

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA (TMT-microRNA) (UAT 95)

No dia 22 de agosto de 2023, na 19ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA (TMT-microRNA)*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ONKOS DIAGNÓSTICOS MOLECULARES LTDA seguida seguida da apresentação de considerações por representantes da Unimed do Brasil e da Confederação Nacional da Indústria e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Conselho Nacional de Saúde, Federação Brasileira de Hospitais – FBH, NUDECON/RJ, Conselho Federal de Odontologia – CFO, AMB, Fundação Procon SP, COFEN, Confederação Nacional da Indústria, FBH - Federação Brasileira de Hemofilia manifestaram posicionamento favorável à incorporação da tecnologia TMT microRNA - Teste molecular para Classificação de nódulos de tireoide por perfil microRNA;
- Unimed do Brasil, FenaSaúde, ABRAMGE, CMB e UNIDAS recomendam pela não incorporação da tecnologia dadas as elevadas incertezas evidenciadas nos estudos clínicos apresentados e que induzem a excessiva incerteza nos modelos econômicos e de impacto orçamentário;
- Ministério da Fazenda recomenda a não incorporação da tecnologia.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

UAT nº 95

Teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA (TMT-microRNA)

Indicação:

Nódulos de Tireoide Indeterminados

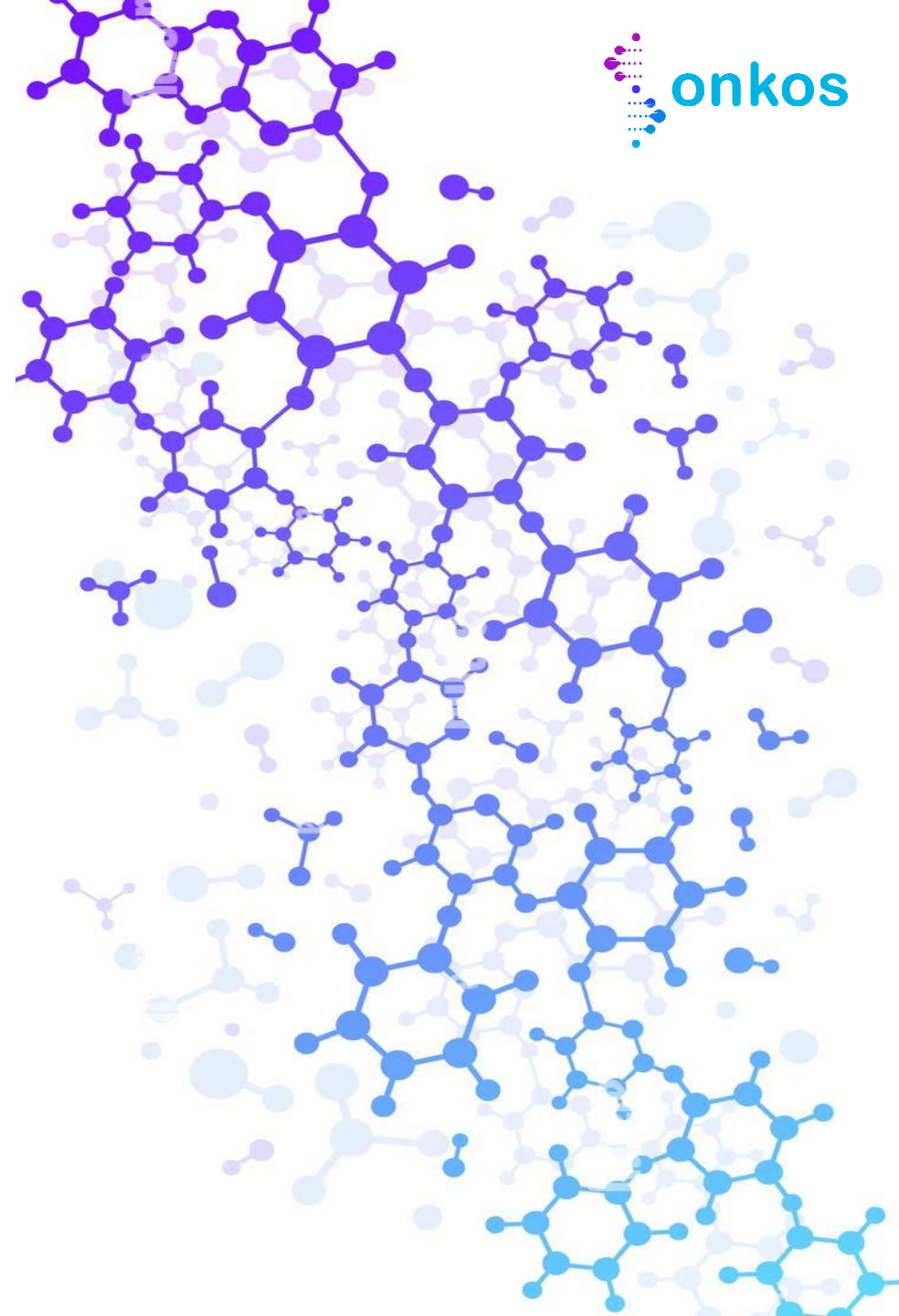
(Bethesda 3 ou 4)

Dr. Marcos Santos, PhD

Biólogo Molecular
Cientista Chefe – Lab. Onkos

Sandro Paim, MBA

Economista
Consultor Externo Acesso



CONFLITOS DE INTERESSE

Founder



Dr. Marcos Santos, PhD
Biólogo Molecular
Cientista Chefe – Lab. Onkos

*Consultor
Remunerado*



Sandro Paim, MBA
Economista
Consultor Externo

MOTIVAÇÕES DA PAR

- ❑ **Necessidade não atendida no ROL ANS**
- ❑ **Recomendação em diretrizes nacionais e internacionais**
- ❑ **Evidências científicas na população brasileira de mundo real**
- ❑ **Melhora do desfecho clínico (evitar cirurgias desnecessárias) e qualidade de vida dos pacientes**
- ❑ **Economia de recursos ao Sistema de Saúde Suplementar (gastos desnecessários)**
- ❑ **Tecnologia 100% nacional**



O PROBLEMA DE SAÚDE

Dr. Marcos Santos, PhD

Biólogo Molecular

Cientista Chefe – Lab. Onkos

NÓDULOS DE TIREOIDE: UM PROBLEMA DE SAÚDE MUITO PREVALENTE



Até

60%

da população
brasileira vai
identificar um
nódulo ao longo
da vida (SBEM)

Cerca

50 mil

nódulos/ano
na Saúde
Suplementar

DIRETRIZES CLÍNICAS: PAAF EM NÓDULOS SUSPEITOS



NACIONAIS



INTERNACIONAIS



INVESTIGAÇÃO DO NÓDULO TIREOIDEANO



SUSPEITOS AO
ULTRASOM



PUNÇÃO ASPIRATIVA
(PAAF)

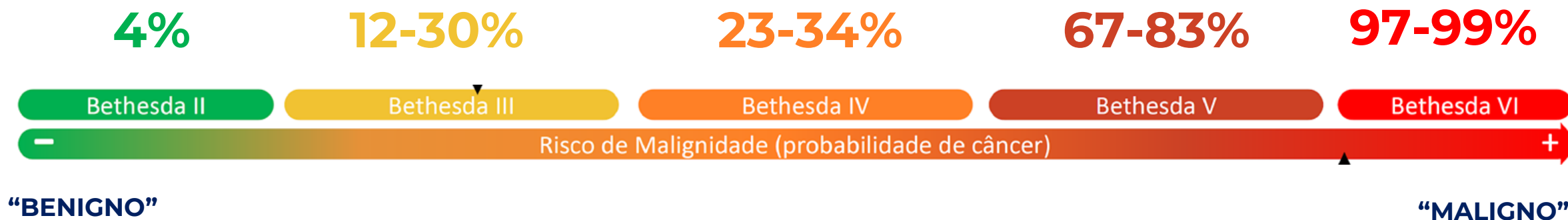
SISTEMA DE BETHESDA, NÃO É ESTADIAMENTO!

ESCALA DE RISCO DO MALIGNIDADE

PROBABILIDADE DE CÂNCER

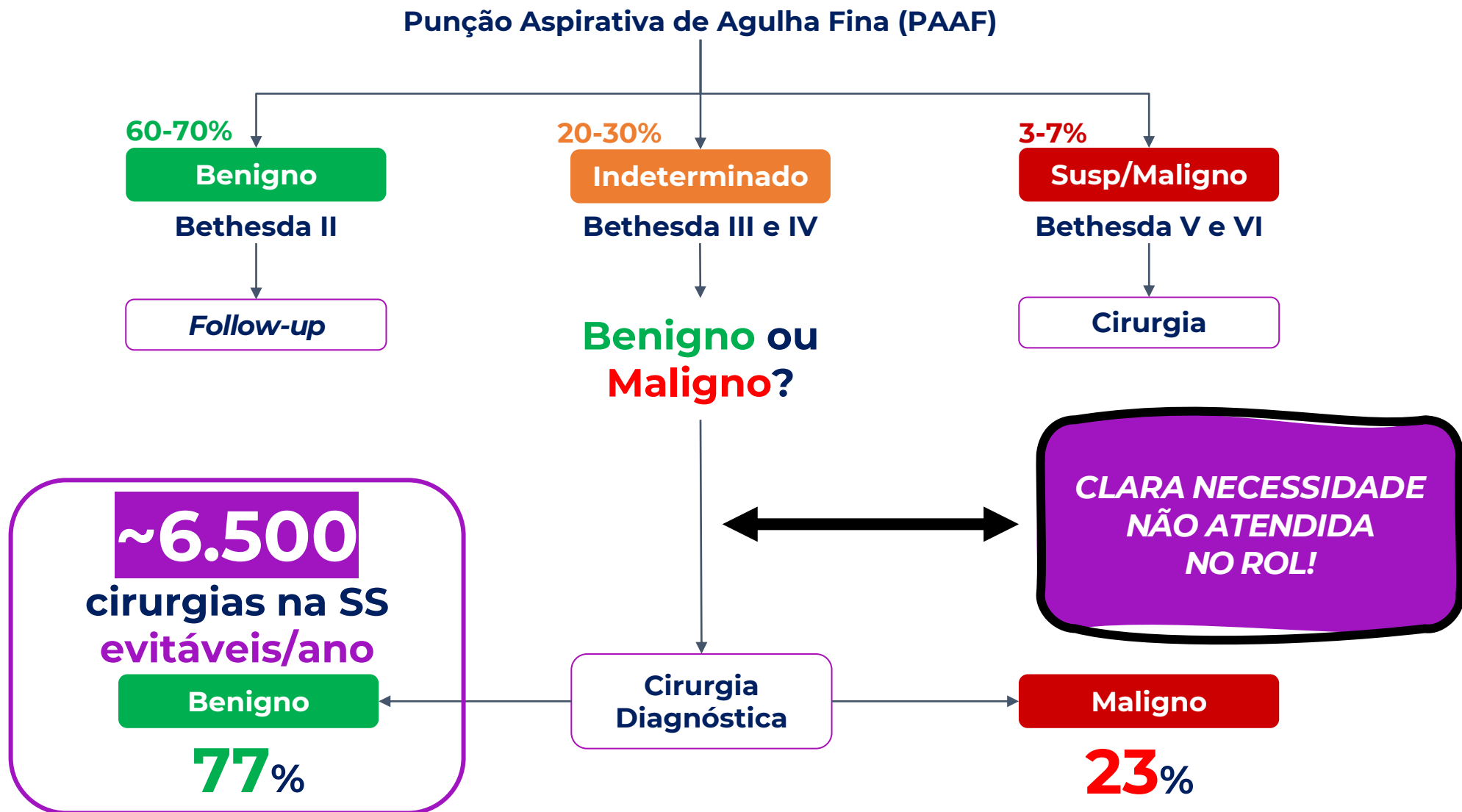
The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Syed Z. Ali,¹ Zubair W. Baloch,² Beatrix Cochand-Priollet,³ Fernando C. Schmitt,⁴
Philippe Vielh,⁵ and Paul A. VanderLaan⁶



BIÓPISA PAAF:

77% DAS CIRURGIAS EM INDETERMINADOS SÃO DESNECESSÁRIAS



GUIDELINES OFICIAIS: RECOMENDAM O USO DE TESTES MOLECULARES DESDE 2015

Diretriz brasileira 2015

Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus



Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro

Pedro Wesley Rosário¹, Laura S. Ward², Gisah A. Carvalho³, Hans Graf⁴, Rui M. B. Maciel⁵, Léa Maria Z. Maciel⁶, Ana Luiza Maia⁶, Mário Vaisman⁷


Recommendation 13

Molecular markers are helpful in defining the nature of thyroid nodules, especially those with undetermined cytology (Bethesda category III or IV) (Recommendation A). Consistently, the surgical recommendations above (especially R10 and R11) may be modified when molecular markers are used.

The use of molecular testing in

When to use it

- Consider molecular testing in indeterminate thyroid nodules, if available
- 1; ØØØØ; 9/9, round 1



NCCN Guidelines 2016



National Comprehensive Cancer Network®

MOLECULAR DIAGNOSTIC RESULTS

AUS/FLUS^{i,k}
Bethesda III

Repeat FNA cytology and/or
Consider molecular diagnostics^f

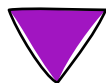
Follicular neoplasm^{i,j}
Bethesda IV

Consider molecular diagnostics^f

CIRURGIA DE TIREOIDE: PACIENTE CRÔNICO PARA O SISTEMA DE SAÚDE



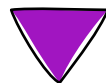
REPOSIÇÃO HORMONAL (LT4)



- Por **toda** a vida
- Ajuste de dose (média):
14.5 semanas
- Pode levar ao **hiper** ou **hipotireoidismo**, que **reduzem** qualidade de vida



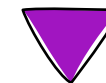
HIPOPARATIREOIDISMO



- Aumento de hospitalizações por **hipocalcemia**
- **Redução** significativa em níveis de qualidade de vida



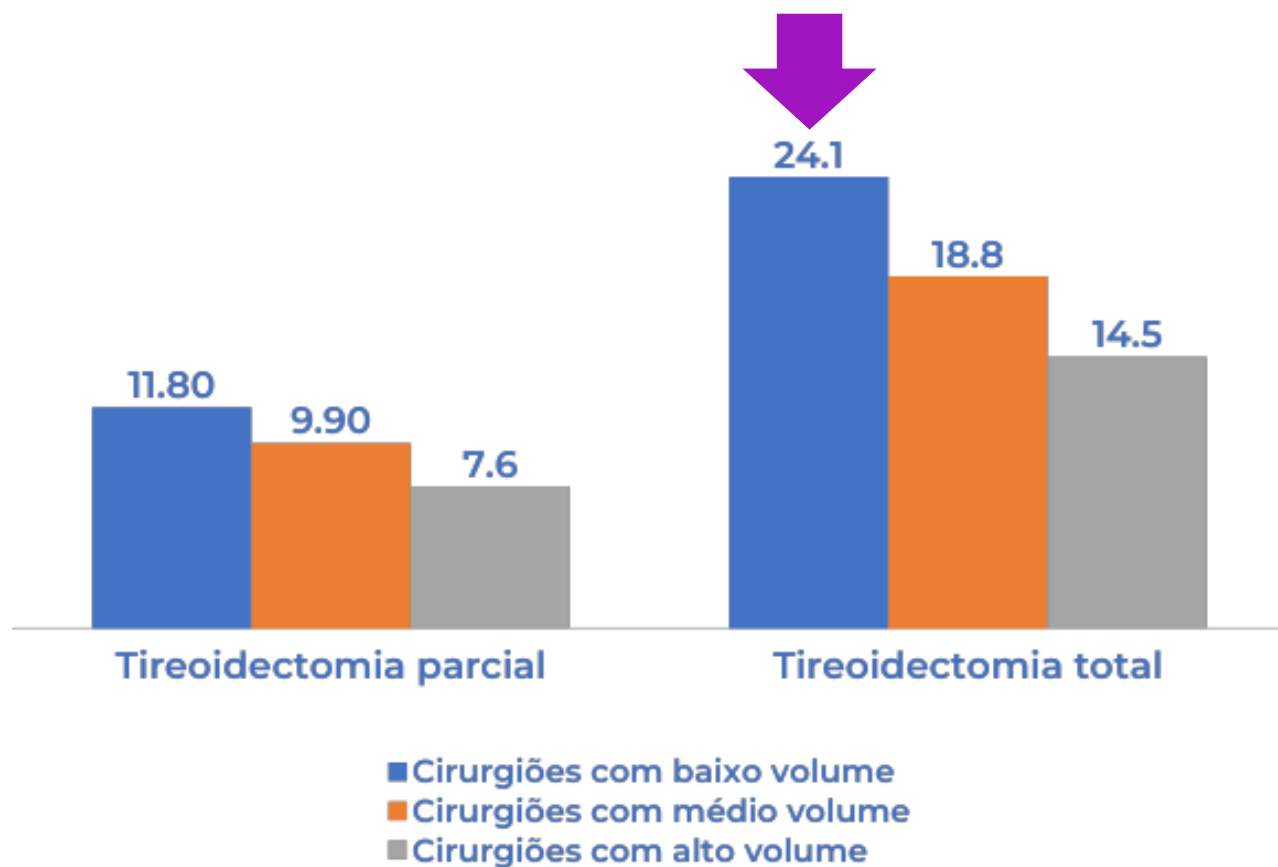
DANOS À VOZ



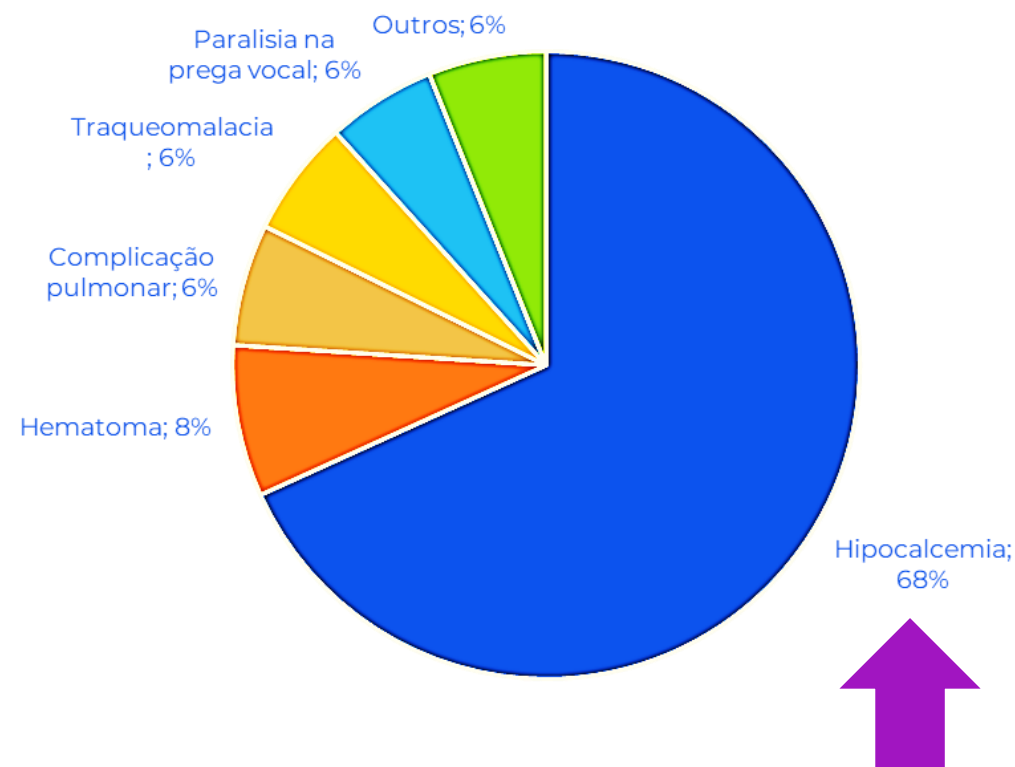
- Rouquidão ou perda de voz transitória ou **definitiva**

CIRURGIA DE TIREOIDE: TAXA DE COMPLICAÇÕES PÓS-CIRURGICAS É ALTA

Taxa de complicações pós cirurgicas (%):



Complicações mais incidentes



CIRURGIAS NA REGIÃO DO PESCOÇO: PRINCIPAL CAUSA DE HIPOPARATIREOIDISMO (INCAPACITANTE)

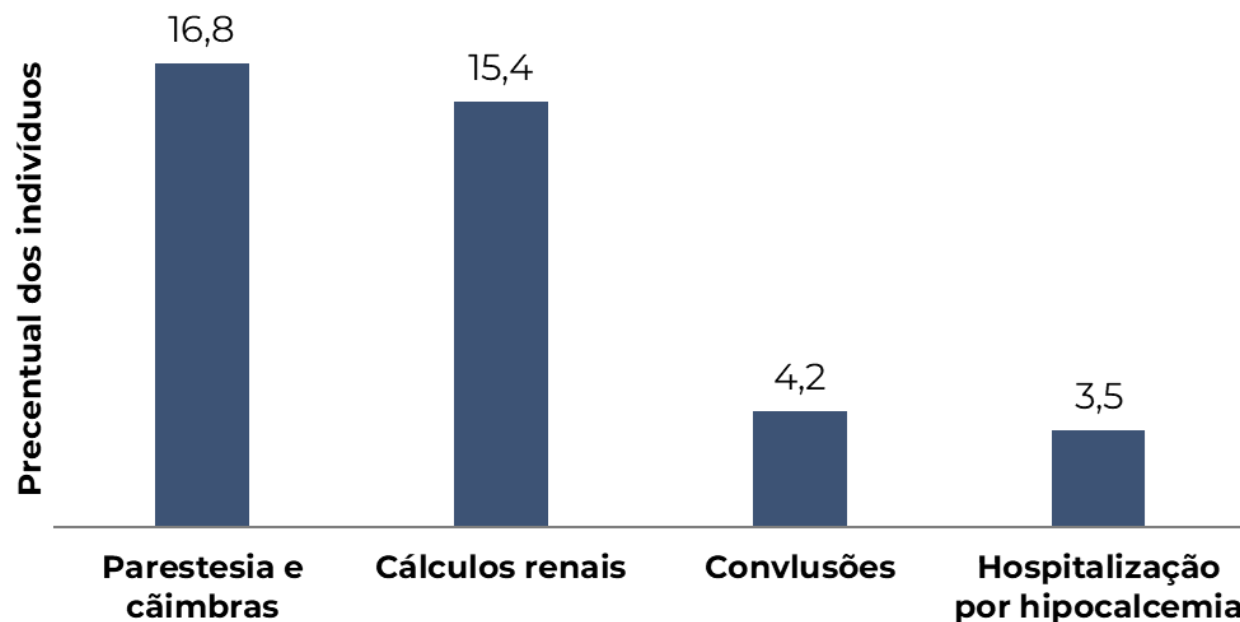
Cerca

84 %

dos casos

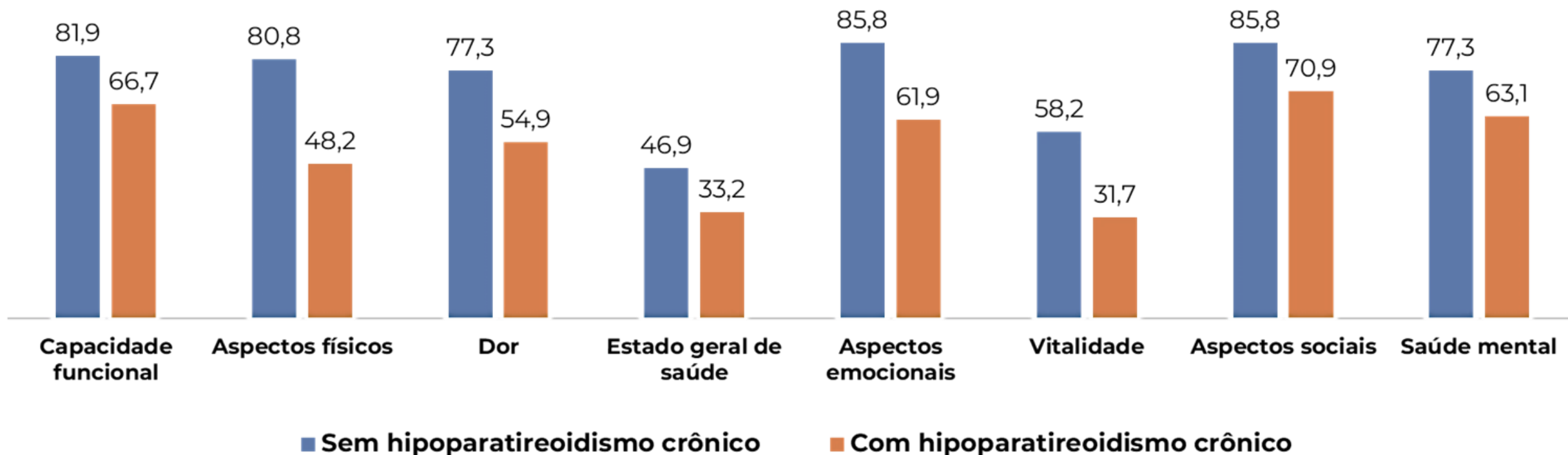
de hipoparatiroidismo
são causados por
cirurgias de pescoço

Principais consequências do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico



QUALIDADE DE VIDA: SIGNIFICATIVAMENTE REDUZIDA EM TODOS OS DOMÍNIOS

Escores de qualidade de vida –
pacientes **com e sem** hipoparatiroidismo crônico




CENÁRIO ATUAL DA SAÚDE SUPLEMENTAR

**PAAF
INDETERMINADA**

**FÁCIL ACESSO NA SAÚDE
SUPLEMENTAR**

AUSENTE NO ROL



Cirurgia diagnóstica
Negativa para malignidade



Teste Molecular
Negativo para malignidade

**Essa cirurgia,
poderia ter
sido evitada?**

- Lesão de nervo laríngeo
- Hipocalcemia
- Hipoparatiroidismo
- Hospitalizações
- Perda de qualidade de vida
- Perda da voz
- Perda da tireoide
- Custos evitáveis

- Preservação da tireoide
- Não exposição ao risco da cirurgia
- Não necessidade de internação
- Economia de recursos
- Preservação da qualidade de vida



REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

TECNOLOGIA

Dr. Marcos Santos, PhD

Biólogo Molecular

Cientista Chefe – Lab. Onkos

TESTES MOLECULARES PARA TIREOIDE:

EXISTEM APENAS **4** DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE NO MUNDO



RNA-seq
(Afirma)



DNA/RNA
(ThyroSeq v3)



microRNA/DNA
(ThyraMIR/ThyGeNEXT)



TMT-microRNA
(mir-THYpe)

CBHPM 4.03.14.60.0

TUSS: 4.03.14.60.0

PERGUNTA PICOS

P

POPULAÇÃO

Bethesda III ou IV (indeterminados)

I

INTERVENÇÃO

TMT-microRNA (painel específico)
em citologia de PAAF

C

COMPARADOR

Não realização do teste molecular ou
sem comparador

O

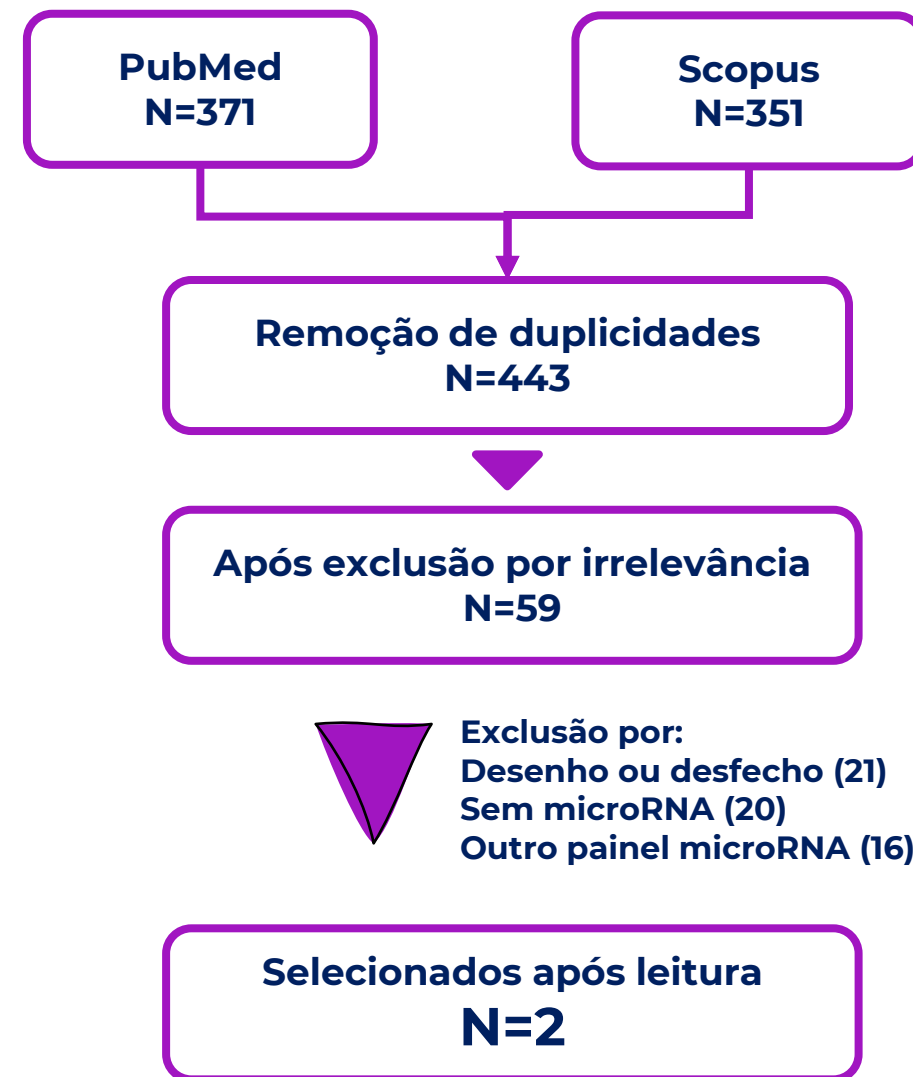
DESFECHO (OUTCOMES)

Sensibilidade, Especificidade, Valores Preditivos,
cirurgias evitadas, custos evitados

S

DESENHO DO ESTUDO

Transversais, longitudinais (prospectivos ou
retrospectivos) e revisões sistemáticas de acurácia



ESTUDO #1: RETROSPECTIVO



THYROID
Volume 28, Number 12, 2018
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2018.0254

Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides

Marcos Tadeu dos Santos,^{1,2} Ana Lígia Buzolin,¹ Ricardo Ribeiro Gama,^{2,3} Eduardo Caetano Albino da Silva,⁴ Rozany Mucha Dufloth,⁴ David Livingstone Alves Figueiredo,⁵ and André Lopes Carvalho^{2,3}



171

pacientes



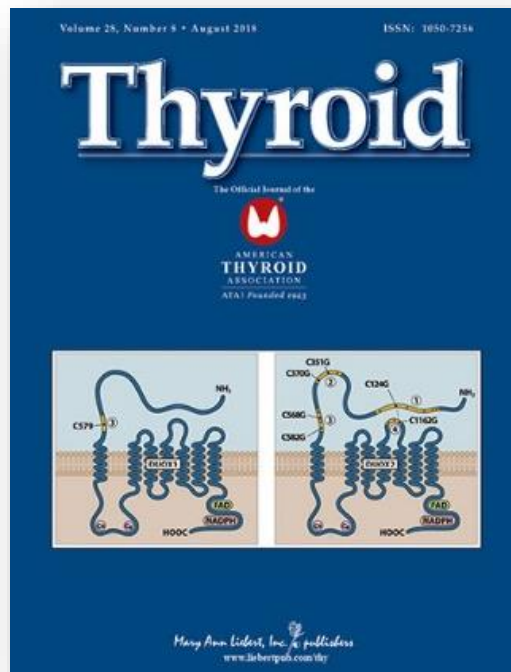
100%



vs.



ESTUDO #1: RETROSPECTIVO



SEM NOVA PAAF

Tecnologia Segura

Não é necessário nenhum procedimento adicional



171 pacientes

vs.



ESTUDO #2: PROSPECTIVO, MULTICÊNTRICO E DE MUNDO REAL



Articles

THE LANCET *Discovery Science*

www.thelancet.com Vol 82 Month , 2022

Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation study



Marcos Tadeu Santos,^{ab*} Bruna Moretto Rodrigues,^a Satye Shizukuda,^a Andrei Félix Oliveira,^a Miriane Oliveira,^a David Livingstone Alves Figueiredo,^c Giuliano Molina Melo,^{de} Rubens Adão Silva,^f Claudio Fainstein,^g Gerson Felisbino dos Reis,^h Rossana Corbo,ⁱ Helton Estrela Ramos,^j Cléber Pinto Camacho,^k Fernanda Vaisman,^{ij} and Mário Vaisman^l

^aResearch and Development (R&D), Onkos Molecular Diagnostics, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^bMolecular Oncology Research Centre, Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil

^cHead and Neck, Midwestern State University (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brazil

^dOtorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Paulista Medical School/UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil

^eHead and Neck Surgery, The Portuguese Beneficence of São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brazil

^fSurgical Cancerology, Complexo ISPON, Ponta Grossa, PR, Brazil

^gGeneral Surgery, Fluminense Federal University (UFF), Niterói, RJ, Brazil

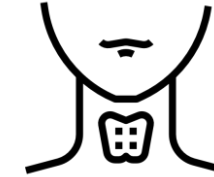
^hHead and Neck Surgery, University of São Paulo (USP) HC-FMRP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

ⁱEndocrinology, National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^jHealth and Sciences, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^kEndocrinology, Paulista Medical School/UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil

^lEndocrinology, Medical School, Rio de Janeiro Federal University (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil



435

PACIENTES



128

LABORATÓRIOS



Todas as 5 regiões
do Brasil

Todos Bethesda 3 ou 4



ESTUDO #2: PROSPECTIVO, MULTICÊNTRICO E DE MUNDO REAL

PERFORMANCE DIAGNÓSTICA

95%
NPV

66%
PPV

SIMILAR AO
BETHESDA 2
BENIGNO

UTILIDADE CLÍNICA

-52%
CIRURGIAS
TOTAIS

92%
INFLUÊNCIA
EM DECISÃO

THE LANCET *Discovery Science*

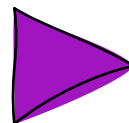
TMT-microRNA NO MUNDO REAL: QUASE 2.000 TIROIDES BRASILEIRAS SALVAS!

3.052

**pacientes testados
Bethesda 3 ou 4**



2018-2023

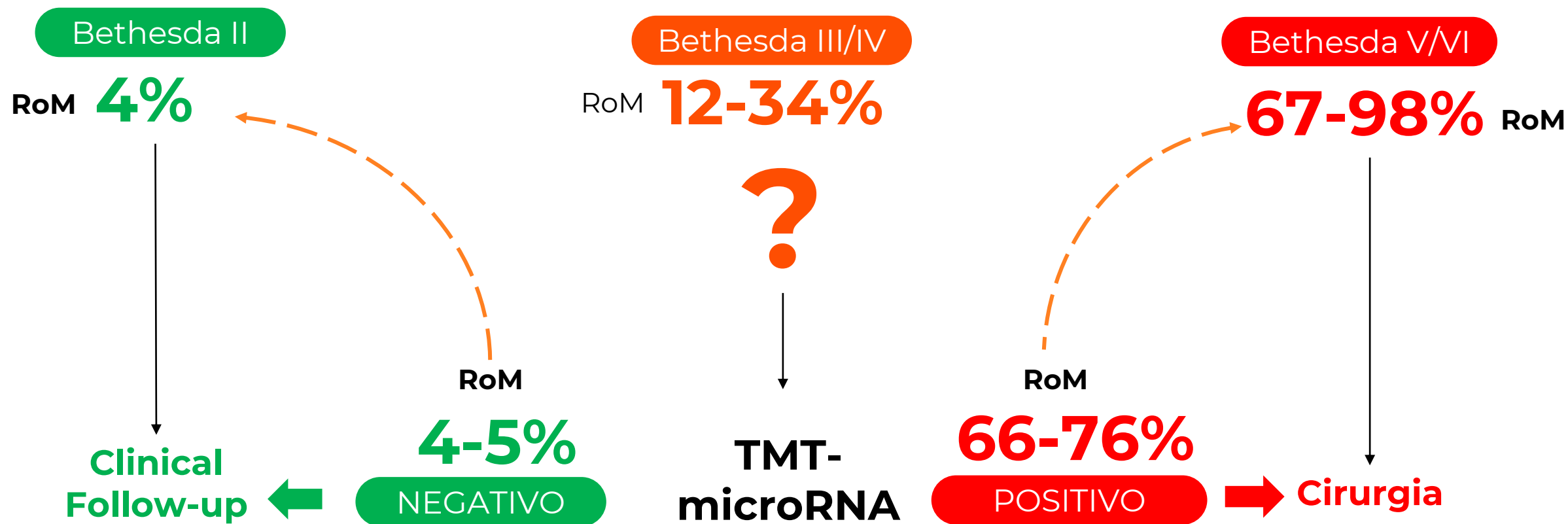


1.927

**resultados
negativos**

63%

RISCO DE MALIGNIDADE (ROM): É ACEITO PARA GUIAR CONDUTA



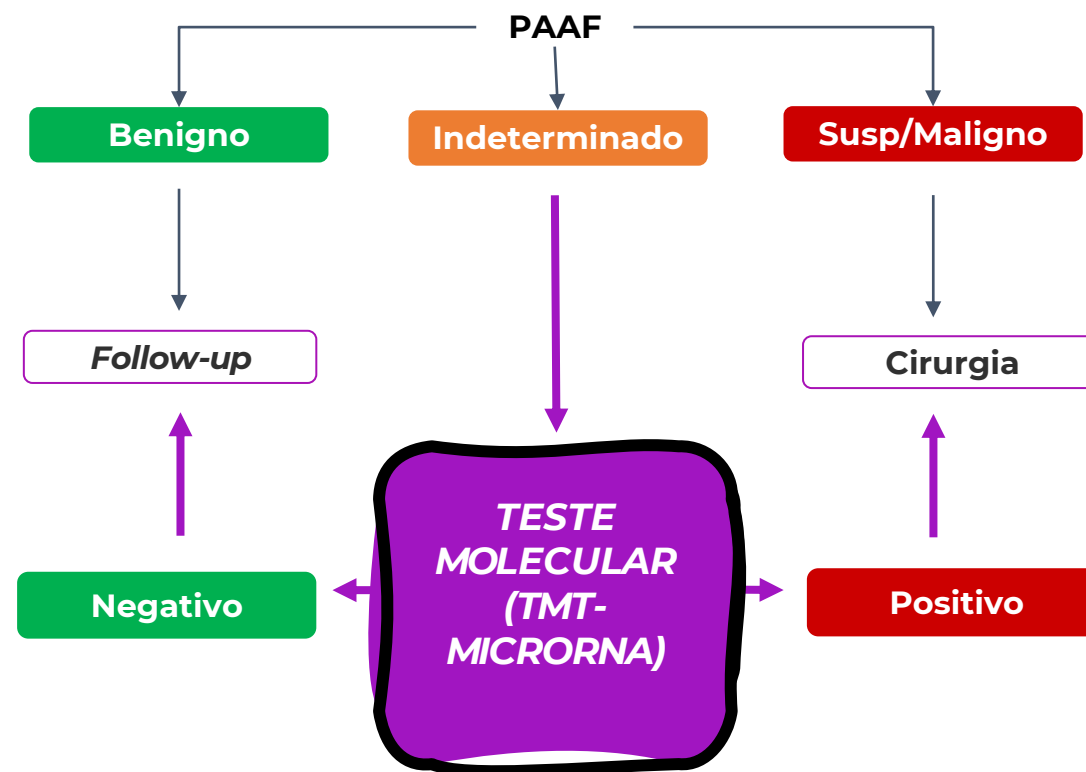
CAPACIDADE INSTALADA: DISPONIBILIDADE EM TODO TERRITÓRIO NACIONAL



PROPOSTA DE DUT: TMT-MICRORNA COBRE UMA NECESSIDADE NÃO ATENDIDA

Sugestão de DUT:

- Teste molecular por perfil de microRNA
- Nódulos de tireoide **indeterminados**, ou seja,
- Classificação no Sistema de **Bethesda categorias 3 ou 4**
- **Não** elegíveis:
Bethesda categorias 1, 2, 5 e 6



A população-alvo é formada por um grupo específico de pacientes com nódulos de tireoide. Estes pacientes devem possuir nódulos de tireoide indeterminados, ou seja, que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias III ou IV.

Não são elegíveis ao TMT-microRNA pacientes que na análise citológica da(s) lâmina(s) de PAAF tiveram classificação no Sistema de Bethesda categorias I, II, V ou VI.



AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Sandro Paim, MBA

Economista
Consultor Externo

AVALIAÇÃO ECONÔMICA: ESTRUTURA DO MODELO

Objetivo:

Avaliar a razão de custo-efetividade incremental de TMT microRNA

1

Estrutura do Modelo

**Razão de custo-efetividade incremental:
modelo de árvore de decisão
seguido por uma fase Markov.**

(inspirado nas análises publicadas por Li e col. e pela agência de ATS da província canadense de Ontário)

2

Horizonte de Tempo

Vida

horizonte de tempo de 40 anos

tempo suficiente para que se exceda com folga a expectativa de vida da população brasileira

*(Idade média ao diagnóstico – **50** anos)*

3

Desfechos e Taxa de Desconto

Custos e AVAQ (anos de vida ajustados à qualidade)
Razão RCEI (razão de custo-efetividade incremental)

*(Assumiu-se **5%** de taxa de desconto tanto para o desfecho de saúde quanto o de custo)*

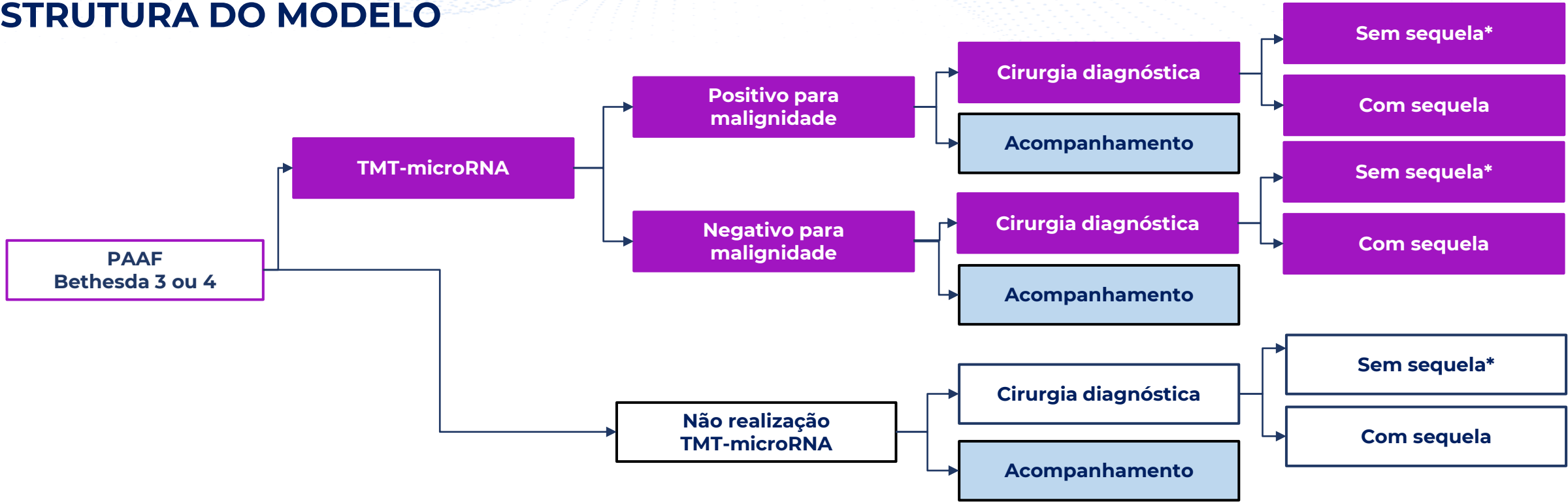
4

Parâmetros

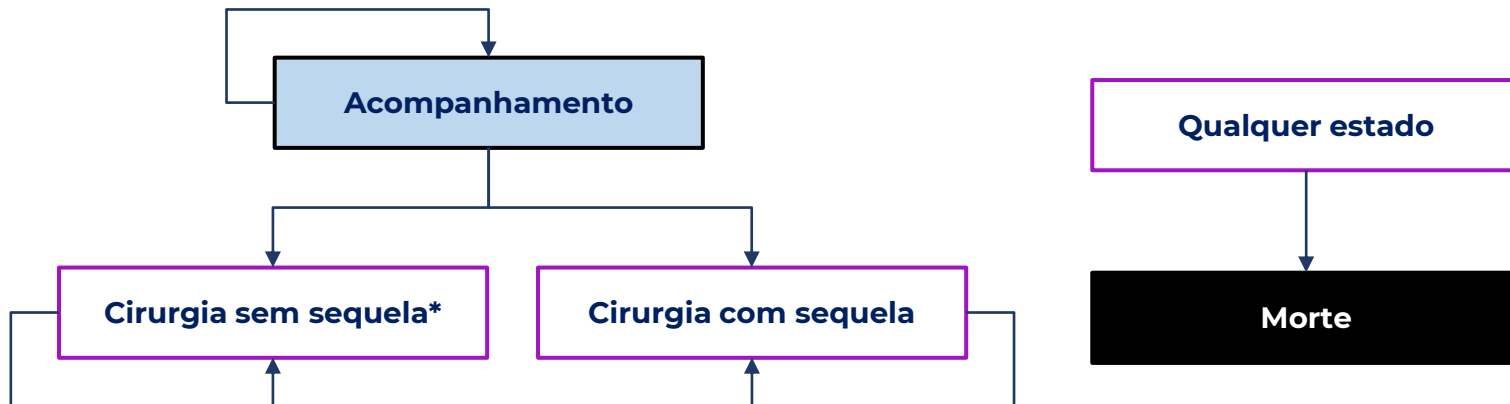
- Performance estatística do TMT-microRNA
- Qualidade de Vida e
- Custo Procedimentos (cirurgia e teste)

ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE: ESTRUTURA DO MODELO

Árvore de decisão



Markov



*Exceto hipotireoidismo

- **Desfecho:** custo/AVAQ
- **Horizonte de tempo:** vida

ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE: PARÂMETROS



Parâmetros de Custo dos Procedimentos

Parâmetro	Valor (R\$)	Método de cálculo ou referência
Cirurgia, exames pré-operatórios e acompanhamento	14.779,55	
Tireoidectomia e acompanhamento pós-operatório	9.387,15	Santos, 2022
Exames pré-operatórios	3.282,96	Tabela CBHPM. <i>Laringoscopia, TC do pescoço, US de tireoide, US de pescoço, ECG, RX de tórax, hemograma</i>
Monitorização intraoperatória do nervo laríngeo recorrente	4.218,88	CBHPM
Proporção de cirurgias em que se realiza monitorização do nervo laríngeo	50%	Premissa validada com especialistas: variação a ser testada na análise de sensibilidade
Observação	99,53	Valor de consulta, de acordo com tabela CBHPM ³²
TMT-microRNA	4.100,00	Estipulado pela demandante em compromisso público
Reinternação	3.449,35	Valor de diária relatado pelo STJ (750,00) ⁶⁷ , multiplicado por 4,63 diárias (Observatório ANAHP)
Atendimento de emergência	2.196,00	Freitas, 2017 ⁶⁸

Parâmetro de Custo do TMT-microRNA

• **R\$ 4.100,00** por nódulo

Valor firmado através de compromisso público em cartório

Parâmetro de Qualidade de Vida

Parâmetro	Valor	Limite inferior	Limite superior	Referência
Observação, sem cirurgia	0,909	0,727	1,000	Ontario Health, 2022
Hipotireoidismo permanente	0,869	0,695	1,000	Ontario Health, 2022
Hipoparatiroidismo e lesão de nervo laríngeo recorrente	0,629	0,503	0,755	Ontario Health, 2022
Perda de qualidade de vida temporária em decorrência da tireoidectomia	-0,013	-0,010	-0,016	Ontario Health, 2022

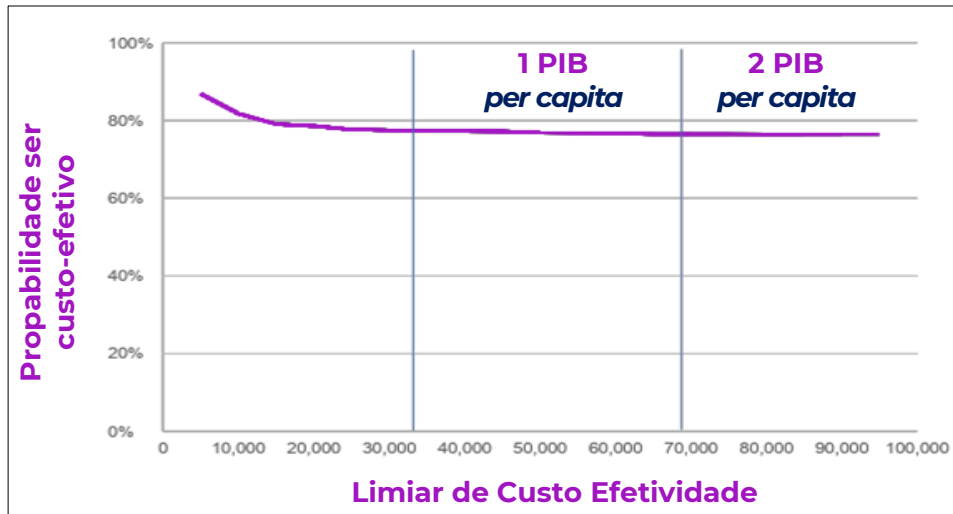
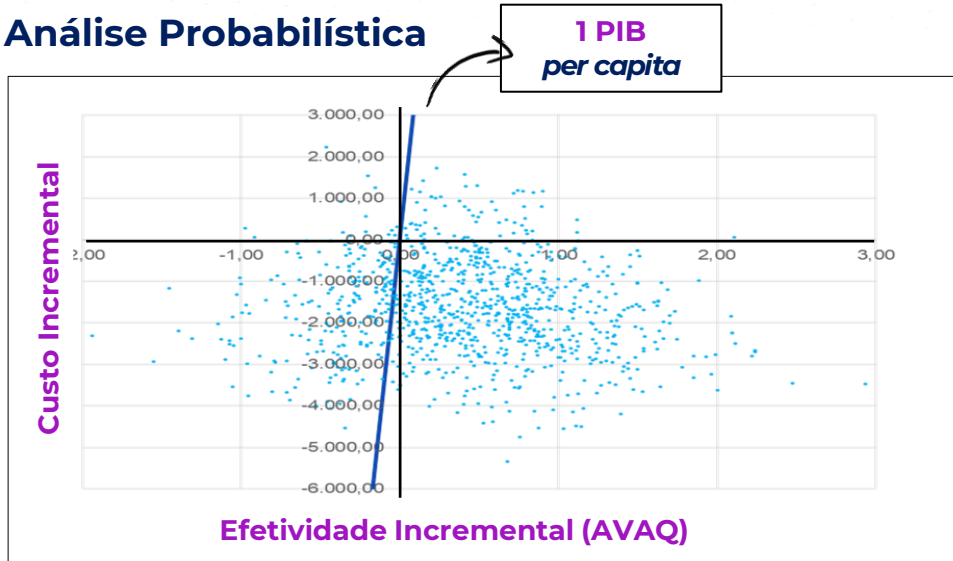
ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE



Categoria	Parâmetro	Valor base	Inferior	Superior
Geral	Taxa de desconto para desfechos de saúde	5,0%	2,5%	7,5%
Geral	Taxa de desconto para desfechos de custo	5,0%	2,5%	7,5%
Geral	Idade media do paciente com nódulo	50	40	60
Probabilidades	Especificidade	81,65%	76,6%	86,0%
Probabilidades	Sensibilidade	89,30%	82,0%	94,3%
Probabilidades	Prevalência de malignidade em nódulos indeterminados	23%	18,4%	27,6%
Probabilidades	Probabilidade de cirurgia em caso de não realização do TMT-microRNA	57%	45,3%	67,9%
Probabilidades	Probabilidade de cirurgia em caso de resultado positivo	92%	73,2%	100,0%
Probabilidades	Probabilidade de cirurgia em caso de resultado negativo	7%	5,7%	8,5%
Probabilidades	Incidência de hipoparatiroidismo permanente após cirurgia	5%	4,1%	6,1%
Probabilidades	Incidência de lesão de nervo laríngeo permanente após cirurgia	4%	3,0%	4,6%
Probabilidades	Probabilidade de atendimento de emergência após cirurgia	0,117	9,4%	14,0%
Probabilidades	Probabilidade de reinternação	0,034	2,7%	4,1%
Probabilidades	Probabilidade anual de detecção de câncer não previamente detectado	0,200	10,0%	33,0%
Qualidade de vida	Observação, sem cirurgia	0,909	0,727	1,000
Qualidade de vida	Hipotireoidismo permanente	0,869	0,695	1,000
Qualidade de vida	Hipoparatiroidismo e lesão de nervo laríngeo	0,629	0,503	0,755
Qualidade de vida	Perda de qualidade de vida temporária por tireoidectomia	-0,013	-0,010	-0,016
Mortalidade	Probabilidade de morte relacionada à cirurgia	0,001	0,001	0,001
Mortalidade	Risco relativo de morte em pacientes com câncer não identificado em relação à população geral	1,800	1,440	1,000
Custos	Cirurgia e acompanhamento	9.387	7.510	11.265
Custos	Exames pré-operatórios	3.283	2.626	3.940
Custos	Monitorização intraoperatória de nervo laríngeo	4.219	3.375	5.063
Custos	Proporção de pacientes que realizam monitorização pré-operatória de nervo laríngeo	50%	30,0%	70,0%
Custos	Observação	100	80	119
Custos	TMT-microRNA	4.100	3.280	4.920
Custos	Reinternação	3.449	2.759	4.139
Custos	Atendimento de emergência	2.196	1.757	2.635

ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE: RESULTADOS

Análise Probabilística



Probabilidade de ser custo-efetivo **77,3%**
 Probabilidade de ser dominante **69,3%**

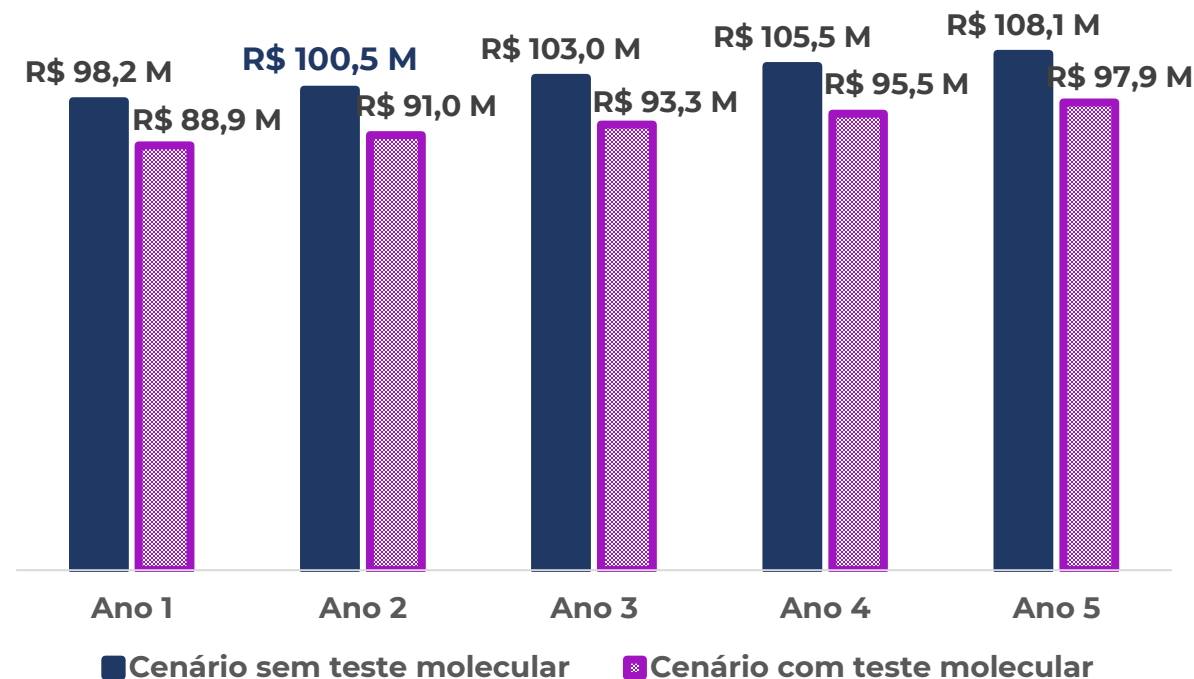
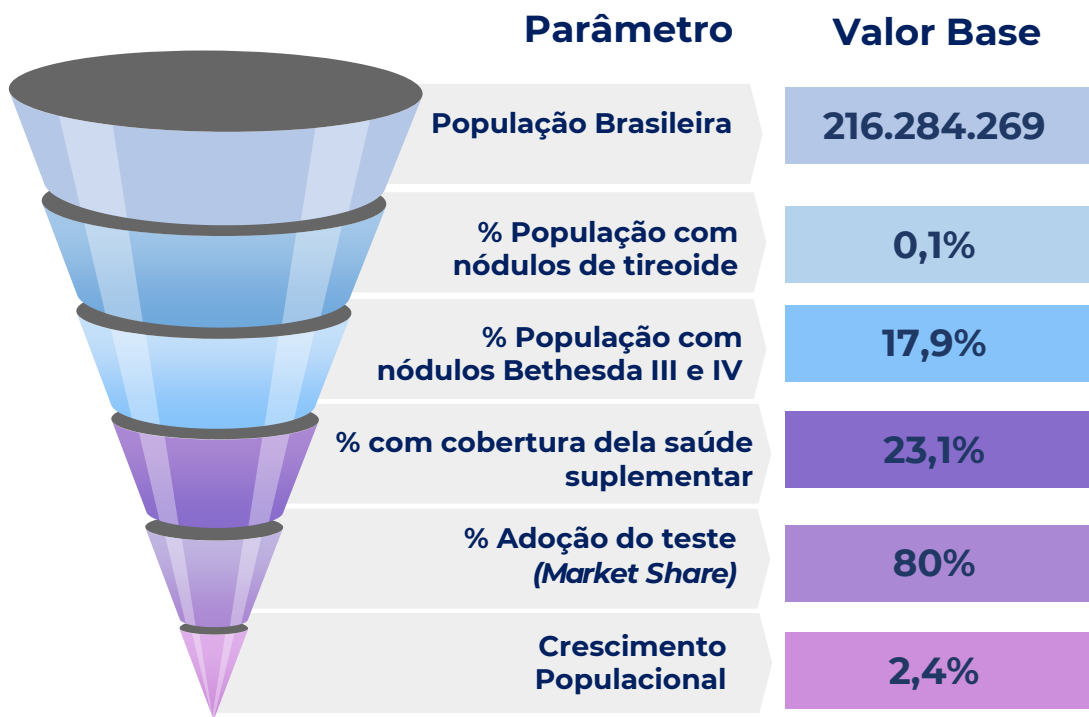
- **custo-efetivo** em relação a **não** realização do teste
- **dominante** em relação a **não** realização do teste.

	AVAQ com desconto	Custos com desconto (R\$)
Com TMT-microRNA	14,00	11.673,72
SemTMT-microRNA	13,62	13.288,20
Diferença	AVAQ incremental 0,38	Custo incremental (-)1.614,47

A razão de custo-efetividade incremental:

R\$ (-)4.248 por AVAQ ganho

AVALIAÇÃO ECONÔMICA: ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Nódulos de tireoide	216.284	221.545	226.934	232.454	238.108	1.135.326
Nódulos indeterminados	38.715	39.657	40.621	41.609	42.621	203.223
Nódulos indeterminados na Saúde Suplementar	8.946	9.163	9.386	9.615	9.848	46.958

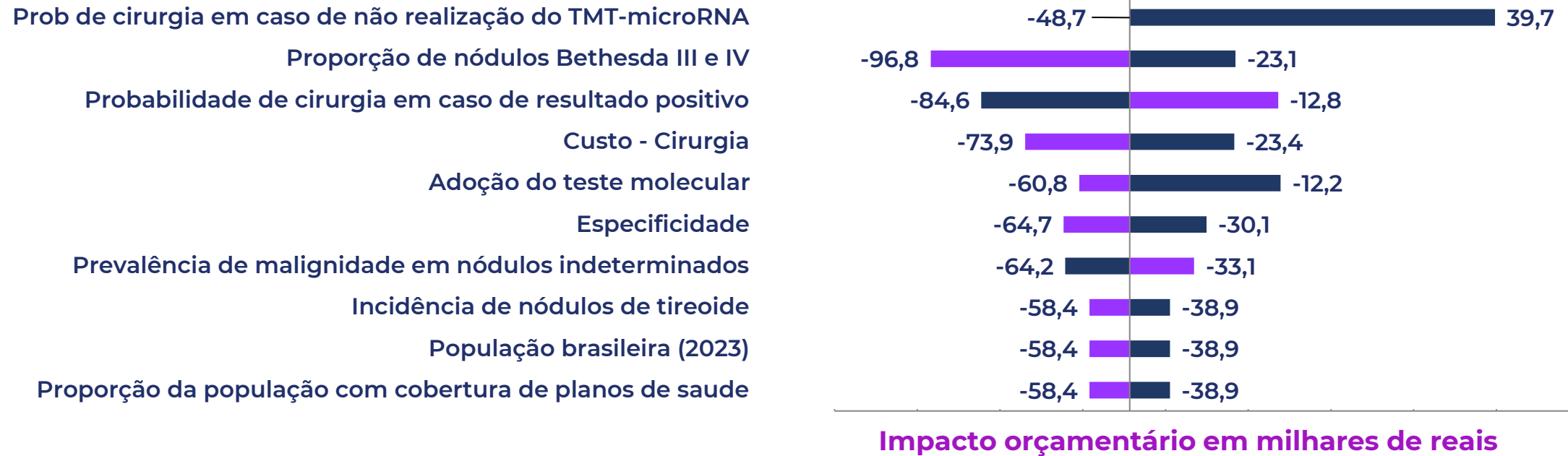
COM TMT-microRNA:

R\$ (-)48,7MM

ECONOMIA AO SISTEMA

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA



O único parâmetro capaz de alterar a conclusão da análise (mais custoso):

- probabilidade de cirurgia em caso **de não** realização do TMT-microRNA

AVALIAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS:

NICE National Institute for Health and Care Excellence

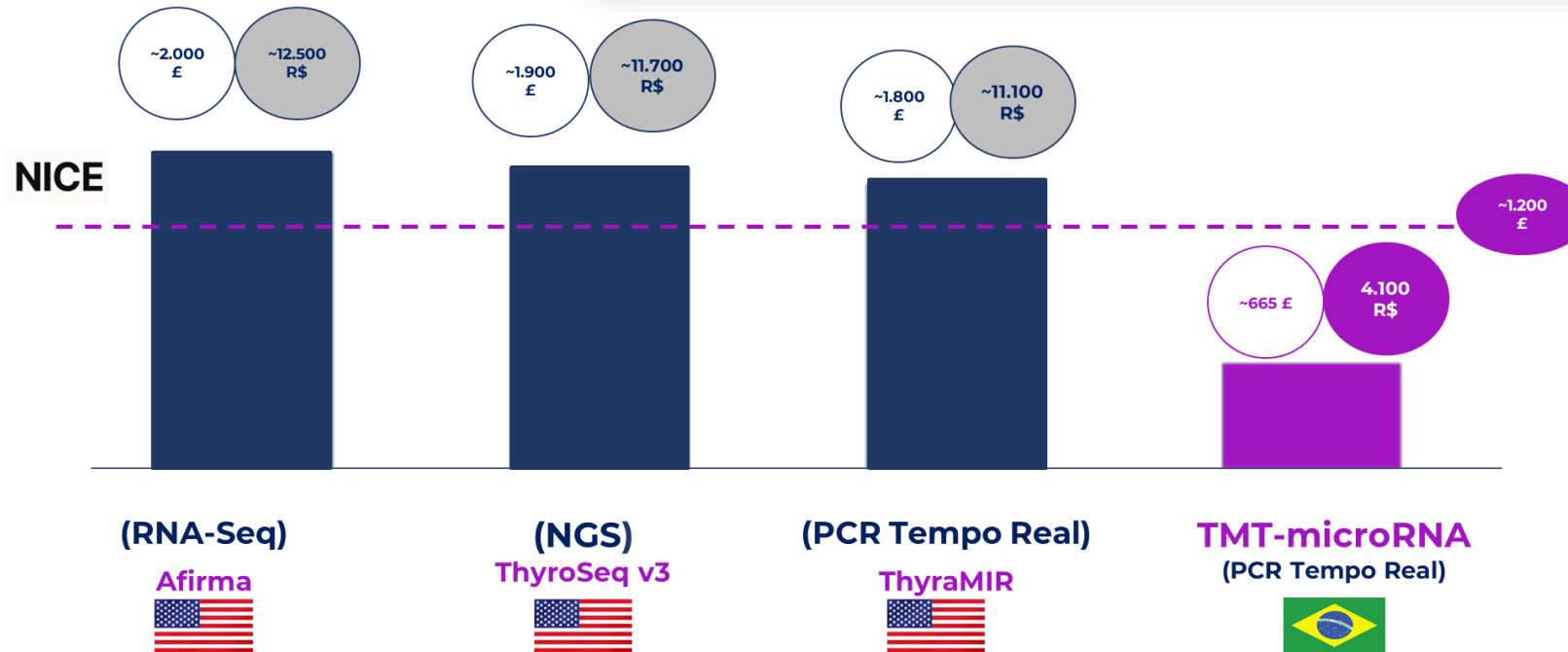
The results of the model indicate that CNB and selective use of molecular testing is not cost-effective compared to CNB and selective use of hemithyroidectomy. The threshold analysis shows that the price of the test should be below £1,200, which is higher than the estimated price of the cheapest test, ThyroSeq V3. In people with Thy3f, it is uncertain whether routine use of molecular testing with ThyroSeq V3 is cost-effective compared to routine use of hemithyroidectomy due to the high uncertainty associated with the first

Thyroid cancer: assessment and management

[F] Evidence review for molecular testing

1.1.12.5 Other factors the committee took into account

The committee were aware that molecular testing is a new and rapidly developing area. While these tests are not readily available in the UK they anticipate that their value will



	2019	2023
Comparador	<ul style="list-style-type: none">▪ Comparador: PAAF	<ul style="list-style-type: none">▪ Inspirado especialmente em modelo utilizado pela agência de ATS de Ontário;▪ Comparador: não realização do teste molecular
Estudos	<ul style="list-style-type: none">▪ Retrospectivo (171 pacientes)	<ul style="list-style-type: none">▪ Retrospectivo (171 pacientes)▪ Prospectivo, Mundo Real, Multicêntrico (435 pacientes)
Desfechos relatados	<ul style="list-style-type: none">▪ Sensibilidade▪ Especificidade▪ VPN, VPP	<ul style="list-style-type: none">▪ Sensibilidade▪ Especificidade▪ VPN, VPP, Acurácia▪ Cirurgias evitadas e Influência (<i>Utilidade Clínica</i>)
Análise Econômica	<ul style="list-style-type: none">▪ Desfecho: custo por resultado correto▪ Análise de curto prazo	<ul style="list-style-type: none">▪ Desfecho: custo por QALY▪ Horizonte de tempo: tempo de vida
Pacientes submetidos a tecnologia	<ul style="list-style-type: none">▪ Menos de 700 pacientes	<ul style="list-style-type: none">▪ Mais de 3000 pacientes

OBRIGADO!



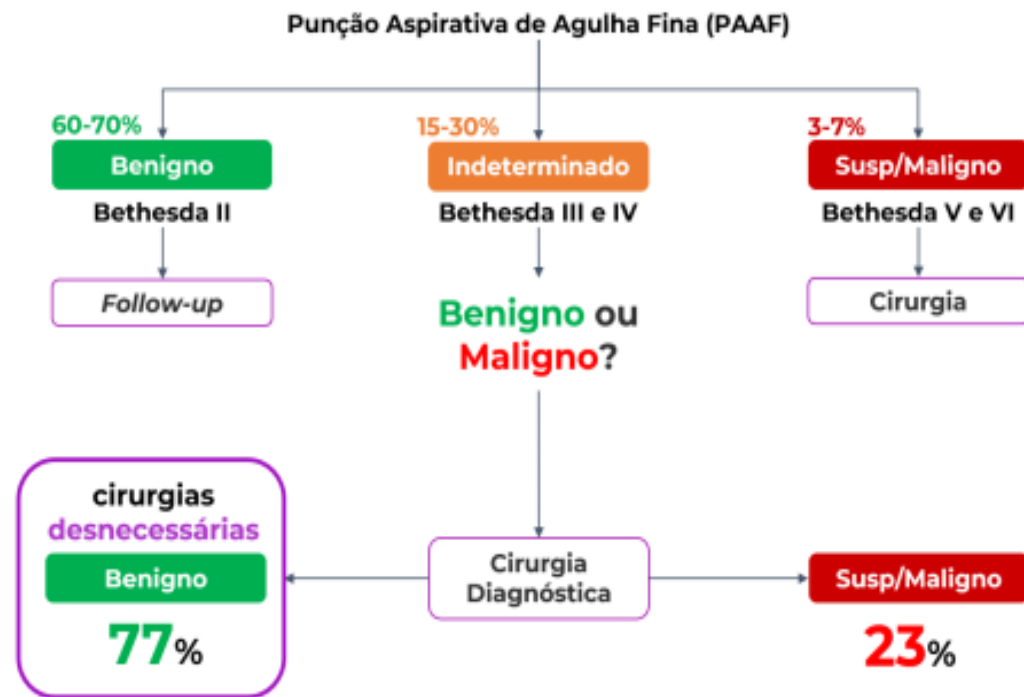
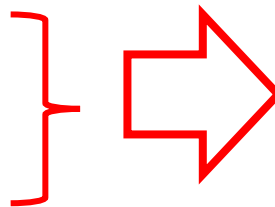
nós **impactamos** a vida dos nossos pacientes

TESTE MOLECULAR MICRORNA PARA NÓDULOS TIROIDIANOS

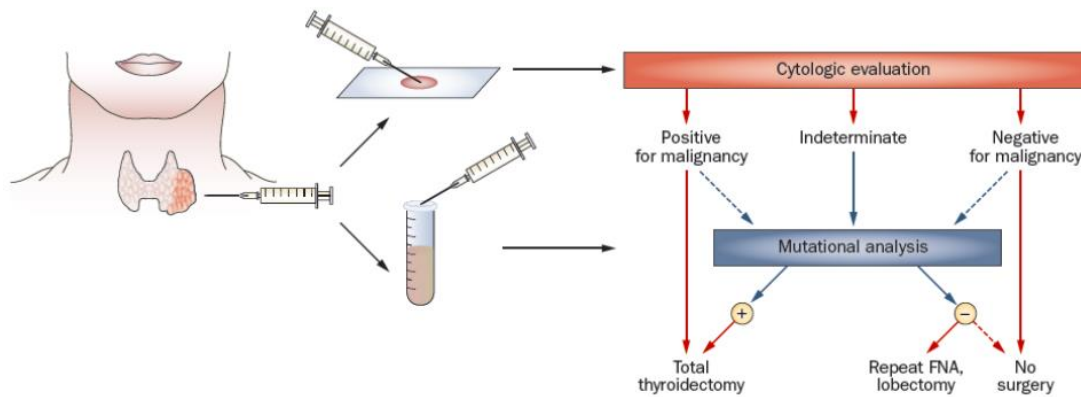
Racional:

- Nódulos tireoidianos são comuns (30%), contudo, na grande maioria das vezes (> 90%) trata-se de nódulos benigno.
- A Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) é o procedimento de diagnóstico padrão para encaminhamento cirúrgico ou não.
- Cerca de 20% a 25% dos resultados da PAAF, são considerados como indeterminados (Bethesda III e IV).

Categoria diagnóstica	Risco de malignidade
I	Amostra não diagnóstica
II	0-3%
III	5-15%
IV	15-30%
V	60-75%
VI	97-99%



DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOLICITADA



GENE EXPRESSION PROFILING



AValiação ANTERIOR

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	152	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Teste molecular por perfil de microRNAs nódulos de tireoide	
Indicação de uso	Classificação de nódulos de tireoide	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
37435.5217pOIY4*ZNo	9729655	FUNDAÇÃO INSTITUTO POLO AVANÇADO DA SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO (FIPASE)
37435.10huPWIrSRL26	9742826	SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA HOSPITAL ALBERT EINSTEIN

Este relatório **recomendava a não incorporação** da tecnologia, visto que a considerava ainda **imatura e necessitava de estudos clínicos de longo prazo**. Ressalta-se que na época dessa avaliação pela ANS um dos artigos apresentados neste parecer ainda não havia sido publicado.

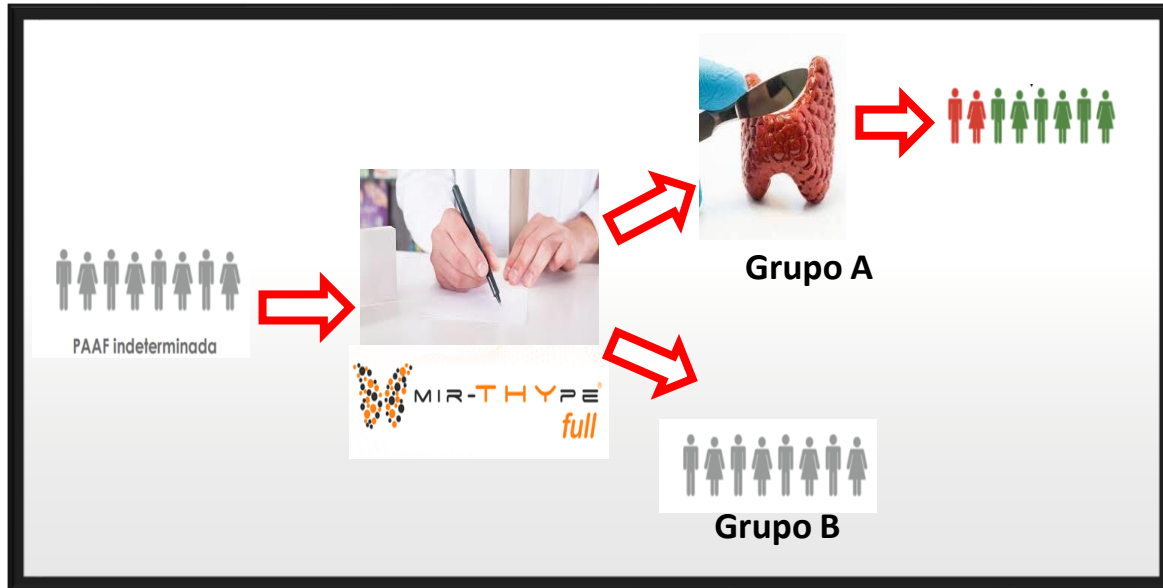
*PAR – Proposta de Atualização do Rol

Estudos enviados pelo solicitante

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído na análise?
1.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma	Guidelines	NÃO
2.	Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation study	Estudo de validação	SIM
3.	Intraoperative Nerve Monitoring Can Reduce Prevalence of Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Thyroid Reoperations: Results of a Retrospective Cohort Study	Coorte retrospectiva que não avalia a tecnologia	NÃO
4.	Nódulo tireoidiano bethesa III: Cirurgia x observação	Dissertação de mestrado	NÃO
5.	Treatment Choices in Managing Bethesda III and IV Thyroid Nodules: A Canadian Multi-institutional Study	Transversal que não avalia a tecnologia	NÃO
6.	Molecular Testing for Thyroid Nodules of Indeterminate Cytology: A Health Technology Assessment	Relatório de ATS	NÃO
7.	A Population-Based Analysis of Outpatient Thyroidectomy: Safe and Under-Utilized	Coorte retrospectiva que não avalia a tecnologia	NÃO

Estudos enviados pelo solicitante

	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído na análise?
8.	A Retrospective Evaluation of the Diagnostic Performance of an Interdependent Pairwise MicroRNA Expression Analysis with a Mutation Panel in Indeterminate Thyroid Nodules	Coorte retrospectiva que não avalia a tecnologia	NÃO
9.	Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides	Estudo de validação	SIM
10.	Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro	Consenso	NÃO
11.	XX Encontro Brasileiro de tireoide	Anals de congresso	NÃO
12.	Thyroid Carcinoma, Version 2.2022	Guidelines	NÃO
13.	2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer	Guidelines	NÃO
14.	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis	Metanálise com o objetivo de avaliar a validade do Bethesda	NÃO
15.	Epidemiology of thyroid nodules	Revisão de literatura	NÃO



THE LANCET *Discovery Science*
eBioMedicine

Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation study

Marcos Tadeu Santos; Bruna Moretto Rodrigues; Satye Shizukuda; Andrei Felix Oliveira; Miriane Oliveira; David Livingstone Alves Figueiredo; Giuliano Molina Melo; Rubens Adão Silva; Claudio Faintzler; Caron Felabrine dos Reis; Rossana Corde; Helton Ezequiel Ramos; Cléber Pinto Camacho; Fernanda Vaisman; Mária Vaisman.

Volume 82, August 01, 2022
eBioMedicine ISSN: 2352-3964

Classificador Molecular para Nódulo Indeterminado (Bethesda III ou IV)

Volume 28, Number 12 • December 2018 ISSN: 1050-7256

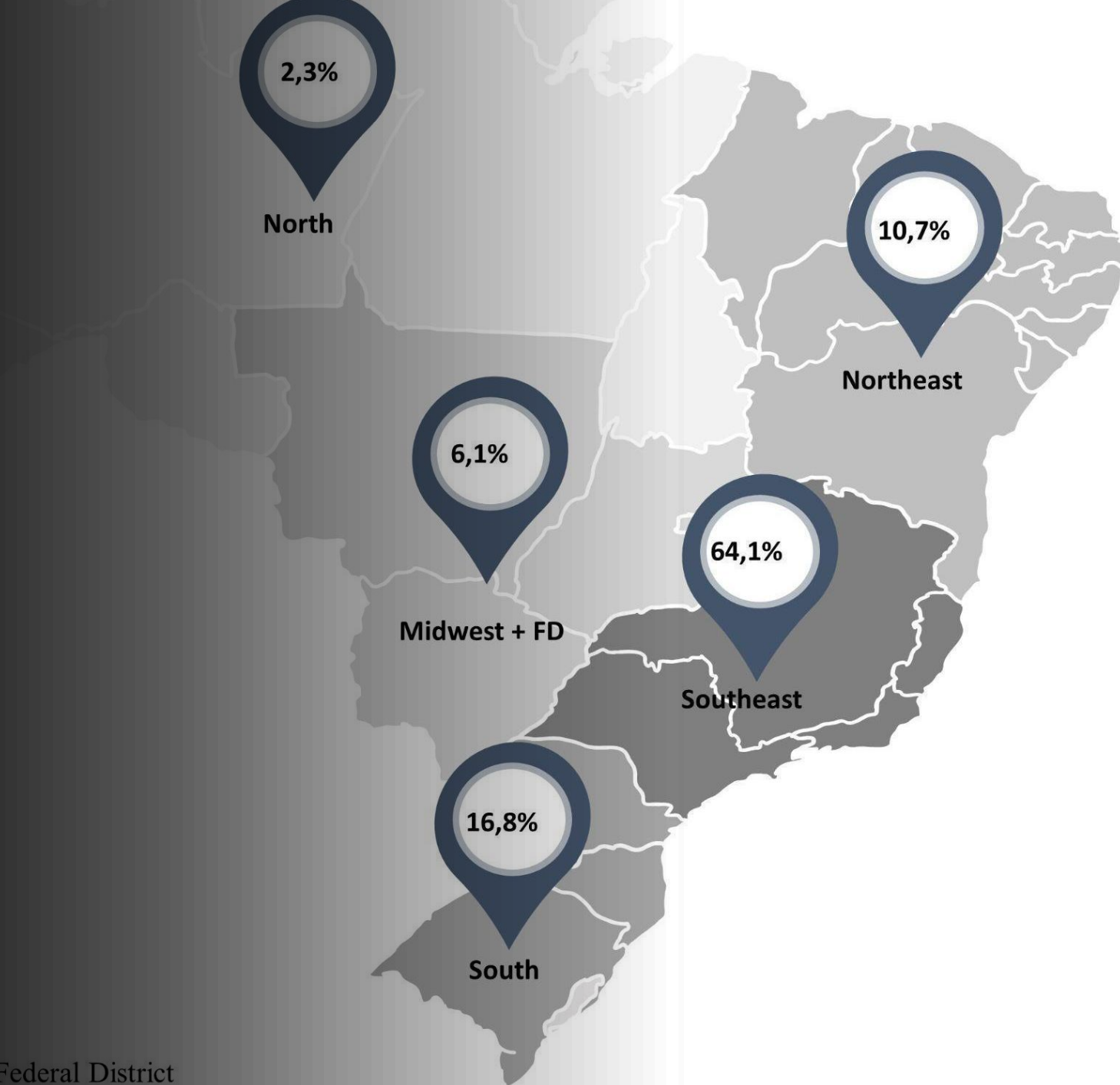
Thyroid

The Official Journal of the

AMERICAN THYROID ASSOCIATION
ATA | Founded 1923

Mary Ann Liebert, Inc. publishers
www.liebertpub.com/try

Distribuição geográfica dos 128 laboratórios de citopatologia onde foram preparadas as 440 lâminas de PAAF testadas no estudo e atribuídas as categorias de Bethesda.



EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Result	Postsurgical tissue class, no		Test performance		
	Cancer+NIFTP	Benign	Analytical parameter	%	CI95%
Positive	100	51	Sensitivity	89.3	82-94.3
			Specificity	81.6	76.6-86
Negative	12 ^a	210 ^a +17 (227) ^a	NPV	95.0	91.7-97
			PPV	66.2	60.3-71.7

Table 3: Calculated performance of microRNA-based molecular classifier in cytologically indeterminate thyroid nodules.

^a Theoretical values, considering the published sensitivity (13) of 94.6% for the 222 test-negative not surgically resected nodules.

CI, Confidence Interval; NPV/PPV, Negative/Positive Predictive Value; NIFTP, Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; No, number of.

96%

Valor
Preditivo Negativo
(VPN)

76%

Valor
Preditivo Positivo
(VPP)

92%

Influência na Tomada
de Decisão Médica

-75%

Redução de Cirurgias
Potencialmente
Desnecessárias

LIMITAÇÕES



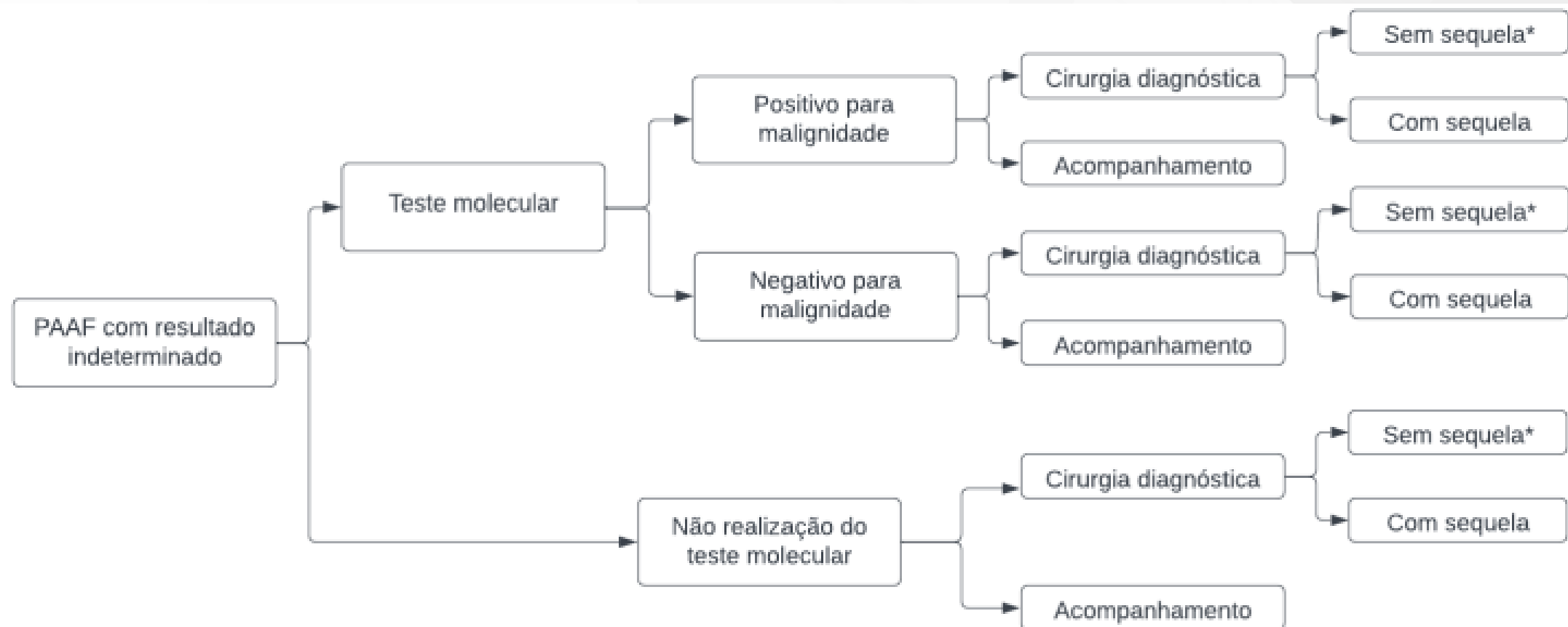
- 128 diferentes laboratórios de Citopatologia;
- 53 laboratórios de patologia realizaram o anatomopatológico das peças pós cirurgia;
- 33 perdas após a realização do teste molecular micro RNA;
- Perda de 17,9% dos resultados positivos que foram para a cirurgia, 16,4% dos resultados positivos e 7,5% do total dos nódulos analisados.

Caso essas 33 perdas fossem resultados falso positivos:

Result	Postsurgical tissue class, no	
	Cancer+NIFTP	Benign
Positive	100	51 + 33
Negative	12 ^a	210 ^a +17 (227) ^a

Sensibilidade: 89,3%
Especificidade: 72,9%
VPP: 54,3%
VPN: 95,0%

AValiação EconôMica



AValiação EconôMica

Tabela 1. Probabilidades utilizadas no modelo de custo-efetividade

Parâmetro	Valor	Limite inferior	Limite superior	Referência
Especificidade do teste molecular	81,7%	76,6%	86,0%	Santos e col., 2022 ¹
Sensibilidade do teste molecular	89,3%	82,0%	94,3%	Santos e col., 2022 ¹
Prevalência de malignidade em nódulos indeterminados	23,0%	18,4%	27,6%	Bongiovanni e col., 2012 ⁵
Probabilidade de cirurgia em caso de não realização do teste molecular	72,2%	57,8%	86,7%	Bastos Filho, 2016 ⁴
Probabilidade de cirurgia em caso de resultado positivo	91,5%	73,2%	100,0%	Santos e col., 2022 ¹
Probabilidade de cirurgia em caso de resultado negativo	7,1%	5,7%	8,5%	Santos e col., 2022 ¹
Incidência de hipoparatiroidismo permanente após cirurgia	5,1%	4,1%	6,1%	Filho e Kowalski, 2004 ⁶
Incidência de lesão de nervo laríngeo recorrente permanente após cirurgia	3,8%	3,0%	4,6%	Barczynski e col., 2013 ⁷
Probabilidade de atendimento de emergência após cirurgia	11,7%	9,4%	14,0%	Noel e col., 2021 ⁸
Probabilidade de reinternação	3,4%	2,7%	4,1%	Noel e col., 2021 ⁸
Probabilidade anual de detecção de câncer não previamente detectado	20,0%	10,0%	33,0%	Ontario Health, 2022 ³

AValiação EconôMica

Tabela 3. Parâmetros de custo

Parâmetro	Valor	Método de cálculo ou referência
Cirurgia, exames pré-operatórios e acompanhamento	14.779,55	
Tireoidectomia e acompanhamento pós-operatório	9.387,15	Santos, 2022 ⁹
Exames pré-operatórios	3.282,96	Tabela CBHPM ¹⁰ . Procedimentos: Laringoscopia direta, TC do pescoço, US de tireoide, US de pescoço, eletrocardiograma, RX de tórax, hemograma. A frequência do uso destes exames na população estudada na saúde suplementar foi validada com especialistas
Monitorização intraoperatória do nervo laríngeo	4.218,88	CBHPM ¹⁰
Proporção de cirurgias em que se realiza monitorização do nervo laríngeo	50%	Premissa validada com especialistas: variação a ser testada na análise de sensibilidade
Observação	99,53	valor de consulta, de acordo com tabela CBHPM ¹⁰
Teste molecular	4.100,00	Estipulado pela demandante em compromisso público
Reinternação	3.449,35	Valor de diária relatado pelo STJ (750,00) ¹¹ , multiplicado por 4,63 diárias (Observatório ANAHP)
Atendimento de emergência	2.196,00	Freitas, 2017 ¹²

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

	AVAQ com desconto	Custos com desconto
Com mir-THYPE	14,00	11.673,72
Sem mir-THYPE	13,62	13.288,20
Diferença	0,38	-1.614,47

Refizemos os cálculos com valores médios de R\$ 8.000,00 para cirurgia e exames pré-operatório, uma taxa de 5% de uso de monitorização do nervo laríngeo.

	AVAQ com desconto	AVG com desconto	Custos com desconto
Com mir-THYPE	14,00	15,83	9.073,83
Sem mir-THYPE	13,62	15,82	8.210,69
Diferença	0,38	0,01	863,14

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

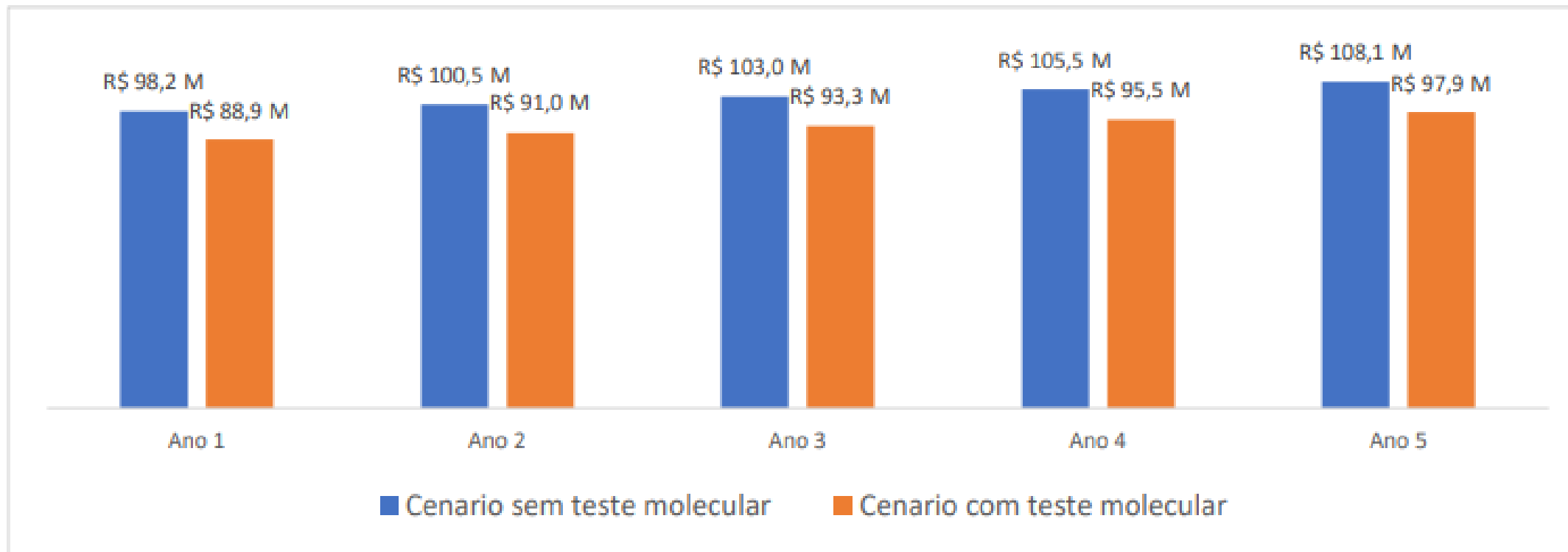
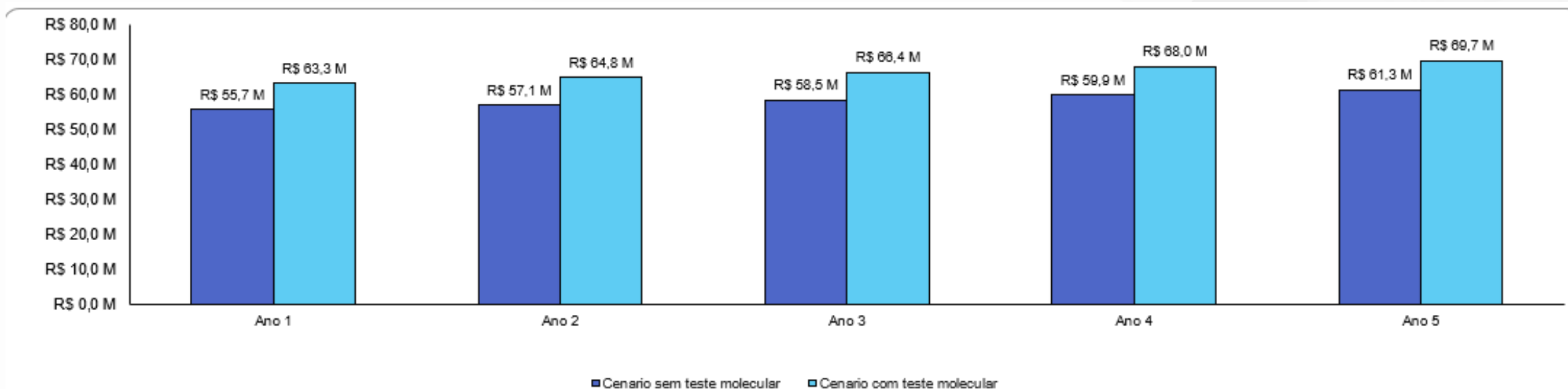


Figura 1. Resultado da análise de impacto orçamentário

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Refizemos os cálculos com valores médios de R\$ 8.000,00 para cirurgia e exames pré-operatório, uma taxa de 5% de uso de monitorização do nervo laríngeo.



A incorporação do teste poderia ocasionar aumento no número de exames Bethesda indeterminado?

AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Não foram encontradas nenhuma avaliação do teste microRNA nas agências CONITEC, NICE, CADTH e SMC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



A evidência é proveniente de 2 estudos de validação.



Nenhuma agência internacional recomenda o uso da tecnologia.



A análise de custo-efetividade e impacto orçamentários apresentam importantes incertezas

Recomendação

Há incertezas quanto ao benefício, custo-efetividade e impactos orçamentários. Desfavorável à inclusão do teste molecular microRNA para nódulos tireoidianos no Rol da ANS.

The logo for Unimed Belo Horizonte is centered on a background of overlapping green geometric shapes. The word "Unimed" is written in a bold, white, sans-serif font, and "Belo Horizonte" is written in a smaller, white, sans-serif font directly below it. The entire logo is contained within a white rounded rectangular border.

Unimed
Belo Horizonte



Teste molecular para nódulos de tireoide por perfil de microRNA (TMT-microRNA)

Agosto/2023



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

Revisão sistemática

Apresentação com necessidades de ajustes quanto a metodologia

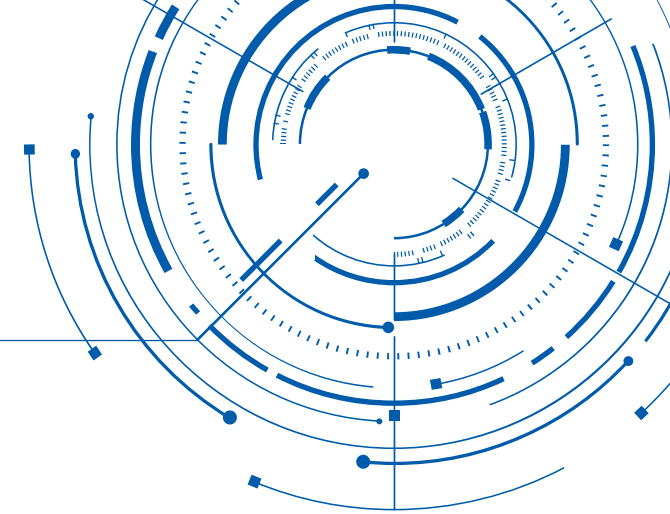


Tabela 2 – o demandante apresenta as propriedades de acurácia do TMT-micro RNA (Sensibilidade: 89,3%; Especificidade: 81,6%; Valor Preditivo Negativo (VPN): 95% e Valor Preditivo Positivo (VPP): 66,2%).

Dúvida: com qual prevalência da doença foi realizado o cálculo do VPP? A prevalência empregada deve ser aquela encontrada na população geral e não o da população de estudo. Se utilizarmos os dados fornecidos no texto do demandante, a prevalência máxima entre mulheres é de 7%. Isso resultaria em um VPP muito menor em relação ao cálculo baseado apenas na amostra. O VPP deve ser calculado com base na prevalência usando a equação de Bayes:

$$\text{VPP} = \frac{\text{Sensibilidade} \times \text{Prevalência}}{(\text{Sensibilidade} \times \text{Prevalência}) + (1 - \text{Especificidade}) \times (1 - \text{Prevalência})}$$

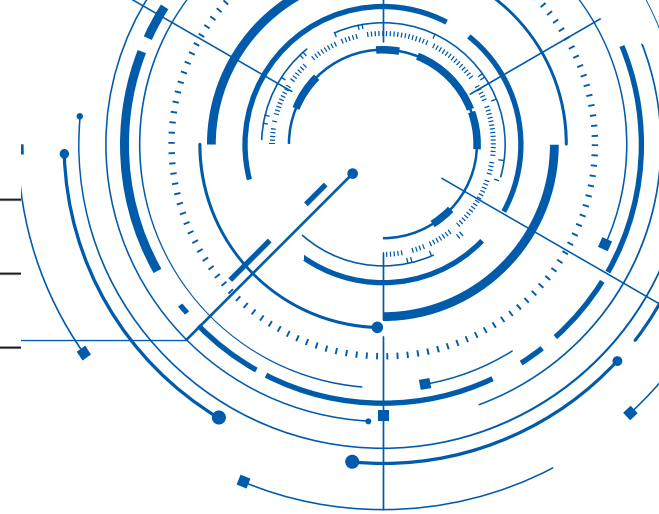
TABLE 2. STATISTICAL PERFORMANCE OF MIR-THYPE

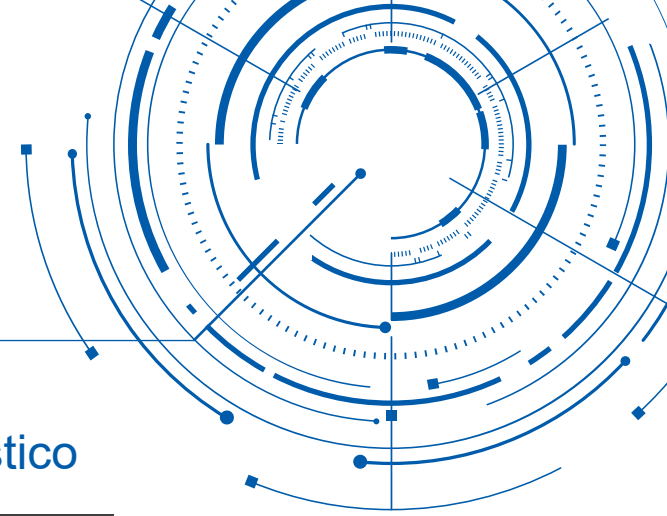
Statistical parameter	Training set (postsurgical tissue)		Validation set (FNA smear slides)	
	Value	[95% CI]	Value	[95% CI]
Sensitivity	89.7%	[75.8–97.1]	94.6%	[81.8–99.3]
Specificity	92.3%	[79.1–98.4]	81.0%	[68.6–90.1]
NPV	90.0%	[78.0–95.8]	95.9%	[85.9–98.9]
PPV	92.1%	[79.6–97.2]	76.1%	[65.0–84.5]
Negative likelihood ratio	0.11	[0.04–0.28]	0.07	[0.02–0.26]
Positive likelihood ratio	11.67	[3.91–34.78]	4.99	[2.91–8.54]
Accuracy	91.0%	[82.4–96.3]	86.3%	[77.7–92.5]
Area under the curve	0.91	[0.82–0.96]	0.88	[0.79–0.94]
Cancer Prevalence	50.0%	[38.5–61.5]	38.9%	[29.1–49.5]

Fonte: Santos, M. T. dos *et al.* Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid* **28**, 1618–1626 (2018).

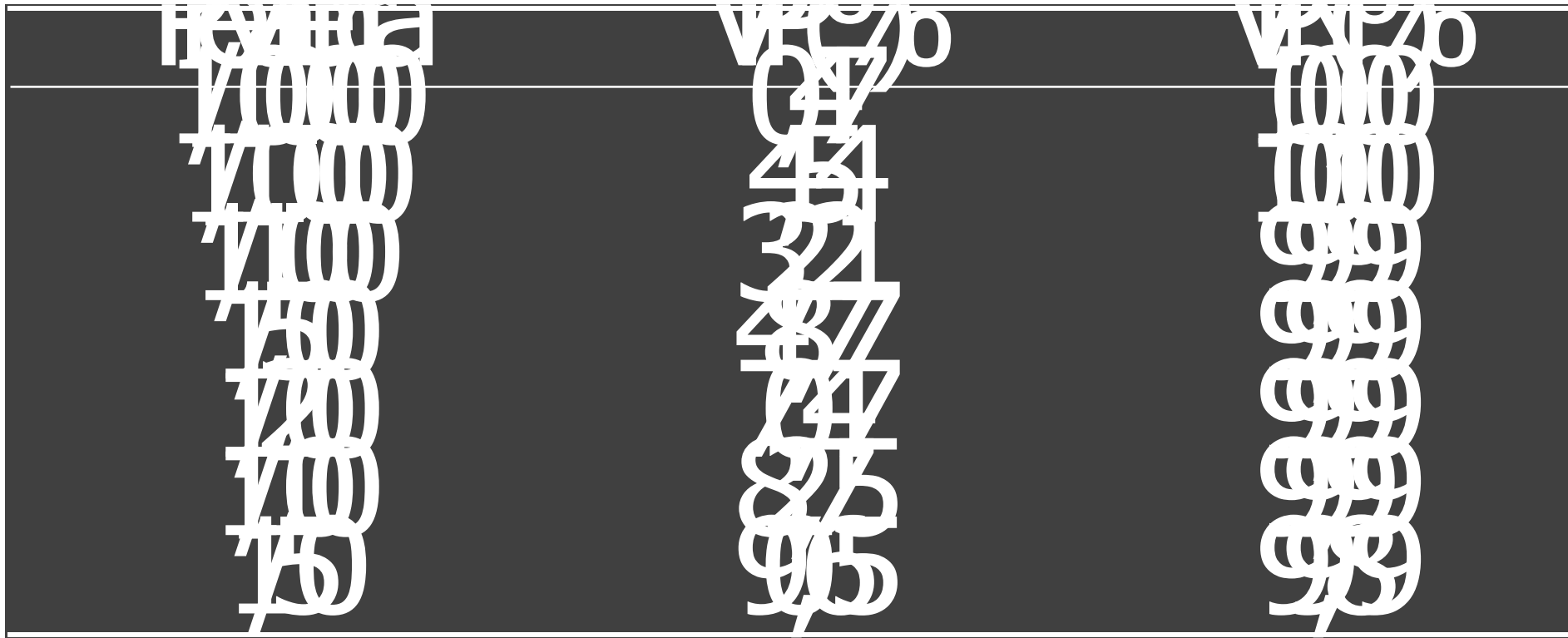
O VPP com base na prevalência populacional máxima de nódulos tireoideanos (não necessariamente malignos) em mulheres de 7% (segundo o dossiê do demandante), usando a equação de Bayes = **48,2%**

Valor preditivo positivo = probabilidade de doença em um paciente com teste positivo (se o teste é positivo em determinado paciente, qual a probabilidade do mesmo realmente ter a doença?)





Relação entre prevalência da doença e valor preditivo positivo de um teste diagnóstico



Apresentação com necessidades de ajustes quanto à metodologia

Seria desejável a apresentação de metanálise dos estudos de acurácia apresentados.

Exemplo:

Summary Sensitivity

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)
Santos et al. 2018	0,897	0,758 - 0,971	35/39
Santos et al. 2022	1,000	0,964 - 1,000	100/100
Pooled Sen	0,971	0,928 - 0,992	

Heterogeneity chi-squared = 10,48 (d.f.= 1) p = 0,001. Inconsistency (I-square) = 90,5 %

Summary Specificity

Study	Spe	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)
Santos et al. 2018	0,923	0,791 - 0,984	35/39
Santos et al. 2022	0,250	0,153 - 0,370	100/100
Pooled Spe	0,495	0,397 - 0,594	

Heterogeneity chi-squared = 50,69 (d.f.= 1) p = 0,000 Inconsistency (I-square) = 98,0 %

Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)

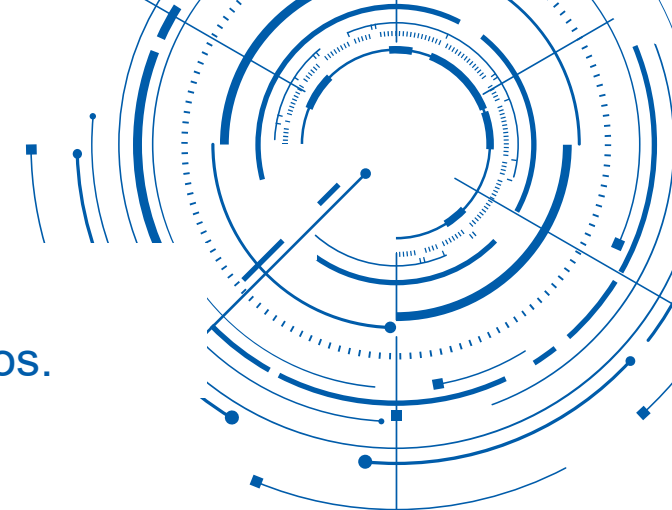
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Santos et al. 2018	105,00	21,898 - 503,48	76,54
Santos et al. 2022	68,301	4,026 - 1158,7	23,46
(REM) pooled DOR	94,922	24,087 - 374,07	

Heterogeneity chi-squared = 0,08 (d.f.= 1) p = 0,772. Inconsistency (I-square) = 0,0 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,0000

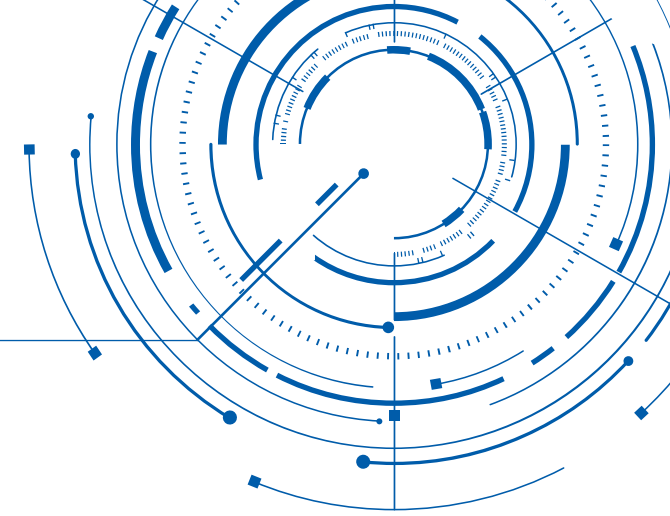
Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)

Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Santos et al. 2018	105,00	21,898 - 503,48	76,54
Santos et al. 2022	68,301	4,026 - 1158,7	23,46
(REM) pooled DOR	94,922	24,087 - 374,07	

Heterogeneity chi-squared = 0,08 (d.f.= 1) p = 0,772. Inconsistency (I-square) = 0,0 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,0000



Avaliação econômica (AIO + ACE)

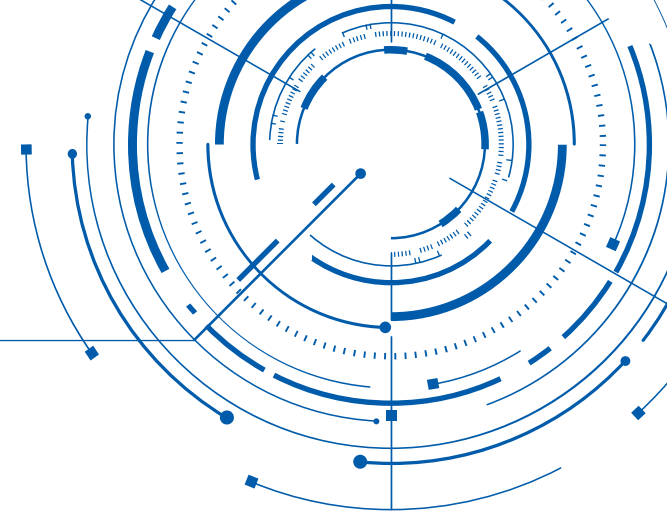


Sugestão

1. Métodos e premissas adequadas
2. IO incremental favorável (economia de recursos) ao teste
3. RCEI favorável ao teste (análise de sensibilidade mostra que há maior probabilidade de a RCEI estar no quadrante da maior efetividade e menor custo)

Decisão

Favorável à incorporação por trazer economia de recursos





Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

*Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes –
Coordenador*

Prof. Dr. Antonio Pazin-Filho

Dr. Rildo Pinto da Silva

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

UAT 95

TESTE MOLECULAR PARA INVESTIGAÇÃO DE NÓDULOS DE TIROIDE

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

19ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

22/08/2023

- **Protocolo:** 2023.1.000120
- **Proponente:** ONKOS DIAGNOSTICOS MOLECULARES LTDA
- **Nº UAT:** 95
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Teste molecular por perfil de microRNA, com painel composto pelos seguintes microRNAs: let-7a, miR-103, miR-125a-5p, let-7b, miR-145, RNU48, miR-146b, miR-152, miR-155, miR-200b e miR-181b
- **Indicação de uso:** Investigação de nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III ou IV).
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Não há testes moleculares para investigação de nódulos de tireoide com citologia indeterminada previstos no Rol.

❑ Segundo o proponente:

- Nódulos tireoidianos são a principal manifestação clínica de diversas doenças da tireoide e, portanto, são muito **comumente observados na prática médica** (a prevalência pode chegar de 20 a 76% da população)
- Diretrizes clínicas das Sociedades Brasileiras de Endocrinologia e Metabolismo, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Citopatologia recomendam que todos os **nódulos de tireoide suspeitos ao ultrassom sejam puncionados para avaliação citológica** por meio da Punção de Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), preferencialmente guiada por ultrassonografia.
- Cerca de 60-70% dos nódulos submetidos à PAAF são classificados pelo Sistema de Bethesda (padrão-ouro para classificação citológica de nódulos de tireoide e decisão de conduta) como potencialmente benignos (Bethesda classe II) e, por terem um risco de malignidade muito baixo (0-3%), não irão necessitar de intervenção cirúrgica, sendo suficiente apenas o acompanhamento clínico. Por outro lado, cerca de 5 a 15% dos **nódulos tireoidianos são classificados pelo Sistema de Bethesda como altamente suspeitos (Bethesda V) ou malignos (Bethesda VI) e, por exibirem um risco de malignidade muito alto (de 60 a 99%), são nódulos com indicação de tratamento de primeira linha com tireoidectomia parcial ou total.**
- Há uma “zona cinzenta” chamada de “nódulos indeterminados”, que são identificados entre 15 a 30% dos casos puncionados e classificados como Bethesda III ou IV. Por limitações da própria técnica, estas categorias não exibem informações suficientes para que o médico patologista classifique o nódulo como “benigno” ou “maligno” e, por isso, exibem risco de malignidade de 10 a 40% (nem tão alto e nem tão baixo). Visto esta limitação e a falta de procedimentos alternativos para classificação dos nódulos indeterminados, a conduta clínica usual é a cirurgia diagnóstica, ou seja, a retirada da glândula tireoide para identificar se o nódulo é benigno ou maligno. Dentre as cirurgias diagnósticas realizadas em pacientes com lesões indeterminadas (Bethesda III ou IV), cerca de 70 a 80% são reclassificadas como benignas durante a análise histológica pós-cirúrgica.
- Tendo como objeto os nódulos tireoidianos com citologia indeterminada (Bethesda III e IV), o teste molecular em análise visa, então, a redução de tireoidectomias desnecessárias.

PERGUNTA DE PESQUISA

1. O teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype) é acurado para classificar nódulos de tireoide com citologia indeterminada?
2. O teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype) é eficaz para prevenir mortalidade e tireoidectomias em pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada?

P (população)	Pacientes com nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III ou IV)
I (intervenção)	Teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype), com painel composto pelos seguintes microRNAs: let-7a, miR-103, miR-125a-5p, let-7b, miR-145, RNU48, miR-146b, miR-152, miR-155, miR-200b, e miR-181b.
C (comparadores)	Não realização de teste molecular ou sem comparador
O (desfecho)	Sensibilidade, Especificidade, Valor preditivo positivo (VPP), Valor preditivo negativo (VPN), Acurácia. Eficácia/segurança: Mortalidade, Prevenção de tireoidectomia, Eventos adversos
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR)/ estudos de acurácia diagnóstica; na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados e coortes.

- ☐ Foram incluídos dois estudos, Santos 2018 (coorte retrospectivo) e Santos 2022 (mundo real, prospectivo, coorte único experimental).

Estudo (Autor, ano)	Santos 2018	Santos 2022
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III, IV ou V), submetidos a tireoidectomia parcial ou total 34% Bethesda V n=163 pacientes (173 amostras) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III ou IV) n= 435 (440 amostras)
Teste índice	<ul style="list-style-type: none"> teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thy1e) + PAAF 	<ul style="list-style-type: none"> teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thy1e) + PAAF
Padrão de referência	<ul style="list-style-type: none"> PAAF Exame anatomopatológico pós-cirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> Exame anatomopatológico pós-cirúrgico
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Primário <ul style="list-style-type: none"> VPN VPP Sensibilidade Especificidade Razão de verossimilhança negativa Razão de verossimilhança positiva Acurácia Área sob a curva 	Primário <ul style="list-style-type: none"> VPN VPP Sensibilidade Especificidade Acurácia Taxa de cirurgias evitadas
	Secundários <ul style="list-style-type: none"> Não especificado. 	Secundários <ul style="list-style-type: none"> Não especificado.

- ❑ No RAC, os pareceristas avaliaram os estudos incluídos considerando a aplicação das ferramentas:
 - QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) para os desfechos de acurácia, e
 - a ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB - Risk of Bias) para o estudo que avaliou o desfecho de eficácia.

- ❑ Segundo o parecerista, os estudos apresentam alto risco de viés em vários domínios, como seleção de pacientes, teste índice, dados incompletos dos desfechos e relato seletivo dos desfechos, entre outros¹

¹ vide quadros 17 e 18 do RAC

Ferramenta QUADAS-2		Santos 2018	Santos 2022
Risco de viés	Seleção de pacientes	<p>ALTO</p> <p><i>“A retrospective analysis was performed [...] between January 2013 and July 2017”</i></p> <p><i>“Samples in which the final diagnosis did not correspond to the FNA biopsy, as well as those samples in which it was impossible to define with absolute certainty that the two samples were matching, due to more than one nodule in the same patient or to a lack of details in the description of the reports, were excluded.”</i></p> <p>Justificativa: estudo com amostra de conveniência, retrospectivo, e exclusão de pacientes de difícil diagnóstico.</p>	<p>ALTO</p> <p><i>“Patients eligible for this study were consecutive and had a signed medical prescription for the use of a mir-THYpe test performed in clinical routine with at least one thyroid nodule previously biopsied by FNA and classified as Bethesda III or IV”</i></p> <p><i>“We did not interfere with patient selection or exclusion.”</i></p> <p>Justificativa: estudo com amostra incluída de forma consecutiva, contudo há pouco detalhamento sobre a seleção dos pacientes.</p>
	Teste índice	<p>ALTO</p> <p><i>“All selected samples had their respective FNA cytology slides reviewed by a second independent pathologist. The reviews were double-blinded” [...] “Samples with discordance with the original report were subjected to blinded review by an independent third pathologist in order to make a decision”</i></p> <p>Justificativa: Houve mascaramento do estudo, contudo não foi pré-estabelecido um limiar dos padrões de ponto de corte</p>	<p>ALTO</p> <p><i>“Consecutive unblinded sampling without randomization was applied in order to meet the inclusion/exclusion criteria described”.</i></p> <p>Justificativa: não houve mascaramento e não foi pré-estabelecido um limiar dos padrões de ponto de corte</p>
	Teste de referência	<p>BAIXO</p> <p><i>“To confirm the postsurgical pathology reports, the histological slides of the nodules corresponding to the FNA smears were also reviewed according to the same approach. “</i></p> <p>Justificativa: testes foram conduzidos e interpretados de forma cega, em relação aos resultados.</p>	<p>ALTO</p> <p><i>“Thyroidectomy AP reports were used as reference standard (gold-standard), when available”.</i></p> <p>Justificativa: não houve cegamento e o anatomopatológico não foi utilizado como teste de referência para todos os pacientes.</p>
	Fluxo temporalidade	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: o intervalo entre as coletas não representa preocupação significativa e todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência.</p>	<p>ALTO</p> <p>Justificativa: 222 pacientes com teste pré cirúrgico negativo não foram submetidos a cirurgia e não apresentam dados comparativos do padrão de referência, não sendo possível mensurar falso negativo nestes casos.</p>

Ferramenta QUADAS-2		Santos 2018	Santos 2022
Aplicabilidade	Seleção de pacientes	<p>ALTO</p> <p>Justificativa: foram incluídos pacientes com nódulos de tireoide com citologia indeterminada Bethesda V (34%), o que difere da população de interesse.</p>	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: foram incluídos pacientes com nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III e IV).</p>
	Teste índice	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa</p>	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa</p>
	Teste de referência	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponde à pergunta de pesquisa.</p>	<p>BAIXO</p> <p>Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponda à pergunta de pesquisa.</p>

Estudo / domínio		Santos 2022
Geração da sequência de alocação		<p>ALTO RISCO</p> <p><i>"patients eligible for this study were consecutive and had a signed medical prescription for the use of a mir-THYpe test performed in clinical routine with at least one thyroid nodule previously biopsied by FNA and classified as Bethesda III or IV."</i></p> <p>Justificativa: estudo coorte experimental de braço único.</p>
Sigilo de alocação		<p>ALTO RISCO</p> <p><i>"patients eligible for this study were consecutive and had a signed medical prescription for the use of a mir-THYpe test performed in clinical routine with at least one thyroid nodule previously biopsied by FNA and classified as Bethesda III or IV."</i></p> <p>Justificativa: estudo coorte experimental de braço único.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Taxa de cirurgias evitadas	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>"We did not interfere with patient selection or exclusion"</i></p> <p>Justificativa: apesar de aberto, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participantes.</p>
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Taxa de cirurgias evitadas	<p>BAIXO RISCO</p> <p><i>"We did not interfere with patient selection or exclusion"</i></p> <p>Justificativa: apesar de aberto, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participantes.</p>
Dados incompletos dos desfechos	Taxa de cirurgias evitadas	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: 222 pacientes com teste pré cirúrgico negativo não foram submetidos a cirurgia e não apresentam dados comparativos do padrão de referência, não sendo possível mensurar falso negativo nestes casos.</p>
Relato seletivo dos desfechos		<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: não há registro de protocolo do estudo disponível.</p>
Outros vieses		<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: cálculo do desfecho analisado com base em dados incompletos.</p>

❑ Conforme RAC, para avaliação de acurácia, os principais resultados foram:

- Sensibilidade: 89,7%
- Especificidade: 92,3%
- VPN: 90 %
- VPP: 92,1%
- Acurácia: 91%

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos relacionados à avaliação da acurácia do teste

❑ Com relação à análise de eficácia e segurança, há incertezas quanto a taxa de cirurgias evitadas (52,5%) (evidência de certeza muito baixa), a qual foi avaliada em somente um dos estudos (Santos 2022).

❑ Os desfechos mortalidade e eventos adversos não foram investigados nos estudos incluídos.

Desfechos de interesse	Santos 2018		Santos 2022
	Exame anatomopatológico pós-cirúrgico	Exame citológico	Exame anatomopatológico pós-cirúrgico
Sensibilidade	89,7% [IC 95% 75,8 a 97,1]	94,6% [IC 95% 81,8 a 99,3]	89,3% [IC 95% 82,0 a 94,3]
Especificidade	92,3% [IC 95% 79,1 a 98,4]	81,0% [IC 95% 68,6 a 90,1]	81,6% [IC 95% 76,6 a 86,0]
VPN	90,0% [IC 95% 78,0 a 95,8]	95,9% [IC 95% 85,9 a 98,9]	95,0% [IC 95% 91,7 a 97,0]
VPP	92,1% [IC 95% 79,6 a 97,2]	76,1% [IC 95% 65,0 a 84,5]	66,2% [IC 95% 60,3 a 71,7]
Acurácia	91,0% [IC 95% 82,4 a 96,3]	86,3% [IC 95% 77,7 a 92,5]	70,0% [IC 95% 62,0 a 76,5]
Taxa de cirurgias evitadas	Desfecho não avaliado.		52,5%

IC 95%: intervalo de confiança de 95%, VPN: Valor preditivo negativo, VPP: Valor preditivo positivo.

- ❑ Não foi possível agrupar os dados em metanálise devido à diferença entre os estudos com relação ao desenho (coorte retrospectivo versus coorte único experimental).
- ❑ 34% dos pacientes incluídos no estudo de Santos 2018 foram classificados como Bethesda V, população que não correspondente a de interesse no RAC.
- ❑ O estudo de Santos 2022 utilizou dados de sensibilidade derivados do estudo de Santos 2018 para calcular os desfechos de acurácia, uma vez que não houve monitoramento dos pacientes não operados e, desta forma, não foi possível obter os resultados do exame anatomopatológico (padrão de referência). Este fato confere incertezas aos resultados obtidos de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia.
- ❑ A taxa de cirurgias evitadas (Santos 2022) foi calculada com base nos 222 pacientes não operados e classificados como benignos pelo teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype), porém sem o conhecimento do resultado do exame anatomopatológico não foi possível mensurar os casos “falso negativos”.

- ❑ Para a avaliação da certeza da evidência de acurácia foram utilizados os dados do estudo Santos 2018, comparando o teste molecular por perfil de microRNA versus exame anatomopatológico pós-cirúrgico, uma vez que o estudo Santos 2022 utilizou dados originados do referido estudo como base para as informações sobre acurácia. Ainda, o estudo de 2022 apresenta maiores limitações metodológicas do que o de 2018.
- ❑ A avaliação da certeza da evidência realizada neste RAC apresenta limitações relacionadas à ausência de grupo comparador no estudo que avaliou o desfecho de eficácia do teste, o que impede o completo julgamento dos seguintes domínios do GRADE: imprecisão, evidências indiretas (*indirectness*) e inconsistência, e adiciona incertezas às estimativas de eficácia e segurança da tecnologia avaliada.

Teste molecular por perfil de microRNA para prevenção de mortalidade e tireoidectomias em pacientes com citologia indeterminada

População: Pacientes com nódulos de tireoide de citologia indeterminada (Bethesda III ou IV).

Contexto: ambulatorial

Intervenção: teste molecular por perfil de microRNA (mir-THYpe)

Comparação: Exame anatomopatológico pós-cirúrgico

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)	Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com teste				
Taxa de cirurgias evitadas	52,5%	-	435 (1 estudo coorte)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre a eficácia do teste mir-THYpe.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de confiança

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

- Limitações metodológicas: viés de seleção, performance, detecção, atrito, relato seletivo e outras fontes de viés (redução de dois níveis).
- Imprecisão: um estudo de braço único com pequeno tamanho amostral.

Deve-se usar o teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype) para diagnosticar câncer de tireoide em pacientes Bethesda III e IV?

Sensibilidade de um único estudo: 89,7% [IC 95% 75,8 a 97,1]

Especificidade de um único estudo: 92,3% [IC 95% 79,1 a 98,4]

Resultado do teste	Número de resultados por 1.000 pacientes testados (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Prevalência 50%			
Verdadeiros-positivos	449 (379 a 486)	78 (1) *	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	Há incertezas sobre a acurácia do teste mir-THYPE.
Falsos-negativos	51 (14 a 121)			
Verdadeiros-negativos	462 (396 a 492)	78 (1) *	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	
Falsos-positivos	38 (8 a 104)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

* Estudo Santos 2018; utilizado como comparador o resultado do anatomopatológico pós-cirúrgico.

- Limitações metodológicas relacionadas a seleção dos pacientes no domínio risco de viés e aplicabilidade (QUADAS-2) (redução de um nível).
- 34% Bethesda V (redução de um nível).
- Pequeno tamanho amostral (redução de um nível).

- ❑ Trata-se de um teste “*in-house*”. A presente tecnologia não é, portanto, comercializada em formato de “kit comercial”. Obrigatoriamente, as amostras devem ser analisadas no laboratório de referência.

- ❑ Conforme informações do proponente, pacientes elegíveis ao exame, uma vez de posse de requisição médica, devem solicitar ao laboratório/hospital que emitiu o laudo do exame citológico da PAAF a retirada e/ou o envio das respectivas lâminas de esfregaço da PAAF. As amostras não exigem condições especiais de armazenamento e/ou de transporte e tampouco cadeia fria. A logística de envio do material biológico para a realização do TMT-microRNA, pode se dar por duas vias:
 - Diretamente com o laboratório de referência que realiza o teste de forma centralizada: o laboratório disponibiliza aos pacientes e/ou laboratórios parceiros (laboratórios apoiados) e/ou aos médicos solicitantes, kits de transporte de amostra biológica, de maneira gratuita e sem restrição de quantidade. A requisição do kit de transporte pode ser feita por meio de contato telefônico, e-mail, formulário em website ou aplicativos de troca de mensagens online. Para enviar o kit ao laboratório de referência centralizado que realiza o TMT-microRNA, é agendado uma coleta domiciliar por agente logístico autorizado ou o paciente pode dirigir-se a uma agência dos “Correios” (ECT), em qualquer lugar do Brasil, em posse do código de logística reversa (fornecido junto com o kit) e postar o kit de transporte na modalidade SEDEX sem qualquer custo ao remetente;

 - Através da rede de laboratórios parceiros credenciados. Os laboratórios parceiros, por fim, realizam o encaminhamento para o laboratório de referência.

- ❑ Até a presente data, a tecnologia não foi avaliada pela Conitec ou por agências internacionais de ATS.

- **Tipo de estudo:** Custo-efetividade
- **Comparador:** cenário sem a tecnologia
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** -R\$ 4.244,02/QALY
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:**


As principais limitações estão associadas à imprecisão nos valores diagnósticos derivados de estudos com alto risco de viés.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** Média anual de 9.815 pacientes.
- **Comparadores:** Nenhum
- **Difusão:** Participação no mercado projetada progressiva de 70-90% em 5 anos
- **Impacto orçamentário incremental:**

O impacto orçamentário incremental, considerando a disponibilização do teste molecular por perfil de microRNA (mir-THYpe), foi de R\$ 161.095.186,08 (média anual de R\$ 32.219.037,22).


- ❑ Para pacientes adultos com nódulos de tireoide com citologia indeterminada (Bethesda III ou IV) há evidências de certeza muito baixa, originadas de dois estudos, com importantes limitações metodológicas, que avaliaram a acurácia do teste molecular por perfil de microRNA (mir-Thype) e seu efeito na redução da taxa de cirurgias.
- ❑ Há incertezas quanto a acurácia deste teste, quando comparado ao exame anatomopatológico pós-cirúrgico. Com relação à análise de eficácia e segurança, há incertezas quanto a taxa de cirurgias evitadas. Os desfechos mortalidade e eventos adversos não foram investigados nos estudos incluídos.
- ❑ É sugerida uma interpretação cautelosa dos achados devido às incertezas das estimativas de acurácia, eficácia e custo-efetividade.








 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



19ª Reunião Técnica da COSAÚDE**22/08/2023**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO	E-MAIL
1	ACKLEI VIANA	ACBG/CNS	ACKLEI@GMAIL.COM
2	ANETE MARIA GAMA	ANS	ANETE.GAMA@ANS.GOV.BR
3	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS	ANNA.SOUSA@ANS.GOV.BR
4	ANNE KARIN BORGES	ANS	ANNE.BORGES@ANS.GOV.BR

5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE	BIAFAMARAL@GMAIL.COM
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA_VALE@YAHOO.COM.BR
7	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA.DELOCCO@ANS.GOV.BR
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS	CARLOS.REZENDE@ANS.GOV.BR
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM	CARMENLUPI@HOTMAIL.COM
10	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES	CASSIO.IDE@ABRAMGE.COM.BR
11	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL	CLARICE.PETRAMALE@GMAIL.COM
12	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA	CLESOGUIMARAES@UOL.COM.BR

13	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS	CRISTINA@FBH.COM.BR
14	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIEL@BARAUNA.ADV.BR
15	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIELE.SAMBUGARO@DEFENSORIA.RJ.DEF.BR
16	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE	EBLAY@ASSECTOR.COM.BR
17	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)	FELIPE.VALLE@ANS.GOV.BR
18	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR	FERNANDO.ALVES@ANS.GOV.BR
19	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS	FLAVIA.BIESBROECK@ANS.GOV.BR
20	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE	HELLEN.MIYAMOTO@FENASAUDE.ORG.BR

21	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS	JEANE.MACHADO@ANS.GOV.BR
22	LEONARDO MOTTA SOARES	AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR	LEONARDO.SOARES@ANS.GOV.BR
23	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM	DOUTORLUISGUI@GMAIL.COM
24	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS	MAIRA.PINHEIRO@ANS.GOV.BR
25	MARCO AURÉLIO VAMONDES KULCSAR	SOC BRÁS CIR CSBECA E PESCOCO	SBCCP@SBCCP.ORG.BR
26	MARCOS SANTOS	ONKOS DIAGNÓSTICOS	MARCOS@ONKOS.COM.BR
27	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS	MARIACHAVES@AMAGIS.COM.BR
28	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP	MALACERDA@SP.GOV.BR

29	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH	MARIANA.BARBOSA@UNIMEDBH.COM.BR
30	MARIANA PICCOLI LINS CAVALCANTI	MINISTÉRIO DA FAZENDA	MARIANA.PICCOLI@FAZENDA.GOV.BR
31	MARTA SUNDFELD	ANS	MARTA.SUNDFELD@ANS.GOV.BR
32	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB	CBHPM@AMB.ORG.BR
33	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO	PABLO.FREDERICO@ANS.GOV.BR
34	PATRICIA LOPES DE ALMEIDA SIMON	PFIZER	PATRICIA.SIMON@PFIZER.COM
35	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE	PRISCILA.TORRES@ENCONTRAR.ORG.BR
36	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS	RAFAEL.VINHAS@ANS.GOV.BR

37	RENATA DE CAMPOS LOPES SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS	RENATA.LOPES@ANS.GOV.BR
38	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA	SP.RILDO@GMAIL.COM
39	SANDRO PAINO PAIM	CONSULTOR EXTERNO ONKOS	SANDROPPAIM@GMAIL.COM
40	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS	SIMONE.KRAUSE@ANS.GOV.BR
41	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA	TANIA@HEMOFILIABRASIL.ORG.BR
42	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE	TATIANA.OLIVEIRA@BRADESCOSEGUROS.COM.BR
43	TATIANE BOMFIM RIBEIRO	TAKEDA	TATIANE.RIBEIRO@TAKEDA.COM
44	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS	VANIA.TAVARES@ANS.GOV.BR