a Pesquisa do estado de São Paulo- Revista Pesquisa FAPESP, 2012, Edição On line 14:18 fevereiro
- PAN, S-H. et al. A meta-analysis of randomized trials on clinical outcomes of paclitaxel-eluting *stents* versus bare-metal *stents* in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, v. 11, n. 10, p.754-761, 2010.
- PAN, S-H. et al. Clinical outcomes of sirolimus-eluting *stents* versus bare metal *stents* in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Chin Med J*, v. 122, n. 1, p. 88-92, 2009.
- PISCIONE, F. et al. Clinical Impact of Sirolimus-Eluting *Stents* in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, v. 74, p. 323–332, 2009.
- POLANCZYK, C. A.; WAINSTEIN, M, V.; RIBEIRO, J. P. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting *stents* in percutaneous coronary interventions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*, v. 88 n. 4, p. 464-474, 2007
- STEFANINI, G. G. e HOLMES JUNIOR, D. R. Drug-Eluting Coronary-Artery *Stents*. *N Eng J Med*, v. 368, p. 254-265, 2013.
- STETTLER, C. et al. Outcomes associated with drug-eluting and baremetal *stents*: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, n. 370, p. 937-948, 2007
- SUH, H. S. et al. Drug-eluting *stents* versus bare-metal *stents* in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*, v. 27, n. 1, p. 11-22, 2011.
- TEICH V, ARAUJO D V. Custo da Síndrome Coronariana Aguda *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94
- WAHA, A. et al. Everolimus-Eluting Versus Sirolimus-Eluting *Stents*: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circ Cardiovasc Interv*, v. 4, p. 371-377, 2011.