

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Radioembolização com microesferas de resina Y-
90 para câncer colorretal metastático refratário
ou intolerante à quimioterapia

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Radioembolização com microesferas de resina Y-90
para câncer colorretal metastático refratário ou
intolerante à quimioterapia

Porto Alegre - RS

Novembro/2023

Sumário

| | |
|--|-----|
| 1. IDENTIFICAÇÃO | 10 |
| 2. RESUMO EXECUTIVO | 1 |
| 3. CONDIÇÃO CLÍNICA | 18 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 19 |
| 3.2. Tratamento recomendado | 20 |
| 4. TECNOLOGIA | 24 |
| 4.1. Descrição | 24 |
| 4.2. Ficha técnica | 25 |
| 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA | 28 |
| 5.1. Pergunta estruturada | 29 |
| 5.2. Critérios de elegibilidade | 31 |
| 5.3. Busca por evidências | 33 |
| 5.4. Seleção de estudos e extração de dados | 41 |
| 5.5. Resultados | 50 |
| 5.6. Discussão e conclusões | 88 |
| 5.7. Elementos pós-texto | 91 |
| 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 92 |
| 6.1. Métodos | 94 |
| 6.2. Resultados | 98 |
| 6.3. Discussão e conclusões | 103 |
| 6.4. Elementos pós-texto | 106 |
| 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 107 |
| 7.1. Métodos | 107 |
| 7.2. Resultados | 117 |
| 7.3. Discussão e conclusões | 126 |
| 7.4. Elementos pós-texto | 128 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 129 |
| 8.1. Avaliação por outras agências de ATS | 129 |
| 8.2. Considerações sobre a implementação | 130 |
| 8.3. Conclusões | 131 |
| 9. REFERÊNCIAS | 133 |
| 10. ANEXOS | 0 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE (RS 1)..... | 42 |
| Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE (RS 2)..... | 43 |
| Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA..... | 44 |
| Figura 4. Risco de viés em estudos controlados e randomizados usando ROB 2 (Sobrevida Global) - RS 1 | 69 |
| Figura 5. Risco de viés em estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para sobrevida livre de progressão - RS 1 | 69 |

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE (RS 1).

Quadro 12. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE (RS 2-segurança).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - ROBINS-I.

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE - comparação por pares entre SIRT-Y90e CPE para CCRm (RS1).

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE - comparação por pares entre TAS-102 e Regorafenibe para CCRm (RS1).

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE - (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e CPE para CCRm (RS1).

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE - comparação por pares entre TAS-102 e Regorafenibe para CCRm (RS1).

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (SIRT-Y90X CPE)

Quadro 23. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA. - Meta-análise em rede (REG X CPE)

Quadro 24. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (TAS-102 X CPE)

Quadro 25. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA. - Meta-análise em rede (REG X SIRT)

Quadro 26. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA. - Meta-análise em rede (TAS-102 X SIRT)

Quadro 27. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA. - Meta-análise em rede (REG X TAS-102)

Quadro 28. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 29. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 30. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 31. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 32. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE - análise de custo-efetividade competitiva .

Quadro 33. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 34. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 35. Elementos pós-texto.

Quadro 36. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 37. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 38. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 39. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Quadro 40. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 41. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 42. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 43. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 44. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 45. Elementos pós-texto.

Quadro 46. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Eventos adversos de grau 3 ou superior (%) relatados pelos estudos individuais incluídos na revisão sistemática de Ferreira et al., 2023.

Tabela 2. Risco de viés de estudos não randomizados usando a ferramenta ROBINS-I RS 1 (Versão PROPONENTE).

Tabela 3 Risco de viés de estudos observacionais usando a ferramenta NOS, RS 2 (Versão PROPONENTE).

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao estudo de avaliação econômica (análise de custo-utilidade) e ao impacto orçamentário da tecnologia RADIOEMBOLIZAÇÃO COM MICROESFERAS DE RESINA Y-90 para CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO REFRATÁRIO OU INTOLERANTE À QUIMIOTERAPIA, visando a subsidiar a tomada de decisão quanto à sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | Proponente |
|-----------------|---------------|---|
| 2023.1.000151 | UAT 112 | SOBRICE - Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular |

2. RESUMO EXECUTIVO

A radioembolização hepática, conhecida como sinônimo de radioterapia interna seletiva (SIRT) ou radioembolização transarterial (TARE), é um tratamento em que a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático (em tumores primários ou metastáticos) por meio da administração arterial hepática seletiva.

O uso de microesferas de resina Y-90 é aprovado em todo o mundo desde 2002 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em setembro de 2014 como dispositivo médico para tratamento de tumores hepáticos primários ou secundários irresssecáveis.

As microesferas de resina Y-90 também estão incorporadas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado.

A tecnologia avaliada neste RAC foi previamente submetida à ANS, para a mesma indicação (tratamento de câncer colorretal metastático e irresssecável dominante no fígado - CCRm), no âmbito da Unidade de Análise Técnica - UAT 35, tendo obtido decisão negativa à incorporação, conforme Nota Técnica de Recomendação Final - NOTA TÉCNICA Nº 24/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, aprovada na 577ª REUNIÃO ORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA, realizada em 29 de agosto de 2022 (Processo: 33910.019035/2022-22). Após essa decisão, foram incorporados novos comparadores ativos para o tratamento de CCRm ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, quais sejam, trifluridina/tipiracila (TAS-102) e regorafenibe (REG). Considerando-se essa atualização recente no rol para esse estágio e situação clínica de doença, os tratamentos comparadores passaram a ser considerando, na visão do solicitante, além dos cuidados paliativos exclusivos (CPE), os quimioterápicos TAS-102 e REG. A inclusão desses referidos comparadores ativos e a inclusão de evidências de mundo real são as principais diferenças em relação à submissão anterior.

Quadro 2. Resumo executivo.

| TECNOLOGIA |
|---|
| Radioembolização hepática no câncer colorretal metastático (CCRm) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) (SIR-Spheres®) |
| INDICAÇÃO |
| Câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia com metástases hepáticas. |
| INTRODUÇÃO |
| <p>O CCR é causado por mutações que têm como alvo oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados aos mecanismos de reparo do DNA. Dependendo da origem da mutação, o CCR pode ser classificado como esporádico (70%), hereditário (5%) ou familiar (25%)</p> <p>Aproximadamente 50-60% dos pacientes diagnosticados com CCR acabam desenvolvendo doença metastática, que é, em sua maioria, não cirúrgica ⁵. Nos EUA, a taxa de sobrevida em 5 anos do CCR é de cerca de 64%, mas no cenário metastático, esse número cai para 14% ⁶. Novos tratamentos para o CCR primário e metastático foram desenvolvidos ao longo dos anos, oferecendo uma gama de opções aos pacientes. Esses tratamentos incluem cirurgia laparoscópica para a doença primária, ressecção mais agressiva da doença metastática (como metástases hepáticas e pulmonares), radioterapia para câncer retal e quimioterapia neoadjuvante e adjuvante à base de fluorouracila⁷ Além dos esquemas de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e/ou irinotecano, a imunoterapia e os esquemas de terapia direcionada estão se tornando uma parte cada vez mais importante do cenário de tratamento do CCRm. Os desenvolvimentos recentes da doença metastática incluem agentes ativos por via oral, como o regorafenibe (um inibidor de quinases angiogênicas, estromais e oncogênicas) e a trifluridina-tipiracila (TAS-102), uma combinação oral de medicamentos que consiste em um análogo citotóxico da timidina, a trifluridina, e um inibidor da timidina fosforilase, o cloridrato de tipiracila, que impede a degradação da trifluridina.</p> <p>As alternativas atuais para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia dentro do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS são apresentadas nesta seção. Esses tratamentos são os</p> |

comparadores da radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIRT) no presente dossiê.

PERGUNTA ESTRUTURADA

| <i>Proponente</i> | <i>Parecerista</i> |
|--|--|
| <p>1) Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, a radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres) alcança melhores SG, SLP, taxa de resposta e perfil de eventos adversos em comparação com CPE/placebo, TAS-102 ou REG?</p> <p>2) Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, qual a evidência em termos de SG, SLP, taxa de resposta, perfil de eventos adversos e benefícios econômicos da radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres)?</p> | <p>O uso da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 (SIRT-Y90) é efetiva e segura para tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia com metástases hepáticas dominantes e irrissecáveis, elegíveis para a realização do procedimento quando comparado ao CPE/placebo, TAS-102 ou REG?</p> |

EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA

| <i>Proponente</i> | <i>Parecerista</i> |
|--|---|
| <p>Foram conduzidas duas revisões sistemáticas da literatura (RSL) para garantir a identificação de todos os estudos relevantes. A primeira RSL foi uma atualização de uma revisão anterior e incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos</p> | <p>Os pareceristas localizaram um único estudo comparativo que respondia à pergunta PICO de forma integral: o estudo de Bester et al., ECR publicado em 2012, que apresentou risco moderado de viés conforme aplicação de</p> |

| | |
|---|--|
| <p>observacionais comparativos, abordando microesferas de resina Y-90, CPE, TAS-102 e REG. Além disso, foi realizada uma segunda RSL para identificar estudos observacionais de braço único, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas, respondendo a uma crítica anterior sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 no tratamento de câncer colorretal metastático.</p> <p>A análise da primeira RSL, incluindo uma atualização da metanálise em rede, mostrou que o TAS-102, o REG e a SIRT com microesferas de resina Y-90 são superiores aos cuidados paliativos exclusivos em termos de sobrevida global. A SIRT com microesferas de resina Y-90 teve a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar para este desfecho.</p> <p>Os perfis de segurança dos comparadores variaram, com o REG apresentando eventos adversos não hematológicos significativos e o TAS-102 apresentando eventos adversos hematológicos. Por outro lado, a SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou menos eventos adversos graves em comparação com o REG e o TAS-102.</p> <p>A segunda RSL, que avaliou estudos do mundo real, indicou que a SIRT com microesferas de resina Y-90 tinha baixa incidência de eventos adversos graves, com pouca ocorrência de eventos de grau 3 ou mais, enquanto os comparadores TAS-102 e REG tinham taxas mais</p> | <p>ferramenta validada para a avaliação de qualidade, quais sejam: vieses de confusão, seleção e de relato de desfechos de segurança (qualidade moderada). Os pareceristas realizaram a análise crítica da atualização da revisão sistemática com meta-análise em rede (Walter et al., 2020) realizada por Ferreira et al., 2023.</p> <p>Foi identificado um estudo na busca manual nas revisões sistemáticas (Seidensticker et al., 2012) que foi incluída na análise dos pareceristas.</p> <p>O proponente, na primeira revisão sistemática, incluiu estudos que não abordaram diretamente a pergunta proposta. Por exemplo, o estudo de Hendlitz, 2010, utilizou radioembolização em combinação com quimioterapia (5-FU em esquema protraído), comparando com a mesma quimioterapia, não considerada como comparador elegível na pergunta PICO.</p> <p>Três estudos compararam TAS-102 com placebo, e quatro estudos compararam REG com placebo. Cinco estudos compararam TAS-102 com REG.</p> <p>A comparação indireta com os comparadores definidos na PICO foi feita por meio de metanálise em rede. Os pareceristas consideram que o principal fator limitante para a certeza nas estimativas de efeito por meio desta comparação indireta é que pacientes incluídos nos estudos com os comparadores ativos tinham características diferentes, não sendo necessariamente candidatos à radioembolização.</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p>elevadas de eventos adversos graves em seus estudos</p> | <p>A segunda revisão sistemática incluiu estudos observacionais de braço único para avaliar a segurança da SIRT-Y90. De acordo com o proponente, a radioembolização demonstrou menor incidência de eventos adversos graves e eventos adversos de grau 3 em comparação com TAS-102 e REG.</p> <p>A avaliação do efeito comparativo das tecnologias está sujeita a incertezas devido à falta de “diretude” e a incertezas inerentes a estudos observacionais.</p> <p>Consequentemente, com base nas evidências limitadas disponíveis, não é possível concluir com alto nível de certeza que a tecnologia de radioembolização com microesferas Y-90, especificamente em pacientes candidatos ao procedimento, é tão ou mais eficaz em comparação com TAS-102 e REG quanto aos desfechos propostos como críticos/ importantes.</p> <p>Em relação a CPE, única situação com dados de comparação direta disponíveis especificamente para a população elegível para a tecnologia avaliada, observou-se um aumento na sobrevida global (qualidade moderada da evidência, pequena magnitude do benefício).</p> <p>Em relação a aspectos de segurança, a tecnologia proposta tem um perfil de efeitos adversos favorável, sendo possivelmente superior em relação aos comparadores ativos (evidências indiretas).</p> |
|--|---|

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade/custo efetividade da radioembolização com microesferas de resina Y-90 versus CPE, REG e TAS-102 em pacientes com CCRm irresssecável refratário ou intolerante à quimioterapia, considerando-se o horizonte temporal de 10 anos, empregando o modelo de sobrevida particionada, avaliando os desfechos QALYs, AVG e custos totais ao longo do horizonte de tempo, além de análises competitivas de custo-efetividade (custo-utilidade) incremental. As razões de custo-efetividade incremental (RCEI) apresentada pelo PROPONENTE foram: R\$ 177.067,55 por QALY (vs. TAS-102), R\$ 98.922,59 por QALY (vs. regorafenibe) e R\$ 284.792,45 por QALY (vs. CPE).

As principais limitações decorrem da utilização de dados de efetividade obtidos a partir de uma revisão sistemática com MAR, em virtude da ausência de evidências diretas, comprometendo a confiabilidade dos dados (inputs) inseridos no modelo. Ademais, foi pressuposta uma equivalência nos valores de utilidade para as tecnologias, podendo não refletir as utilidades reais para cada tratamento na população-alvo. Em relação à análise competitiva proposta, não restou clara a dominância estendida apresentada.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

| <i>Proponente</i> | <i>Parecerista</i> |
|--|---|
| <p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 5 anos.</p> <p>O impacto orçamentário da incorporação da SIRT com microesferas de resina Y-90 assumindo-se um aumento linear da participação de mercado de 2,5% a 15% em 5 anos indicou um aumento nos custos de R\$ 165.705,33 para R\$ 4,4 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 7,2 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,44 milhão.</p> | <p>A AIO foi recalculada utilizando a planilha padrão da ANS.</p> <p>A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população em tratamento no horizonte de 5 anos foi de 357 pacientes.</p> <p>A estimativa de impacto orçamentário incremental mediante a incorporação SIRT-Y90 foi de R\$ 19,1 milhões em cinco anos, sendo o custo médio anual de R\$ 3,8 milhões, considerando taxa de difusão de mercado de 2,5 a 15%, e R\$ 42,4 milhões com média anual de R\$ 8,5 milhões considerando taxa de difusão de 10 a 30% em 5 anos.</p> |

EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

| <i>Proponente</i> | <i>Parecerista</i> |
|--|---|
| <p>NICE - A radioterapia interna seletiva (SIRT) é atualmente financiada pelo NHS no Reino Unido para pacientes intolerantes à</p> | <p>NICE - A radioterapia interna seletiva (SIRT) SIR-Spheres é recomendada como uma opção para o tratamento de lesões avançadas</p> |

| | |
|---|--|
| <p>quimioterapia ou que têm metástases hepáticas refratárias à quimioterapia. Não há orientação formal atual do NICE sobre o uso da SIRT no câncer colorretal metastático (CCRm).</p> <p>CADTH - Nenhuma avaliação formal estava disponível até março de 2023 para metástase hepática de CCR.</p> | <p>irressecáveis carcinoma hepatocelular (CHC) em adultos.</p> |
|---|--|

CONSIDERAÇÕES FINAIS

| <i>Proponente</i> | <i>Parecerista</i> |
|--|--|
| <p>Esta submissão destaca a falta de opções de tratamento e o prognóstico desfavorável para pacientes com câncer colorretal metastático irressecável, refratário ou intolerante à quimioterapia. A terapia com microesferas de resina Y-90 (SIRT) oferece uma abordagem com base em evidências que é tolerável, segura e eficaz, direcionada ao fígado, para pacientes com doença hepática irressecável, que são refratários ou intolerantes à quimioterapia. A SIRT-Y90 demonstrou ser pelo menos equivalente ao REG (REG) e ao trifluridina/tipiracil (TAS-102), com a vantagem de ser administrada em uma única aplicação, resultando em menos eventos adversos e melhor qualidade de vida relacionada à saúde.</p> <p>Além disso, do ponto de vista econômico, a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 é uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com as terapias orais REG e TAS-102.</p> | <p>Considerando os desfechos de eficácia e segurança, o efeito comparativo da SIRT-Y90 para câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia é alvo de incertezas, uma vez que as estimativas se baseiam em estudos de comparação indireta (MAR) e de vida real.</p> <p>Não foram demonstrados estudos avaliando risco ambiental.</p> <p>O proponente não discorre na conclusão sobre o acesso dos pacientes à tecnologia, visto o número limitado atual de centros que realizam SIRT-Y90.</p> <p>Em relação à comparação dos resultados das análises econômicas entre as tecnologias, cabe destacar que a população elegível ao tratamento com SIRT é mais selecionada, visto que são candidatos somente os pacientes com metástase hepática dominante. Já para o tratamento com REG e TAS-102 a população é mais ampla,</p> |

| | |
|---|---|
| <p>O impacto orçamentário da SIRT-Y90 é significativamente menor do que o das terapias orais, tornando-a uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde.</p> <p>Portanto, a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia não apenas atenderia a uma necessidade importante e não atendida desses pacientes, mas também representaria uma opção de tratamento economicamente vantajosa com um impacto orçamentário mais favorável para o sistema de saúde.</p> | <p>podendo incluir pacientes com metástases extra-hepáticas e com anatomia desfavorável e outras contra-indicações para a realização do procedimento. Ademais, a análise de impacto orçamentário apontou para um incremento nos gastos assistenciais utilizando-se as duas citadas tecnologias como comparadores.</p> |
|---|---|

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O CCR é causado por mutações que têm como alvo oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados aos mecanismos de reparo do DNA. Dependendo da origem da mutação, o CCR pode ser classificado como esporádico (70%), hereditário (5%) ou familiar (25%)⁸. O risco de desenvolver a doença depende de diferentes variáveis, que podem ser classificadas em estilo de vida, fatores comportamentais e fatores genéticos determinantes. A suscetibilidade genética ao CCR inclui síndromes hereditárias bem definidas, como a síndrome de Lynch (CCR hereditário sem polipose) e a polipose adenomatosa familiar. A presença de outras condições, como a doença inflamatória intestinal, pode aumentar o risco de CCR, e outros fatores de risco conhecidos incluem o tabagismo, o consumo de carnes vermelhas e processadas e de álcool, diabetes mellitus, baixos níveis de atividade física, síndrome metabólica e obesidade/alto índice de massa corporal ⁹.

Os fatores ambientais e genéticos que causam o CCR promovem a aquisição de traços característicos do câncer nas células epiteliais do cólon ¹⁰. Essas características incluem:

- Prevenção da destruição imunológica: supressão imunológica no microambiente do tumor por meio da indução de citocinas locais;
- Evasão dos supressores de crescimento: mutação e regulação negativa dos fatores inibidores de crescimento e seus receptores; - Instabilidade e mutação do genoma: inativação dos mecanismos de reparo do DNA;
- Imortalidade replicativa: inibição de mecanismos que induzem a senescência e indução da atividade da telomerase;
- Metabolismo celular desregulado: glicólise aeróbica (fenômeno de Warburg) e glutaminases;
- Inflamação promotora de tumores: indução de fatores promotores de crescimento e de angiogênese por proteínas secretadas produzidas por células inflamatórias locais;
- Indução da angiogênese: indução da formação de novos vasos sanguíneos;
- Resistência à morte celular: escape dos mediadores autonômicos e parácrinos da apoptose e de outras formas de morte celular (necrose, necroptose);
- Ativação de invasão e metástase: remodelação da matriz extracelular para promover a motilidade e a indução de epitélio-mesenquimal.

A perda da estabilidade genômica e epigenômica promove o acúmulo de mutações e alterações epigenéticas nos genes supressores de tumor e oncogenes, o que leva à transformação maligna das células do cólon por meio de vários ciclos de expansão clonal, que selecionam as células com comportamento mais agressivo e maligno.

A apresentação clínica do CCR é influenciada pela localização e pelo estágio do tumor primário. Os sintomas mais comuns incluem mudanças nos hábitos intestinais, dor abdominal generalizada ou localizada, perda de peso sem outras causas específicas, fraqueza, deficiência de ferro e anemia. As lesões do cólon direito e esquerdo ocasionalmente causam hematoquezia, mas, na maioria das vezes, o sangramento é oculto, causando anemia e fadiga. Por outro lado, as lesões retais sempre causam hematoquezia, sangramento e tenesmo¹¹. O diagnóstico envolve vários testes diferentes, e as metástases hepáticas são inicialmente identificadas durante o exame clínico e por meio de testes de função hepática como parte das investigações laboratoriais. Se houver suspeita de metástases hepáticas, elas podem ser confirmadas por ultrassom intraoperatório, ressonância magnética (RM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000151_PTC – Revisão Sistemática, páginas 19 a 21].

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Aproximadamente 50-60% dos pacientes diagnosticados com CCR acabaram desenvolvendo doença metastática, que é, em sua maioria, não cirúrgica⁵. Nos EUA, a taxa de sobrevivência em 5 anos do CCR é de cerca de 64%, mas no cenário metastático, esse número cai para 14%⁶. Novos tratamentos para o CCR primário e metastático foram desenvolvidos ao longo dos anos, oferecendo uma gama de opções aos pacientes. Esses tratamentos incluem cirurgia laparoscópica para a doença primária, ressecção mais agressiva da doença metastática (como metástases hepáticas e pulmonares), radioterapia para câncer retal e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante à base de fluorouracila¹⁰. Além dos esquemas de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e/ou irinotecano, a imunoterapia e os esquemas de terapia direcionada estão se tornando uma parte cada vez mais importante do cenário de tratamento do CCRm. Os desenvolvimentos recentes da doença metastática incluem agentes ativos por via oral, como o regorafenibe (um inibidor de quinases angiogênicas, estromais e oncogênicas) e a trifluridina-tipiracila (TAS-102), uma combinação oral de medicamentos que consiste em um análogo citotóxico da timidina, a trifluridina, e um inibidor da timidina fosforilase, o cloridrato de tipiracila, que impede a degradação da trifluridina.

No Brasil, o CCR é o terceiro tipo mais comum de câncer em homens e mulheres juntos. A incidência de CCR no Brasil relatada pelo GLOBOCAN para 2020 foi de 19,4 (por 100.000) com 55.102 novos casos e representa 9,3% dos novos casos de todos os tipos de câncer. No mesmo ano, foram registradas 16.240 mortes por câncer de cólon e 9.239 por câncer de reto, com mortalidade de 9,0 por 100.000 para o CCR. A prevalência de 5 anos para todas as idades (por 100.000) foi de 34,92 para o câncer de cólon e 27,83 para o câncer retal ¹². Recentemente, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) publicou as estimativas de incidência de câncer de cólon e reto no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, o que corresponde a um risco de 21,10 casos por 100.000 habitantes ¹³.

Os CCRs são classificados usando o sistema TNM de acordo com a profundidade da invasão local (estágio T), o envolvimento dos linfonodos (estágio N) e a presença de metástases à distância (estágio M) ³⁰. Esses estágios são combinados em uma definição geral de estágio, que estabelece a base para as decisões terapêuticas. Os tumores são divididos em quatro estágios diferentes, com prognósticos e consequências terapêuticas diferentes. Os tumores em estágio 1 têm taxa de sobrevida de 5 anos de 94%, os em estágio 2 de 82%, que cai para 67% para pacientes em estágio 3. Os cânceres de cólon metastáticos ou em estágio 4 têm taxa de sobrevida de 5 anos de apenas 14%⁶

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000151_PTC – Revisão Sistemática, página 23].

3.2. Tratamento recomendado

Tratamentos de primeira e segunda linha.

O tratamento do CCRm baseia-se em vários fatores, incluindo a localização e a extensão do tumor, a saúde geral do paciente e o perfil genético do tumor. Analisamos aqui as opções de tratamento recomendadas para o tratamento de primeira e segunda linha do CCRm de acordo com as diretrizes de tratamento atuais ¹⁴

O tratamento de primeira linha do CCRm geralmente envolve a combinação de quimioterapia e terapia direcionada. Os agentes quimioterápicos mais usados para o CCRm são o 5-fluorouracila (5-FU), a leucovorina e a oxaliplatina. Em conjunto, esses medicamentos formam o FOLFOX, que é um esquema de quimioterapia de primeira linha usado contra o CCRm. Outros esquemas de quimioterapia de primeira linha incluem o FOLFIRI, que consiste em 5-FU, irinotecano e leucovorina, e o XELOX, que consiste em capecitabina e oxaliplatina. Esquemas mais agressivos, como o tríplice FOLFOXIRI (LV-5-FU-oxaliplatina-irinotecano), melhoraram o RR e a sobrevida em comparação com o FOLFIRI, mas os

efeitos colaterais limitam sua aplicabilidade a pacientes selecionados sem comorbidades significativas, com boa capacidade física (performance status) e com menos de 75 anos de idade ¹⁴.

A terapia direcionada é um tipo de tratamento contra o câncer que tem como alvo moléculas específicas envolvidas no crescimento e na disseminação das células cancerígenas ^{14,15}. Atualmente, há dois tipos de terapia direcionada usados para o tratamento do CCRm: agentes anti-receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e anti-VEGF. Os agentes anti-EGFR, como o cetuximabe e o panitumumabe, têm como alvo o EGFR, que está envolvido no crescimento e na disseminação das células cancerígenas. Os agentes anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o bevacizumabe e o ramucirumabe, têm como alvo o VEGF, que está envolvido na formação de novos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes às células cancerígenas ¹⁴. Para pacientes com tumores de tipo RAS-selvagem, o tratamento de primeira linha deve incluir FOLFOX ou FOLFIRI em combinação com cetuximabe ou panitumumabe. Para pacientes com tumores mutantes RAS, o tratamento de primeira linha deve incluir FOLFOX ou FOLFIRI em combinação com bevacizumabe. Entretanto, se o paciente não for candidato à terapia anti-VEGF, deve-se considerar a terapia anti-EGFR ¹⁴.

Para pacientes com tumores do lado esquerdo, a terapia anti-EGFR associada à quimioterapia é recomendada como tratamento de primeira linha. Entretanto, para pacientes com tumores do lado direito, a terapia anti-VEGF associada à quimioterapia é recomendada como tratamento de primeira linha ¹⁴.

As opções de tratamento de segunda linha do CCRm incluem quimioterapia com ou sem terapia direcionada, dependendo da resposta do paciente ao tratamento de primeira linha. Para pacientes que progrediram após o tratamento de primeira linha, as opções de tratamento de segunda linha devem incluir FOLFIRI ou FOLFOX associados ao cetuximabe ou ao panitumumabe, dependendo do estado RAS do tumor. Alternativamente, as opções de tratamento de segunda linha podem incluir FOLFIRI ou FOLFOX associado ao bevacizumabe ^{14,16}.

Opções de tratamento para pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia

As alternativas atuais à quimioterapia para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia dentro do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS são apresentadas nesta seção. Esses tratamentos são os comparadores da radioterapia interna seletiva (SIRT) com microesferas de resina Y-90 no presente dossiê.

Trifluridina/tipiracila (TAS-102)

A combinação oral de trifluridina e tipiracila, também conhecida como TAS-102, é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com CCRm previamente tratados ou considerados inelegíveis às combinações de quimioterapia e terapias-alvo mencionadas anteriormente, como a quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, no caso de RAS do tipo selvagem, um anti-EGFR. TAS-102 foi incorporado ao rol de procedimentos da ANS em maio de 2022, como terapia de terceira linha para pacientes com CCRm¹⁷ e, portanto, é um comparador relevante da SIRT-Y90 com microesferas de resina Y-90.

A trifluridina, um análogo de nucleosídeo à base de timidina, é fosforilada pela timidina quinase 1, posteriormente metabolizada nas células em um substrato de DNA e incorporada diretamente ao DNA, levando à disfunção do DNA, enquanto a tipiracila é um modulador farmacocinético que mantém as concentrações sanguíneas de trifluridina ao inibir sua enzima de degradação, a timidina fosforilase¹⁸.

Regorafenibe (REG)

O REG é aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que foram previamente tratados ou considerados inelegíveis às combinações de quimioterapia e terapias-alvo mencionadas anteriormente, como a quimioterapia à base de fluoropirimidina, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. O REG foi o último medicamento incorporado ao rol de procedimentos da ANS para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia, em setembro de 2022¹⁹. O REG é um inibidor oral de multiquinase com atividade contra mediadores da angiogênese (receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular [VEGFR1], VEGFR2, VEGFR3 e tirosina quinase com domínios semelhantes à imunoglobulina e semelhantes ao EGF 2 [TIE2]), sinalização pró-oncogênica (receptor b do fator de crescimento derivado de plaquetas e receptor do fator de crescimento de fibroblastos [FGFR]) e crescimento e proliferação (BRAF, KIT e RET)²⁰.

Cuidados Paliativos Exclusivos (CPE)

Os cuidados paliativos exclusivos podem ser definidos como cuidados prestados para melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças graves ou com risco de morte. Seu principal objetivo é prevenir ou tratar o mais rápido possível os sintomas de uma doença e os efeitos colaterais que podem surgir com o tratamento, ao mesmo tempo em que maneja os problemas psicológicos, sociais e espirituais relacionados a uma doença ou ao seu tratamento²¹, o que está de acordo com a definição de cuidados paliativos apresentada pela Organização Mundial da Saúde²². O Ministério da Saúde do

Brasil publicou diretrizes para cuidados paliativos básicos, que descrevem os princípios gerais que orientam a prestação de cuidados paliativos na prática assistencial ²³.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000151_PTC – Revisão Sistemática, páginas 25 a29.

4. TECNOLOGIA

Microesferas de resina Y-90

As microesferas de resina Y-90 (ítrio-90, elemento químico) são microesferas de resina estéreis de uso único que contém Y-90 e são fornecidas em um frasco com água para injeção. Cada frasco contém 3 Gigabecquerel (GBq) de Y90 \pm 10% (no momento da calibração) em um total de 5 mL para injeção em um frasco de transporte blindado com chumbo. Cada frasco contém de 40 a 80 milhões de microesferas, variando de 20 a 60 micrômetros de diâmetro (diâmetro médio de 32,5 micrômetros)⁵³. A faixa máxima de emissão de radiação beta no tecido é de 11 mm, com uma média de 2,5 mm. Maior detalhamento das especificações técnicas pode ser obtido nas instruções de uso das microesferas de resina Y90. As microesferas de resina Y-90 são aprovadas pela ANVISA e já estão incorporadas ao rol de procedimentos da ANS para o tratamento do carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado ²⁴. No momento, as microesferas de resina Y-90 não estão incluídas no rol de procedimentos da ANS para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000151_PTC – Revisão Sistemática, página 31]

4.1. Descrição

A radioterapia interna seletiva (SIRT), também conhecida como radioembolização transarterial (TARE), radioembolização hepática ou simplesmente radioembolização, é um tratamento direcionado no qual a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático por meio de uma aplicação arterial hepática seletiva. O objetivo da SIRT com microesferas de resina Y-90 é fornecer doses tumorílicas de radiação aos tumores hepáticos, poupando o tecido hepático saudável. Isso pode ser feito com as microesferas de resina Y-90.

Os pacientes indicados para SIRT com microesferas de resina Y-90 passam por um breve período de avaliação e planejamento, usada para confirmar a indicação do procedimento para o paciente e para planejar o procedimento de aplicação da SIRT-Y90 ²⁵. O processo de seleção de pacientes e o cálculo individualizado da dose são aspectos cruciais para maximizar o benefício provável e minimizar a toxicidade do tratamento.

O procedimento geralmente é realizado sob sedação e anestesia local por um radiologista intervencionista especialmente treinado, podendo ser necessária analgesia intravenosa. O procedimento dura cerca de uma hora e é realizado sob orientação de raios X.

Durante o procedimento, as microesferas de resina Y-90 são infundidas lentamente na artéria hepática no local do tumor por meio de um cateter flexível passado pela artéria femoral ²⁶. As microesferas de resina Y-90 viajam pela corrente sanguínea até a microvasculatura do tumor, alojando-se nas arteríolas ao redor da borda do tumor, de onde liberam radiação beta que matam as células tumorais²⁶. A meia-vida de 64,1 horas significa que 94% da radiação é liberada em 11 dias²⁷. As células tumorais são mortas apenas pela radiação, com efeito embólico mínimo, o que significa que as microesferas de resina Y-90 podem ser usadas com segurança em pacientes com trombose da veia porta ^{28,29}

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000151_PTC – Revisão Sistemática, páginas 31 a 34]

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

| | Item | Descrição |
|---|-----------------------------|---|
| 1 | Tipo | Produto para saúde - Categoria IV - máximo risco Microesferas biocompatíveis |
| 2 | Princípio ativo | Ítrio 90 é um isótopo beta-emissor de alta energia sem emissão gama primária |
| 3 | Nome comercial | SIR-spheres® microesferas |
| 4 | Fabricante | SIRTEX MEDICAL PTY LTD - AUSTRÁLIA |
| 5 | Detentor do registro | 80102511187 |
| 6 | Apresentação | Sistema de Partículas Radioativas Para Terapia |

| | | |
|----|---|---|
| 7 | Indicação aprovada na Anvisa | Tratamento de paciente com câncer de fígado não operável avançado |
| 8 | Indicação proposta pelo proponente | Câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia |
| 9 | Posologia e forma de administração | SIR-spheres microesferas é um implante permanente. A dose administrada ao fígado do paciente é geralmente calculada pelo método da área de superfície corporal (ASC). |
| 11 | Requisitos obrigatórios | <p>As SIR-Spheres microesferas podem ser implantadas através da artéria hepática utilizando-se um cateter implantado com porta ou transfemural.</p> <p>O procedimento para aplicar as SIR-Spheres microesferas é similar a usar uma porta/bomba, depois que o cateter é conectado com o conjunto de aplicações de SIR Spheres microesferas. O radiologista precisa verificar repetidamente a posição do cateter durante o procedimento para assegurar-se que ele permaneça corretamente posicionado e que o fluxo de SIR-Spheres microesferas para outros órgãos não ocorra.</p> <p>Isto se consegue injetando-se meio de contraste através da porta esquerda do conjunto de aplicação durante a aplicação das SIR-Spheres microesferas.</p> <p>As SIR- Spheres microesferas devem ser aplicadas lentamente a uma velocidade de não mais que 5mL por minuto, pois a aplicação rápida pode causar refluxo para a artéria hepática e para outros órgãos. Na conclusão do procedimento, o cateter é removido</p> |
| 12 | Contraindicações | As SIR-Spheres microesferas são contra-indicadas em pacientes: |

| | | |
|----|-------------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Que anteriormente tiveram terapia de feixe externo no fígado • Com ascite ou têm falha clínica do fígado. • Com testes de função do fígado (LFTs) sintético e excretório marcadamente anormais. • Com desvio pulmonar do fluxo do sangue da artéria hepática maior que 20% determinado por Tomografia Technetium MAA; • Com angiograma de pré-estimativa que demonstra anatomia vascular anormal, que poderia resultar em refluxo significativo do sangue arterial hepático para o estômago, pâncreas ou intestino; • Sendo tratados com capecitabina dentro dos últimos dois meses, ou será tratado com capecitabina a qualquer momento em seguida ao tratamento com as SIR-Spheres microesferas; |
| 13 | Precauções | <p>A segurança e eficácia deste dispositivo em mulheres grávidas, mães amamentando ou crianças ainda não foram estabelecidas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma tomografia SPECT da parte superior do abdome pode ser executada imediatamente após a implantação das SIR-Spheres microesferas. A tomografia SPECT detectará a radiação Bremsstrahlung do ítrio-90 para confirmar o posicionamento das microesferas dentro do fígado. • Este produto é radioativo. Os regulamentos locais devem ser seguidos ao se manusear estes dispositivos. • Alguns pacientes podem desenvolver gastrite em seguida ao tratamento. Drogas para bloquear o ácido gástrico podem ser utilizadas no dia anterior à implantação das SIR-Spheres microesferas e continuadas conforme necessário para reduzir complicações gástricas. • Muitos pacientes podem apresentar dor abdominal após a administração das SIR-Spheres microesferas e pode ser necessário remédio para a dor. • As SIR-Spheres microesferas demonstraram uma leve sensibilização em potencial quando testadas dermatologicamente em um modelo animal |
| 14 | Eventos adversos | <p>Leve síndrome de pós-embolia que inclui febre, anormalidade leve a moderada dos testes de função do fígado (leve aumento de SGOT, fosfatase alcalina, bilirrubina), dor abdominal, náusea, vômito e diarréia, pancreatite aguda, pneumonia por radiação, gastrite aguda, hepatite por radiação, colecistite aguda.</p> |

| Comentários gerais sobre a ficha técnica |
|---|
| Informações sobre eventos adversos, precauções e requisitos obrigatórios que estavam presentes na bula do produto não foram fornecidas pelo PROPONENTE. |

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

| Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese |
|--|
| <p>O PROPONENTE apresentou duas revisões sistemáticas, uma delas com metanálise em rede (MAR) Bayesiana, que inclui ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos envolvendo SIRT-Y90 , CPE, TAS-102 ou REG. A segunda revisão sistemática foi acrescentada devido a uma crítica da ANS em relação à submissão prévia (RAC - UAT - 35), que ressalta a falta de dados específicos de segurança para o uso de microesferas de resina Y-90 no tratamento de CCRm. Nessa revisão, foram incorporados estudos observacionais, avaliações econômicas e evidências do mundo real.</p> <p>Em relação à metanálise em rede, observa-se que apenas três estudos fazem uma comparação direta da SIRT-Y90 com CPE. O restante dos estudos incluídos avalia os comparadores testados entre si.</p> <p>Os pareceristas levaram em consideração que evidências do mundo real sustentaram a submissão do REG à ANS. No entanto, é necessário considerar as limitações desse método, principalmente em relação à qualidade e à confiabilidade da informação, não devendo as evidências de mundo real, idealmente, serem usadas como única ou principal fonte de dados, mesmo que apenas de segurança.</p> <p>"</p> |

5.1. Pergunta estruturada

O uso da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 é efetiva e segura para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia quando comparado ao CPE/placebo, TAS-102 ou REG?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista).

| Componente | Proponente Revisão Sistemática 1 | Proponente Revisão Sistemática 2 | Parecerista |
|---------------------------------|--|--|---|
| População | Pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia. | Pacientes adultos com câncer colorretal metastático hepático refratário e intolerante à quimioterapia. | Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresssecável dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia (indicação apresentada pelo PROPONENTE no FORMROL - Protocolo 2023.1.000151, página 2). |
| Intervenção (tecnologia) | Radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90. | SIRT-Y90 | Idem |
| Comparador | CPE, TAS-102, REG ou placebo. | Nenhum comparador. | CPE, TAS-102, REG ou placebo. |
| Desfechos (outcomes) | Sobrevida livre de progressão (SLP); | SG, SLP, TRO, PTT, QVRS, segurança, eficácia, | <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida Global; |

| | | | |
|-----------------------|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (SG); • Taxa de resposta objetiva (TRO); • Eventos adversos (EAs) | benefícios econômicos, custo-efetividade | <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida; • Sobrevida livre de progressão (SLP); • Eventos adversos (EAs) |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais comparativos. | Estudos observacionais de braço único de SIRT-Y90, estudos de evidências do mundo real, avaliações econômicas. | Ensaio clínico randomizado, revisão sistemática e estudos observacionais de alta qualidade metodológica. |

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

O PROPONENTE realizou duas revisões sistemáticas; a primeira definiu a população como pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, de forma geral. A segunda revisão sistemática definiu a população como pacientes adultos com câncer colorretal metastático *com dominância hepática (pouca ou nenhuma doença extra-hepática)*, refratários e intolerantes à quimioterapia (mesma população definida na submissão anterior à ANS).

Assim o PROPONENTE elaborou duas perguntas de pesquisa:

- 1) Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, a radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres) alcança melhores SG, SLP, taxa de resposta e perfil de eventos adversos em comparação com CPE/placebo, TAS-102 ou REG?
- 2) Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, qual a evidência em termos de SG, SLP, taxa de resposta, perfil de eventos adversos e benefícios econômicos da radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres)?

Entretanto, com base na revisão da literatura, considerando-se discussão com médicos especialistas em oncologia em radiologia intervencionista, e também a indicação descrita no FORMROL - Protocolo 2023.1.000151, página 2, os pareceristas restringiram a população de estudo "a pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresssecável, *com predominância hepática*, refratários ou

intolerantes à quimioterapia". Desta forma, a pergunta de pesquisa utilizada pelos pareceristas para orientar toda a análise deste relatório foi a seguinte:

- O uso da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 é eficaz e segura para pacientes adultos com câncer colorretal metastático *com dominância hepática* refratário ou intolerante à quimioterapia, quando comparado ao CPE/placebo, TAS-102 ou REG?

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).

| Critérios | Proponente Revisão sistemática 1 | Proponente Revisão Sistemática 2 | Parecerista |
|----------------------------|--|--|---|
| Inclusão (PICO) | <ul style="list-style-type: none"> • ECRs e estudos observacionais que incluíram pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia e que compararam pelo menos duas das seguintes intervenções: SIRT com microesferas de resina Y-90, | <ul style="list-style-type: none"> • Estudos observacionais do tipo coorte de braço único (prospectivos ou históricos); • coortes baseadas em evidências do mundo real; • avaliações econômicas baseadas na população-alvo. | <ul style="list-style-type: none"> • ECRs, revisão sistemática ou estudos observacionais de moderada/alta qualidade metodológica que incluíram pacientes com câncer colorretal metastático e irressecável, predominantemente hepático, refratários ou intolerantes à quimioterapia; • Período de seguimento dos |

| | | | |
|------------------------|--|---|---|
| | <p>CPE, TAS-102 ou REG</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudos que compararam qualquer uma das intervenções com um grupo placebo | | <p>estudos: pelo menos 1 (um) ano;</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudos de RS com metanálise que tenham realizado comparações diretas ou indiretas entre a radioembolização e os tratamentos comparativos indicados (CPE, TAS-102 ou REG). |
| Exclusão (PICO) | <p>Estudos com desenhos, intervenções e populações diferentes dos estabelecidos pela pergunta PICOT</p> | <p>Estudos controlados e randomizados, pois foram identificadas na RS da metanálise em rede.</p> <p>Estudos in vitro ou em modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de conferências, farmacocinética e revisões narrativas.</p> <p>estudos exclusivamente com microesferas de vidro, sem população-alvo ou que apresentassem qualquer outra característica fora da especificação no PICOT.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Estudos observacionais com baixa qualidade metodológica; Outros delineamentos não citados na PICO; Período de seguimento inferior a 1 ano; Estudos que não apresentassem a população elegível ou utilizassem co-intervenção ativa. |

| | | | |
|-------------------------|--|-----------------|--|
| Outros critérios | Restrição de data de publicação: a partir de 2018. | Não mencionado. | Não houve restrição de idiomas e data de publicação. |
|-------------------------|--|-----------------|--|

| Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade |
|---|
| <p>A fim de responder a pergunta 1, o PROPONENTE utilizou estudos que compararam, no mínimo, duas das intervenções apresentadas entre si para a realização da revisão sistemática 1 (com metanálise em rede). A fim de responder a pergunta 2, foi conduzida outra revisão da literatura, em que o PROPONENTE incluiu estudos observacionais de braço único.</p> <p>Os pareceristas avaliaram exclusivamente estudos que responderam a pergunta PICO de forma integral e sem desvios relevantes, ou seja: estudos comparando a radioembolização hepática na população elegível para este método, sem co-intervenções ativas, com medidas de efeitos discriminadas para os desfechos selecionados na população elencada na PICO, e com o delineamento pré-definido. A definição mais restrita da população na pergunta PICO foi feita considerando-se que na prática clínica, para pacientes nesse estágio de doença e com refratariedade/intolerância as linhas anteriores de tratamento, a radioembolização pode ser uma alternativa terapêutica somente em um subgrupo de pacientes com determinados critérios clínicos, anatômicos e laboratoriais, ao passo que as demais alternativas de tratamento disponíveis no rol podem ser consideradas clinicamente tanto em candidatos como em não candidatos ao procedimento.</p> |

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).

| Base de dados | Estratégia | Resultados |
|----------------------|---|--------------------|
| MEDLINE | Proponente (RS 1) | 1.410 [03/12/2022] |
| | <p>#1 ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#2 ('colorectal cancer':ab.ti OR 'colorectal carcinoma':ab.ti) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#3 (#1 OR #2) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> | |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>#4 ('tipiracil plus trifluridine'/exp OR 'regorafenib'/exp OR 'brachytherapy device'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#5 ('lonsurf':ab.ti OR 'tas 102':ab.ti OR 2022 'tas102':ab.ti OR 'tipiracil hydrochloride plus trifluridine':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil hydrochloride':ab.ti OR 'regorafenib':ab.ti OR bay 73 4506':ab.ti OR 'bay 73-4506':ab.ti OR 'bay 734506':ab.ti OR 'bay73 4506':ab.ti OR 'bay73-4506':ab.ti OR 'bay734506':ab.ti OR 'resihance':ab.ti OR 'stivarga':ab.ti OR 'sir-sphere':ab.ti OR 'sir-spheres':ab.ti OR 'sirshere':ab.ti OR 'sirsphere':ab.ti OR ('yttrium-90':ab.ti AND 'resin microspheres':ab.ti)) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#6 (#4 OR #5) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#7 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'controlled study'/de OR 'comparative study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'clinical trial' OR 'clinical trials' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomisation' OR 'randomization' OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' 11.822.616 55 OR 'allocated randomly' OR placebo* OR 'prospective study'/de OR (allocated NEAR/2 random) OR (random* NEAR/1 assign*) OR random* OR ((single OR double OR triple OR treble) NEAR/1 (blind* OR mask*))) NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|-------------------------|
| | <p>#8 ('cohort analysis'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'follow up'/exp OR 'case control study'/exp OR ((case* NEXT/1 control*):ti.ab) OR cohort*:ab.ti OR (((('follow up' OR followup) NEXT/1 (study OR studies)):ab.ti) OR 'retrospective study'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim</p> <p>#9 (#7 OR #8) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#11 #10 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)</p> | |
| | <p>Proponente (RS 2)</p> | <p>299 [05/04/2023]</p> |
| | <p>(((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Colorectal Neoplasm"[Text Word])) OR ("Neoplasm, Colorectal"[Text Word])) OR ("Neoplasms, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Tumors"[Text Word]))</p> <p>OR ("Colorectal Tumor"[Text Word])) OR ("Tumor, Colorectal"[Text Word])) OR ("Tumors, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Cancer"[Text Word])) OR ("Cancer, Colorectal"[Text Word])) OR ("Cancers, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Cancers"[Text Word])) OR ("Colorectal Carcinoma"[Text Word])) OR ("Carcinoma, Colorectal"[Text Word])) OR ("Carcinomas, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Carcinomas"[Text Word])) AND</p> <p>(((((("Radioembolization"[Text Word]) OR ("Radioembolisation"[Text</p> | |

| | | |
|--|--|-------------------------|
| | <p>Word])) OR ("Selective internal radiation therapy"[Text Word])) OR ("SIRT"[Text Word])) OR ("Transarterial radioembolization"[Text Word])) OR ("Transarterial radioembolisation"[Text Word])) OR ("Trans-arterial radioembolization"[Text Word])) OR ("Trans-arterial radioembolisation"[Text Word])) OR ("TARE"[Text Word])) AND (((((((("Yttrium"[Text Word]) OR ("Y90"[Text Word])) OR ("Y-90"[Text Word])) OR ("Yttrium-90"[Text Word])) OR ("Yttrium 90"[Text Word])) OR ("SIR-Spheres"[Text Word])) OR ("SIR Spheres"[Text Word])) OR ("Resin"[Text Word] AND "Microspheres"[Text Word])))</p> | |
| | <p>Parecerista</p> | |
| | <p>#1 "Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms:noexp]</p> <p>#2 "colorectal cancer"[Title/Abstract] AND "colorectal carcinoma"[Title/Abstract]</p> <p>#3 (#1 OR #2)</p> <p>#4 "regorafenib"[Supplementary Concept]</p> <p>#5 (((("lonsurf"[Title/Abstract] OR "tas 102"[Title/Abstract] OR "tas102"[Title/Abstract] OR ((("tipiracil"[Supplementary Concept] OR "tipiracil"[All Fields]) AND ("hydrochlorid"[All Fields] OR "hydrochloride"[All Fields] OR "hydrochlorides"[All Fields]) AND "plus"[All Fields]) AND "trifluridine"[Title/Abstract]) OR (((("trifluridine"[MeSH Terms] OR "trifluridine"[All Fields]) AND "plus"[All Fields]) AND "tipiracil"[Title/Abstract]) OR (((("trifluridine"[MeSH Terms] OR "trifluridine"[All Fields]) AND "plus"[All Fields]) AND</p> | <p>621 [23/10/2023]</p> |

| | | |
|---------------|--|--------------------|
| | <p>"tipiracil hydrochloride"[Title/Abstract]) OR</p> <p>"regorafenib"[Title/Abstract] OR "bay 73 4506"[Title/Abstract]) AND "bay 73 4506"[Title/Abstract] AND ("bay"[All Fields] AND "734506"[Title/Abstract]) AND</p> <p>"bay73-4506"[Title/Abstract]) OR "bay73-4506"[Title/Abstract] OR "stivarga"[Title/Abstract] OR "sir-sphere"[Title/Abstract] OR "sir-spheres"[Title/Abstract] OR "sirsphere"[Title/Abstract] OR "yttrium-90"[Title/Abstract]) AND "resin microspheres"[Title/Abstract]</p> <p>#6 (#4 OR #5)</p> <p>#7 (#3 AND #6)</p> | |
| EMBASE | <p>Proponente (RS 1)</p> <p>#1 ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#2 ('colorectal cancer':ab.ti OR 'colorectal carcinoma':ab.ti) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#3 (#1 OR #2) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#4 ('tipiracil plus trifluridine'/exp OR 'regorafenib'/exp OR 'brachytherapy device'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#5 ('lonsurf':ab.ti OR 'tas 102':ab.ti OR 2022 'tas102':ab.ti OR 'tipiracil hydrochloride plus trifluridine':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil hydrochloride':ab.ti OR 'regorafenib':ab.ti OR bay 73 4506':ab.ti OR 'bay 73-4506':ab.ti OR 'bay 734506':ab.ti OR 'bay73 4506':ab.ti OR 'bay73-4506':ab.ti OR 'bay734506':ab.ti OR 'resihance':ab.ti OR 'stivarga':ab.ti</p> | 1.410 [03/12/2022] |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>OR 'sir-sphere':ab.ti OR 'sir-spheres':ab.ti OR 'sirshere':ab.ti OR 'sirsphere':ab.ti OR ('yttrium-90':ab.ti AND 'resin microspheres':ab.ti)) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#6 (#4 OR #5) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#7 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'controlled study'/de OR 'comparative study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'clinical trial' OR 'clinical trials' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomisation' OR 'randomization' OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated' 11.822.616 55 OR 'allocated randomly' OR placebo* OR 'prospective study'/de OR (allocated NEAR/2 random) OR (random* NEAR/1 assign*) OR random* OR ((single OR double OR triple OR treble) NEAR/1 (blind* OR mask*)) NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#8 ('cohort analysis'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'follow up'/exp OR 'case control study'/exp OR ((case* NEXT/1 control*):ti.ab) OR cohort*:ab.ti OR (((follow up' OR followup) NEXT/1 (study OR studies)):ab.ti) OR 'retrospective study'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#9 (#7 OR #8) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> <p>#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim)</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|---|------------------|
| | #11 #10 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) | |
| | Proponente (RS 2) | 517 [05/04/2023] |
| | ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasms':ti,ab,kw OR 'colorectal neoplasm':ti,ab,kw OR 'neoplasm, colorectal':ti,ab,kw OR 'neoplasms, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal tumors':ti,ab,kw OR 'colorectal tumor':ti,ab,kw OR 'tumor, colorectal':ti,ab,kw OR 'tumors, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal cancer':ti,ab,kw OR 'cancer, colorectal':ti,ab,kw OR 'cancers, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal cancers':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, colorectal':ti,ab,kw OR 'carcinomas, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinomas':ti,ab,kw) AND ('radioembolization'/exp OR 'radioembolisation':ti,ab,kw OR 'selective internal radiation therapy':ti,ab,kw OR 'sirt':ti,ab,kw OR 'transarterial radioembolization':ti,ab,kw OR 'transarterial radioembolisation':ti,ab,kw OR 'trans-arterial radioembolization':ti,ab,kw OR 'trans-arterial radioembolisation':ti,ab,kw OR 'tare':ti,ab,kw) AND ('yttrium'/exp OR 'y90':ti,ab,kw OR 'y-90':ti,ab,kw OR 'yttrium-90':ti,ab,kw OR 'yttrium 90':ti,ab,kw OR 'sir-spheres':ti,ab,kw OR 'sir spheres':ti,ab,kw OR ('resin':ti,ab,kw AND 'microspheres':ti,ab,kw)) AND [embase]/lim | |
| | Parecerista | |
| | #1 ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer') AND [embase]/lim #2 ('colorectal cancer':ti,ab OR 'colorectal carcinoma':ab,ti) AND [embase]/lim | 483 [23/10/2023] |

| | | |
|-------------------------|---|--------------------|
| | <p>#3 (#1 OR #2)</p> <p>#4 ('tipiracil plus trifluridine'/exp OR 'regorafenib'/exp OR 'brachytherapy device'/exp) AND [embase]/lim</p> <p>#5 (((((((tas AND 102:ab,ti OR tas102:ti,ab OR 'tipiracil plus trifluridine':ti,ab OR tipiracil) AND hydrochloride AND plus AND trifluridine:ti,ab OR trifluridine) AND plus AND tipiracil:ti,ab OR trifluridine) AND plus AND tipiracil AND hydrochloride:ti,ab OR 'regorafenib':ti,ab OR bay) AND 73 AND 4506:ti,ab OR bay) AND '73 4506':ti,ab OR bay) AND 734506:ti,ab OR bay73) AND 4506:ti,ab OR 'bay73 4506':ti,ab OR bay734506:ti,ab OR resihance:ti,ab OR stivarga:ti,ab OR 'sir sphere':ti,ab OR 'sir spheres':ti,ab OR 'brachytherapy device':ti,ab OR sirshere:ti,ab OR sirsphere:ti,ab OR ('yttrium 90':ti,ab AND resin AND microspheres:ti,ab)) AND [embase]/lim</p> <p>#6 (#4 OR #5)</p> <p>#7 (#3 AND #6)([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)</p> | |
| Cochrane Library | Proponente (RS 1) | |
| | <p>#1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 "colorectal cancer" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal neoplasm"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "lonsurf" OR "tas 102" OR "tas102" OR "tipiracil hydrochlorid plus trifluridine" OR "trifluridine plus tipiracil" OR "trifluridine plus tipiracil hydrochloride" OR "regorafenib" OR "bay 73 4506" OR "bay 73-4506" OR</p> | 1.589 [03/12/2022] |

| | | |
|--|--|------------------------|
| | <p>"bay 734506" OR "stivarga" OR "SIR-Sphere" OR "SIRSpheres" OR "SIRSphere"</p> <p>#5 #3 and #4 with Ano de publicação de 2018 a 2022. in Trials</p> | |
| | <p>Proponente (RS 2)</p> | <p>46 [05/04/2023]</p> |
| | <p>#1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees #2 ("Colorectal Neoplasm"):ti,ab,kw OR ("Neoplasm, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Neoplasms, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Tumors"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Tumor"):ti,ab,kw OR ("Tumor, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Tumors, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Cancer"):ti,ab,kw OR ("Cancer, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Cancers, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Cancers"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, colorectal"):ti,ab,kw OR ("Carcinomas, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Carcinomas"):ti,ab,kw #3 ("Radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("Selective internal radiation therapy"):ti,ab,kw OR ("SIRT"):ti,ab,kw OR ("Transarterial radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Transarterial radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("Trans- arterial radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Trans-arterial radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("TARE"):ti,ab,kw) AND ("Yttrium"):ti,ab,kw OR ("Y90"):ti,ab,kw OR ("Y- 90"):ti,ab,kw OR ("Yttrium-90"):ti,ab,kw OR ("Yttrium 90"):ti,ab,kw OR ("SIR-Spheres"):ti,ab,kw OR ("SIR Spheres"):ti,ab,kw OR ("Resin" AND "Microspheres"):ti,ab,kw)</p> <p>#4 (#1 OR #2) AND #3</p> | |

| | | |
|---------------|---|------------------|
| | Parecerista | 480 [23/10/2023] |
| | <p>#1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 "colorectal cancer" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal neoplasm"</p> <p>#3(#1 OR #2)</p> <p>#4 "lonsurf" OR "tas 102" OR "tas102" OR "tipiracil hydrochlorid plus trifluridine" OR "trifluridine plus tipiracil" OR "trifluridine plus tipiracil hydrochloride" OR "regorafenib" OR "bay 73 4506" OR "bay 73-4506" OR "bay 734506" OR "stivarga" OR "SIR-Sphere" OR "SIRSpheres" OR "SIRSphere"</p> <p>#5 (#3 AND #4) in cochrane reviews and trials</p> | |
| CINAHL | Proponente (RS 2) | 56 [05/04/2023] |
| | <p>((("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumor" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas")) AND ("Radioembolization" OR "Radioembolisation" OR "Selective internal radiation therapy" OR "SIRT" OR "Transarterial radioembolization" OR "Transarterial radioembolisation" OR "Trans-arterial</p> | |

| | | |
|---------------|--|----------------|
| | radioembolization" OR "Trans-arterial radioembolisation" OR "TARE") AND (("Yttrium" OR "Y90" OR "Y-90" OR "Yttrium-90" OR "Yttrium 90" OR "SIR-Spheres" OR "SIR Spheres") OR ("Resin" AND "Microspheres")))) | |
| Lilacs | <p>Proponente (RS 2)</p> <p>((mh:("Neoplasias Colorretais")) OR ("Colorectal Neoplasms") OR ("Colorectal Neoplasm") OR ("Neoplasm, Colorectal") OR ("Neoplasms, Colorectal") OR ("Colorectal Tumors") OR ("Colorectal Tumor") OR ("Tumor, Colorectal") OR ("Tumors, Colorectal") OR ("Colorectal Cancer") OR ("Cancer, Colorectal") OR ("Cancers, Colorectal") OR ("Colorectal Cancers") OR ("Colorectal Carcinoma") OR ("Carcinoma, Colorectal") OR ("Carcinomas, Colorectal") OR ("Colorectal Carcinomas") OR ("Neoplasia, Colorectal") OR ("Neoplasias de Colorectal") OR ("Colorectal Tumores") OR ("Tumor colorrectal") OR ("Tumores, Colorectal") OR ("Câncer, colorretal") OR ("Carcinoma Colorectal") OR ("Colorectal carcinomas")) AND (((("Radioembolization") OR ("Radioembolisation") OR ("Selective internal radiation therapy") OR ("SIRT") OR ("Transarterial radioembolization") OR ("Transarterial radioembolisation") OR ("Trans-arterial radioembolization") OR ("Trans-arterial radioembolisation") OR ("TARE")) AND (("Yttrium") OR ("Y90") OR ("Y-90") OR ("Yttrium-90") OR ("Yttrium 90") OR ("SIR-Spheres") OR ("SIR Spheres") OR ("Resin" AND "Microspheres")))) OR</p> | 0 [05/04/2023] |

| | | |
|--|---|--|
| | (((("Radioembolização") OR ("Terapia de radiação interna selectiva") OR ("Radioembolização transarterial")) AND (("Ítrio") OR ("Ítrio-90") OR ("Ítrio 90") OR ("Resina" AND "Microesferas"))))) | |
|--|---|--|

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

| Fonte | Proponente | Parecerista |
|-------|---------------|--------------------|
| 1 | Não informado | ClinicalTrials.gov |

| Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca |
|---|
| <p>A estratégia de busca apresentada pelo PROPONENTE não foi reproduzível. Na revisão sistemática 1 o PROPONENTE conduziu uma única busca no Embase, restringindo-a ao Medline e ao próprio Embase. Na revisão sistemática 2 o PROPONENTE realizou as buscas nas bases PubMed (Medline), Embase, Lilacs, CINAHL, Cochrane Central.</p> <p>Os pareceristas realizaram buscas independentes nos sites do PubMed (Medline) e do Embase, e na base de dados da Cochrane. As bases adicionais (LILACS e CINAHL) não foram utilizadas para a busca pelos pareceristas. Ambos os sites (PubMed e Embase) se complementam na busca de títulos, abrangendo uma ampla gama de fontes e especializações. Além disso, a quantidade de títulos encontrados nas três bases de dados foi discrepante. Portanto, os pareceristas conduziram uma nova busca. Adicionalmente, o PROPONENTE não efetuou buscas em fontes adicionais, como o clinicaltrials.gov. Os pareceristas conduziram buscas em registros de ensaios clínicos a fim de identificar possíveis ensaios elegíveis.</p> |

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

| Seleção de estudos |
|--------------------|
|--------------------|

| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Parecerista |
|-------------------------------|--|----------------------------|--|
| Plataforma | Endnote e Rayyan. | Adequada. | Mendeley e Rayyan. |
| Revisores envolvidos | Dois revisores de modo independente. | Adequada. | Um revisor. |
| Resolução divergências | Consenso. | Adequada. | Um revisor. |
| Extração de dados | | | |
| Critérios | Proponente | Análise da proposta | Parecerista |
| Organização dos dados | Formulário padronizado em Microsoft Excel. | Adequada. | Formulário padronizado em Microsoft Excel. |
| Revisores envolvidos | Dois revisores de modo independente. | Adequada. | Um revisor. |
| Resolução divergências | Não informado. | Não adequada. | Um revisor. |

| Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados |
|--|
| <p>No geral, os métodos descritos para a seleção e extração de dados dos estudos elegíveis foram apropriados. O proponente conduziu a seleção e extração com a colaboração de dois revisores, detalhando as plataformas utilizadas.</p> <p>O parecerista, por outro lado, realizou a seleção e extração de dados como único revisor, seguindo uma abordagem de revisão rápida. O procedimento é considerado adequado para essa modalidade de produto de ATS. Não há informações sobre como as divergências na fase de extração foram resolvidas pelo PROPONENTE. No entanto, em relação às divergências na extração realizada pelos pareceristas, essas foram solucionadas por um único revisor.</p> |

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE (RS 1).

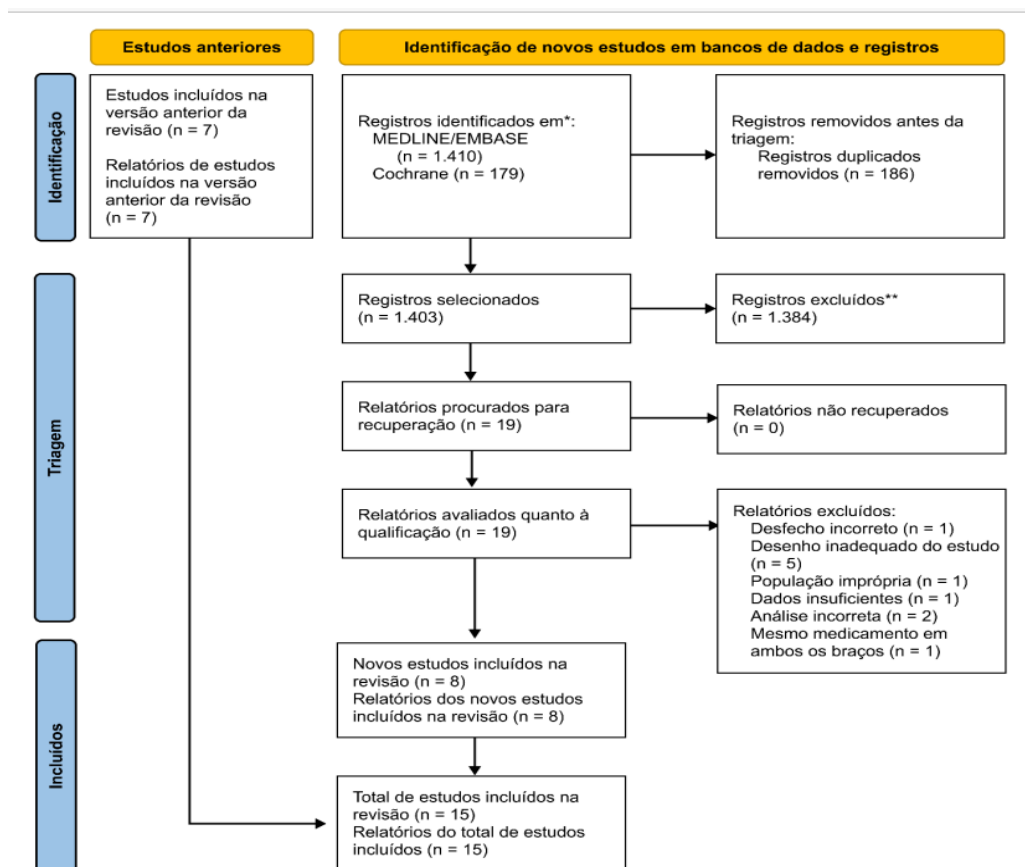


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE (RS 2).

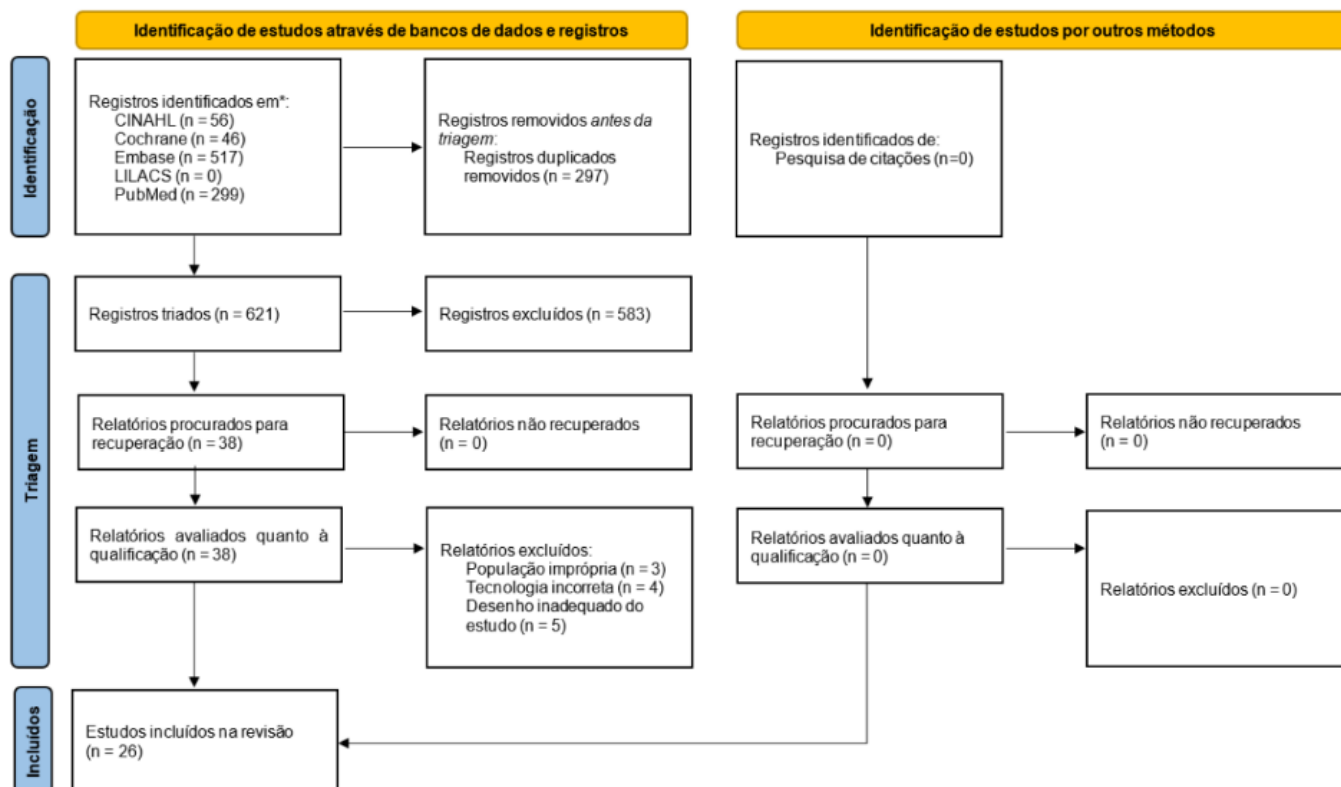
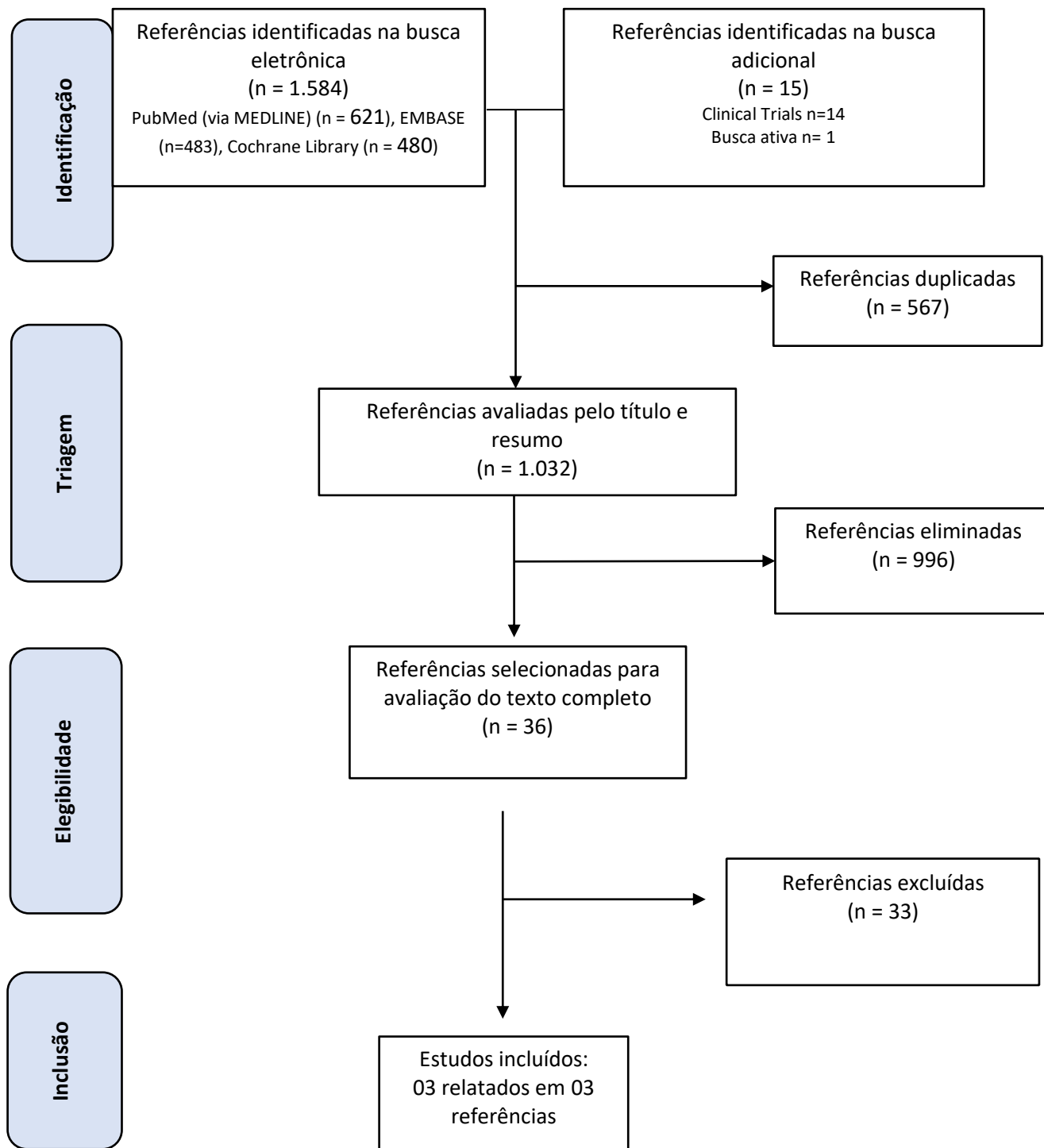


Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Os pareceristas conduziram uma nova estratégia de busca, localizando 2 estudos (Bester et al., 2012 e Walter et al., 2020) que responderam à pergunta PICO sobre a eficácia e segurança da SIRT-Y90 com microesferas de resina Y-90 para pacientes adultos com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia, para o comparador CPE. A revisão sistemática de Walter et al., 2020 foi atualizada pelo PROPONENTE, e serviu de base para as nossas análises. Além disso, um estudo foi incluído na busca manual durante a leitura de revisões sistemáticas (Seidensticker et al., 2012). Os pareceristas também realizaram buscas em bases de ensaios clínicos, encontrando 28 registros que foram analisados. Os pareceristas compreendem que os estudos para fins de incorporação de tecnologia necessitam apresentar resultados com os comparadores propostos, estudos de braço único apresentam limitações em seus achados, aumentando a possibilidade de erros nas estimativas de efeito.

O PROPONENTE realizou duas revisões sistemáticas no qual apresentou fluxogramas e resultados diferentes.

A revisão sistemática 1 o PROPONENTE incluiu 15 estudos em sua análise, sendo 8 estudos novos e 7 estudos da submissão anterior. A maioria dos estudos não efetuou comparações com a tecnologia proposta. Para permitir a realização de uma metanálise em rede, o proponente incluiu estudos que comparavam CPE, TAS-102 e REG entre si. Além disso, o proponente incluiu o estudo de Hendlitz et al., 2010, que utilizava a radioembolização em combinação com a 5-fluorouracila. Nem todos os estudos incluídos na análise apresentaram estimativa de resultados de desfecho especificamente na população elegível para SIRT.

Na revisão sistemática 2 o PROPONENTE incluiu 26 estudos em sua análise; todos observacionais de braço único.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

| PROPONENTE | |
|---|--------------------------------|
| Estudo | Razão para exclusão |
| Abbott AM, Kim R, Hoffe SE, Arslan B, Biebel B, Choi J, et al. 2015 | Intervenção (vidro) |
| Mulcahy MF, Salem R, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, et al. 2021 | Intervenção (vidro) |
| Padia SA, Johnson GE, Agopian VG, DiNorcio J, Srinivasa RN, Sayre J, et al. | Intervenção (vidro) |
| Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. 2008 | Intervenção (vidro) |
| Ekmekcioglu O, Tabakci O, Has Simsek D, Hasanefendioglu Bayrak A, Bilgic S, Berk G, et al. 2020 | População (diferentes tumores) |
| Mahmood S, Hagopian GG, Sadeghi B, Kuo JV, Imagawa D, Fernando D, et al. 2023 | População (diferentes tumores) |
| Manne A, Behring M, Manne U, Jacob R, Paluri RK. 2020 | População (diferentes tumores) |
| Kosmider S, Yip D, Tan H, Dowling R, Lichtenstien M, Gibbs 2010 | Intervenção (associação) |

| | |
|--|---|
| Layard BV, McNeice A, Kennedy PT, Cash WJ, McDougall NI. 2016 | Intervenção (associação) |
| Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G, Golfieri R, Giampalma L, et al. 2006 | Intervenção (associação) |
| Reid TR, Roeland E, Dad S, Shimabukuro KA, Fanta PT 2012 | Intervenção (associação) |
| Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. 2006 | Intervenção (associação) |
| PARECERISTA | |
| Estudo | Razão para exclusão |
| Coretti S. et al., 2019 | Revisão sistemática onde os estudos incluídos na análise não respondem a pergunta PICO. |
| Townsend A. R. et al., 2016 | Revisão sistemática onde estudos incluídos na análise não respondem a pergunta PICO. |
| Hazel G. V. et al., 2016 | Pôster |
| O'Hara, R. et al., 2015 | Desfecho não relacionado a PICO. Mutações proto-oncogênicas. |
| Mancini, R. et al., 2006 | Ensaio clínico fase II. Intervenção sem comparador. |
| Mahvash, A. et al., 2022 | População: pacientes com carcinoma hepatocelular. |
| Murthy, R. et al., 2005 | Estudo sem grupo comparador, adotando um único braço. A população avaliada apresenta diferenças significativas entre os indivíduos. Neste estudo, a radioembolização foi empregada como tratamento de terceira, quarta, quinta, |

| | |
|--------------------------------|--|
| | sexta ou sétima linha em cada paciente específico, sendo inclusive associada à terapia FOLFOX em alguns casos. |
| Schonewolf, C. A. et al., 2014 | Estudo sem grupo comparador. |
| Bhooshan, N. et al., 2016 | Estudo sem grupo comparador. |
| Evans, K. A. et al., 2010 | Estudo sem grupo comparador. |
| Schaefer, N. et al., 2022 | Estudo sem grupo comparador. |
| Lam, M. G. et al., 2013 | Estudo sem grupo comparador. |
| Jakobs, T. F. et al., 2008 | Estudo sem grupo comparador. |
| Kennedy, A. S. et al., 2015 | Estudo sem grupo comparador. |
| Sofocleous, C. T. et al., 2014 | Estudo de fase I. Sem comparador. |
| Jakobs, T. F. et al., 2017 | Estudo sem grupo comparador. |
| Emmons E. C. et al., 2022 | Estudo sem grupo comparador. |
| Golfieri, R. et al., 2015 | Estudo sem grupo comparador. |
| Kennedy, A. S. et al., 2016 | Estudo sem grupo comparador. O estudo avalia pacientes com idade avançada versus pacientes jovens que realizaram radioembolização. |

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Os pareceristas adotaram uma abordagem rigorosa de exclusão de estudos que não respondiam à pergunta PICO.

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

| PROPONENTE | |
|-------------|--|
| Estudo | PICO |
| ----- | ----- |
| ----- | ----- |
| PARECERISTA | |
| Estudo | PICO |
| NCT02195011 | Um estudo de segurança de dois braços de REG antes ou depois das microesferas SIR-Spheres (90Y) para pacientes com câncer colorretal com metástases hepáticas refratárias. |
| NCT06079242 | Estudo de braço único. |
| NCT01721954 | Intervenção: SIRT-Y90+ FOLFOX |
| NCT00199173 | Comparador: fluorouracil (5FU) |
| NCT00766220 | Intervenção: SIRT-Y90+ quimioterapia sistêmica com combinação de cetuximabe e irinotecano |
| NCT00724503 | Intervenção: SIRT-Y90+ FOLFOX |
| NCT01895257 | Intervenção: HAI-90Y (esferas SIR) + Chemotx LV5FU2 |
| NCT02602327 | Intervenção: TAS-102 + Radioembolização |
| NCT00972036 | Estudo fase I: Braço único |
| NCT00735241 | Intervenção: SIRT-Y90+ FOLFOX |

| | |
|-------------|---|
| NCT01186263 | Desfecho: valor preditivo da albumina marcada com 99mTecnécio (Tc) em macroagregados (MAA) e em microesferas (B20) injetadas na artéria hepática comum para distribuição de esferas de 90Ítrio- Radioterapia Interna Seletiva (SIRT). |
| NCT02416466 | Intervenção: radioembolização + células CAR-T anti CEA. |
| NCT05967143 | Estudo de braço único. |
| NCT02685631 | População: Pacientes com carcinoma hepatocelular. Estudo de braço único. |

| Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento |
|---|
| O PROPONENTE não realizou buscas de estudos em andamento nas bases de registros de ensaios clínicos. Por outro lado, os pareceristas realizaram buscas no ClinicalTrials.gov e encontraram 14 estudos, mas nenhum deles atendia aos critérios estabelecidos no PICO. A maioria dos estudos era composta por estudos de braço único ou envolvia o uso concomitante de radioembolização com quimioterapia ou outra intervenção. |

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE (RS 1).

| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
|---|---------------------------------------|---|--|---|---|
| Hendlish 2010 (NCT00199173) ¹² | ECR (aberto) | SIRT usando microesferas de resina Y-90 + 5-fluorouracila (n = 21) | 5-fluorouracila com cruzamento com SIRT após a progressão, a critério dos pesquisadores (n = 23) | Bélgica | CCRM limitado ao fígado |
| Bester 2012 ¹⁰³ | Estudo de intervenção não randomizado | SIRT com microesferas de resina Y-90 (n = 224) | CPE (n = 29) | Austrália | Apenas no fígado ou predominantemente no fígado |
| Seidensticker 2012 ¹³ | Observacional | SIRT com microesferas de resina Y-90 (n = 29) | CPE (n = 29) | Alemanha | Metástases de CCR apenas no fígado ou predominantemente no fígado |
| Yoshino 2012 (JapicCTI-090880) ¹⁰⁴ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia (n = 112) | Placebo (n = 57); cruzamento não permitido | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Grothey 2013 (CORRECT, NCT01103323) ¹⁰ | ECR | 160 mg de REG ao dia (n = 505) | Placebo (n = 255); cruzamento não permitido | América do Norte, Europa Ocidental, Israel, Austrália, Ásia e Europa Oriental | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Li 2015 (CONCUR, NCT01584830) ¹⁰⁵ | ECR | 160 mg de REG ao dia (n = 136) | Placebo (n = 68) | China, Hong Kong, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
| Mayer 2015 (RECURSE, NCT01607957) ¹¹ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia (n = 534) | Placebo (n = 266); cruzamento não permitido | Japão, Estados Unidos, Europa e Austrália | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Moriwaki 2018 (REGOTAS) ⁸ | Observacional | TAS-102 (n = 327) | REG (n = 223) | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Sanoff 2018 (NCT01298570) ¹⁰⁰ | ECR | 160 mg de REG por dia nos dias 4 a 10 e nos dias 18 a 24 de cada ciclo de 28 dias + FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m ² , leucovorina 400 mg/m ² e 5-FU 400 mg/m ² seguido de 2400 mg/m ² durante 46 h) nos dias 1 e 2 e nos dias 15 e 16 (n = 120) | Placebo + FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m ² , leucovorina 400 mg/m ² e 5-FU 400 mg/m ² seguido de 2400 mg/m ² durante 46 h) nos dias 1 e 2 e nos dias 15 e 16 (n = 61) | Estados Unidos e Irlanda | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Xu 2018 (TERRA, NCT01955837) ³⁷ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia, 5 dias por semana, 2 dias de descanso, por 2 semanas, seguido por um período de descanso de 14 dias em ciclos de tratamento de 28 dias (n = 271) | Placebo duas vezes ao dia, 5 dias por semana, 2 dias de descanso, por 2 semanas, seguido por um período de descanso de 14 dias em ciclos de tratamento de 28 dias (n = 135) | China, República da Coreia e Tailândia | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Nakashima 2020 ⁹⁸ | Coorte | TAS-102 (n = 3777) | REG (n = 1501) | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Xu 2020 (CONCUR, NCT01584830) ¹⁰¹ | ECR | 160 mg de REG diariamente durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas (n = 112) | Placebo diariamente durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas (n = 60) | China, Hong Kong e Taiwan | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Patel 2021 ⁹⁹ | Coorte | TAS-102 (n = 126) | REG (n = 95) | Estados Unidos | Não apenas metástases de CCR |

Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE (RS 1) - continuação.

| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
|--------------------------|----------------|---|---|------------------|---|
| Vitale 2021 ⁹ | Observacional | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia nos dias 1 a 5 e 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias (n = 76) | 160 mg de REG diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias (n = 64) | Itália e Espanha | com predominância no fígado Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Hsieh 2022 ²⁷ | Observacional | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia durante 5 dias por semana com 2 dias de descanso por 2 semanas consecutivas, seguidas de 14 dias de descanso. Repetido a cada 4 semanas. Monoterapia ou em combinação com anti-VEGF, anti-EGFR, irinotecano ou oxaliplatina (n = 50) | 160 mg de REG diariamente nos dias 1-21 com 7 dias de descanso. Repetido a cada 4 semanas. Monoterapia ou em combinação com anti-VEGF, anti-EGFR, irinotecano ou oxaliplatina (n = 75) | Taiwan | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; CCR, câncer colorretal; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; REG, regorafenibe; SIRT, radioterapia interna seletiva; TAS-102, trifluridina/tipiracila; Y-90, ítrio-90. **Em negrito, os 8 novos estudos incluídos na atualização da RSL.**

Quadro 12. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE* (RS 2-segurança).

| Autores | Desenho do estudo | Características do paciente | Principais desfechos |
|---|---|---|---|
| Estudos prospectivos | | | |
| Edalat et al. (2016)¹⁰⁹ | Estudo prospectivo correlativo de pacientes com metástase hepática colorretal irrissecável e refratária à quimioterapia submetidos a PET/TC 18F-FDG e TC/RM antes e depois da SIRT com Y-90. | N: 16 Idade, média \pm DP anos: 61,6 \pm 2,9 Sexo masculino, %: 69 ECOG PS 0, %: 50 ECOG PS 1, %: 38 ECOG PS 2, %: 6 ECOG PS 3, %: 6 Unilobar, %: 30 Bilobar, %: 70 Doença multifocal, %: 85 | Mediana da SG após Y-90 (IC95%): 9,2 meses (2,2-16,2 meses). Três pacientes (19%) permaneceram vivos com mediana de seguimento de 13,7 meses (intervalo de 3,3 a 35,3 meses). As taxas de resposta objetiva de acordo com RECIST, PERCIST, TGA e SAM foram de 22,3, 30,0, 35,0 e 40,0%, respectivamente. |
| Golfieri et al. (2015)¹¹⁰ | Série de casos prospectivos em Bolonha, Itália, para avaliar a resposta da lesão-alvo, a segurança e a sobrevida após a radioembolização com Y-90 para CCRm dominante no fígado refratário à quimioterapia. O período médio de seguimento foi de 7 (1,3-72,3) meses. | N: 52 Idade, média de anos (variação): 62,7 (42-82) Sexo masculino, n (%): 40 (76,9) ECOG PS 0-1, n / N (%): 35/35 (100) Doença extra-hepática, n (%): 12 (23,1) Carga tumoral não relacionada ao fígado <25%, n (%): 38 (77,6) | Mediana da SG, meses (IC95%): 11,0 (8,0-14,0) TRO conforme os critérios de Choi, n / N (%): 33/51 (64,7) Taxa de controle da doença conforme os critérios de Choi, n / N (%): 42 (82,4) Redução do CEA no 6º mês, ng/ml (n = 19): 68,8 |
| Sofocleous et al. (2014)¹¹¹ | Estudo de coorte prospectivo e de braço único de Fase I, realizado em Nova York, EUA, para avaliar a segurança, a toxicidade limitante da dose e a dose máxima tolerada de SIRT com microesferas em pacientes com metástases hepáticas de CCR após falha | N: 19 ECOG 0-1, n (%): 19 (100) | Mediana de SG, meses (IC95%): 14,9 (6,4-25,6) Mediana de SLP, meses (IC95%): 2 (1,1-2,9) Taxa de controle da doença segundo RECIST, %: 4-8 semanas após o tratamento: 53 |
| | da quimioterapia. A média do período de seguimento foi de 31,2 (19-40,5) meses. | | 3-4 meses após o tratamento: 58 Taxa de redução do CEA, %: 4-8 semanas após o tratamento: 58 3-4 meses após o tratamento: 42 |
| Cosimelli et al. (2010)¹¹² | Estudo prospectivo multicêntrico de Fase II realizado na Itália para avaliar a eficácia e a segurança das microesferas de resina Y-90 em pacientes com metástases hepáticas colorretais irrissecáveis e refratárias à quimioterapia. A mediana do período de seguimento foi de 11 (2-29) meses. | N: 50 Idade, média de anos: 64 Homens, n (%): 37 (74) OMS PS, mediana (variação): 0 (0-3) Doença extra-hepática, n (%): 11 (22) Carga tumoral não hepática <25%, n (%): 20 (40) | Mediana de SG, meses (IC95%): 12,6 (7,0-18,3) Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 50,4; 2 anos: 19,6 Mediana de SLP, meses (IC95%): 3,7 (2,6 a 4,9) TRO segundo RECIST, % (IC95%): 24 (12,2 a 35,8) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 24 (48) |
| Estudos retrospectivos | | | |
| Weiner et al. (2018)¹¹³ | Estudo retrospectivo de dois centros desenhado para identificar fatores prognósticos numa população de pacientes com CCRm irrissecável tratados com radioembolização, com falha em vários esquemas de quimioterapia anteriores. | N: 131 Idade, média (DP) anos: 59 (1) Sexo masculino, n (%): 84 (64,1) ECOG PS 0, n (%): 74 (64,9) ECOG PS 1, n (%): 33 (29,0) ECOG PS 2, n (%): 6 (5,3) Metástases extra-hepáticas, n (%): 59 (46,1) Primário no lado direito, n (%): 25 (19,1) | Mediana de SG, meses (IC95%): 10,7 (9,4-12,7) SG em 1 ano, %: 44,3 SG em 3 anos, %: 8,7 Dos 21 fatores prognósticos investigados na análise de regressão univariada de Cox, entre os fatores associados a SG menos favorável, mencionamos: classe mais alta de antígeno carcinoembrionário, fosfatase alcalina, aspartato transaminase e relação neutrófilos-linfócitos, presença de metástases extra-hepáticas e maior porcentagem de volume tumoral. |
| Pardo et al. (2017)¹¹⁴ | Estudo retrospectivo de todos os pacientes consecutivos que receberam SIRT (\pm outros tratamentos) para tumores hepáticos primários ou secundários antes da ressecção ou do transplante. O | N: 100 (30 como CCRm) Idade, mediana de anos (DP): 60,7 (11,0) Sexo masculino, n (%): 73 (73) | Setenta e um pacientes foram submetidos à ressecção hepática após a SIRT e 29 receberam transplante de fígado após a SIRT |

Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE (RS 2-segurança) - continuação

| | | | |
|---|---|---|---|
| | tempo médio de seguimento (IC95%) desde a primeira SIRT foi de 40,5 (26,5-48,3) meses. | Tumores bilobares, n (%): 44 (44) Metástases extra-hepáticas, n (%): 7 (7) | A extensão da ressecção foi menor em 20 (28,2%) pacientes, maior, mas não ampliada, em 32 (45,0%) pacientes e ampliada em 19 (26,8%) pacientes. |
| Lahti et al. (2015)¹¹⁵ | Estudo retrospectivo em um único centro em Pittsburgh, PA, EUA, para avaliar o estado da mutação KRAS como fator prognóstico de sobrevida após radioembolização com Y-90 com microesferas de resina Y-90 para CCR de metástases hepáticas irresssecáveis pós-progressão em duas ou mais linhas de quimioterapia anterior. O período médio de seguimento foi de 31,2 meses. | N: 104; KRAS WT: 59; KRAS MT: 45 Idade, média de anos (DP): KRAS WT: 61,6 (12,5); KRAS MT: 65,5 (12,6) Sexo masculino, n (%): KRAS WT: 39 (66,1); CROSS MT: 31 (68,9) ECOG PS 0-1, n / N (%): KRAS WT: 22/22 (100); KRAS MT: 15/16 (93,8) Carga tumoral hepática, peso médio em quilos (DP): KRAS WT: 1,30 (0,51); KRAS MT: 1,18 (0,43) | Mediana de SG, meses (IC95%): 6,9 (5,4 a 8,4); KRAS WT: 9,5; KRAS MT: 4,8; valor de p = 0,041 |
| Maleux et al. (2015)¹¹⁶ | Estudo retrospectivo em um único centro em Leuven, Bélgica, desenhado para avaliar os resultados técnicos e clínicos, a SG e os fatores prognósticos para prolongar a sobrevida após a radioembolização com Y-90, como terapia de resgate, para pacientes com CCRm com metástases limitadas ao fígado ou predominantemente hepáticas e refratárias à quimioterapia. Os pacientes foram tratados de janeiro de 2005 a janeiro de 2014. | N: 71 Idade, mediana de anos (variação): 62,0 (42-82) Sexo masculino, n (%): 51 (72) Doença extra-hepática, n (%): 22 (31) Carga tumoral hepática, média % (DP): 34,9 (28,1) | Mediana de SG, meses: 8,0 Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 30 Média de SLP, meses (DP): 3,0 TTP médio do fígado, meses (DP): 4,0 |
| Saxena et al. (2015)¹¹⁷ | Estudo de coorte retrospectivo em um único centro em Sydney, Austrália, desenhado para determinar a segurança e a eficácia da radioembolização com Y-90 para o tratamento de metástases hepáticas de CCR irresssecáveis e refratárias à quimioterapia. O período | N: 302 Idade, média de anos (DP): 63,7 (11,0) Sexo masculino, n (%): 195 (64,6) ECOG PS 0-1, n (%): 289 (95,7) Doença extra-hepática, n (%): 124 (41,1) | Mediana de SG, meses: 10,5 Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 42; 2 anos: 21; 3 anos: 13; 5 anos: 7 TRO segundo RECIST, n (%): 113 (37,4) Taxa de controle da doença segundo RECIST, n (%): 209 (69,2) |

Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE (RS 2-segurança) - continuação

| | | | |
|--|--|--|---|
| | resposta, a sobrevida e a segurança das microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm dominante no fígado após falha da quimioterapia de primeira e segunda linha. O período de seguimento variou de 1 a 6 meses. | Sexo masculino, n (%): 35 (68,6) ECOG 0-1, n (%): 51 (100) Doença extra-hepática, n (%): 28 (58,3) Carga tumoral fora do fígado <25%, n (%): 51 (100) | TRO segundo RECIST, n/N (%): 4/31 (13) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n/n (%): 24/31 (77) |
| Cianni et al. (2009) ¹²¹ | Estudo de coorte retrospectivo, de centro único, realizado na Itália para avaliar a toxicidade e as taxas de sobrevida em pacientes com CCR e metástases hepáticas e sem resposta à quimioterapia após o tratamento com microesferas de resina Y-90. Os pacientes foram tratados de fevereiro de 2005 a janeiro de 2008 e todos foram estudados com seguimento de 8 semanas. | N: 41 Idade, média de anos: 51,2 Sexo masculino, n (%): 30 (73,1) ECOG PS, mediana: 0,7 Doença extra-hepática, n (%): 4 (9,7) Carga tumoral não hepática <25%, n (%): 25 (60,9) | Mediana de SG, dias: 354 (calculado por ~11,6 meses) Mediana de SLP, dias: 279 (calculado por ~9,1 meses) TRO segundo RECIST, n (%): 19 (46,3) Taxa de controle da doença segundo RECIST, n (%): 33 (80,5) |
| Jakobs et al. (2008) ¹²² | Revisão retrospectiva desenhada para avaliar a resposta e a toxicidade das microesferas de resina Y-90 em pacientes de Munique, Alemanha, com metástases hepáticas de CCR refratárias à quimioterapia. O período médio de seguimento foi de 7,9 (1,3-38,3) meses. | N: 41 Idade, média de anos: 61 Homens, n (%): 30 (73,1) Doença extra-hepática, n (%): 7 (17) | Mediana de SG, meses: 10,5 Mediana de SLP, meses: 9,3 TRO segundo RECIST, n (%): 7 (17) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 32 (78) Mediana da redução do tumor, %: 29 |
| Kennedy et al. (2006) ¹²³ | Estudo retrospectivo multicêntrico realizado na Carolina do Norte, EUA, desenhado para avaliar a toxicidade e a sobrevida de pacientes submetidos a microesferas de resina Y-90 com metástases hepáticas colorretais irrissecáveis que já haviam recebido e falhado na primeira, segunda e terceira terapia em | N: 208 Idade média (intervalo), anos: 61,5 (30-94) Homens, n (%): 129 (62) | Mediana de SG, meses: 10,5 em respondentes 4,5 em não respondentes Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 188 (90) TRO por tomografia PET, n (%): 176 (85) |
| | linha para o tumor primário. A mediana do período de seguimento foi de 13 (1-42) meses. | | Redução de CEA na semana 18, %: aproximadamente 75% |
| Kennedy et al. (2015,2017) ^{124,125} | O estudo MORE foi uma análise retrospectiva realizada nos EUA com 606 pacientes com metástases hepáticas colorretais irrissecáveis que foram tratados com monoterapia SIRT com microesferas de resina Y-90, representando o maior estudo nessa população. O estudo MORE foi o maior estudo não comparativo até | N: 606 Idade, mediana de anos (DP): 61,5 (12,7) sexo masculino, n (%): 373 (61,6) ECOG ≥ 2, n (%): 17(6,6) doença extra-hepática, n (%): 213 (35,1) | (2015)* mediana de SG (IC): 9,6 meses (IC95% 9,0-11,1) (2017) mediana de SG: 10,0 meses (IC95%: 9,2 a 11,8 meses) |
| Kennedy et al. 2016 ¹²⁶ | o momento, em que foi realizada uma série de análises de subgrupos que ajudaram a demonstrar o impacto dessas características basais nos tempos de sobrevida dos pacientes tratados com SIRT com resina Y-90. | ≥ 70 anos n: 160 Idade, mediana de anos (DP): 77,2 (4,8) Sexo masculino, n(%): 101 (63) ECOG ≥ 2, n(%): 6 (8) <70 anos N: 446 Idade, mediana de anos (DP): 55,9 (9,4) Sexo masculino, n(%): 272 (61) ECOG ≥ 2, n(%): 11 (5,9) | ≥ 70 anos Mediana de SG, meses (intervalo): 9,3 (8-12,1) <70 anos mediana de SG, meses (variação): 9,7 (9-11,4) P=0,335 |
| Evans et al. 2010 ¹²⁷ | Estudo retrospectivo em braço único em Randwick, Austrália, desenhado para relatar a sobrevida da população de pacientes com metástases hepáticas de CCR. A mediana do período de seguimento foi de 3 meses. | N: 140 IDADE, mediana de anos (intervalo): 65 (38-87) Doença extra-hepática, n (%): 25 (35) | Mediana de SG, dias (IC95%): 7,9 meses (6,3-10,1) |
| Kalva et al. 2017 ¹²⁸ | Estudo retrospectivo de braço único em Dallas, Texas, EUA, desenhado para relatar a segurança e os | N:45 Idade, mediana de anos (intervalo): 66,7 (41-85) | Mediana de SG, dias (IC95%): 186 (149-227 (calculado por ~ 6,1 meses) |

Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE (RS 2-segurança) - continuação

| | | |
|---|--------------------------------|--|
| desfechos de sobrevida da radioembolização com Y-90 | Homens, n (%): 24 (53) | Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 29 |
| em CCR com metástases hepáticas resistentes à | ECOG PS 0-1, N (%): 42 (93,3) | TRO segundo RECIST, n / n (%): 1/38 (2) |
| quimioterapia. A mediana do período de seguimento | Doença extra-hepática: 22 (49) | Controle da doença segundo RECIST, n / N (%): 35/38 (92) |
| foi de 149 (7-1716) dias. | | TRO por PET, n (%): 22 (49) |

* O estudo original foi publicado em 2015, o seguimento deste estudo foi publicado em 2017. CEA, antígeno carcinoembrionário; IC, intervalo de confiança; MHC, metástases hepáticas colorretais; CCR, câncer colorretal; TC, tomografia computadorizada; SLD, sobrevida livre de doença; FDG, fluodeoxiglicose; ECOG, Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste; IQ, intervalo interquartil; CCRm, câncer colorretal metastático; MT, mutante; TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevida global; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SLP, sobrevida livre de progressão; PS, status de desempenho; RECIST, Critérios de Avaliação de Resposta a Tumores Sólidos; DP, desvio padrão; SIRT, radioterapia interna seletiva; SUV, valor de captação padronizado; TPEP, tempo para progressão extra-hepática; TPPF, tempo para progressão hepática; OMS, Organização Mundial da Saúde; WT, tipo selvagem; Y-90, ítrio-90. Observações: a, definido como redução no tamanho do tumor de ≥10% ou redução na densidade do tumor de ≥15%.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

| Estudo (Autor, ano) | Pais, cenário | Desenho | População (n) | Intervenção | Comparador | Desfechos e <i>time point</i> de avaliação | Financiamento |
|----------------------------|---------------|---|--|--|--|---|--|
| Bester L. et al., 2012 | Austrália | Estudo Observacional retrospectivo (o proponente classifica como estudo de intervenção não comparado) | Pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de vários tumores primários. CRC: n=224 Câncer pancreático: n=8 Câncer neuroendócrino: n= 40 Câncer gástrico: n= 8 Câncer de mama: n=16 Outros cânceres: n=33 Desconhecidos : n= 10 | SIRT-Y90n= 339 Pacientes CRC n= 224 | Cuidado paliativo n= 51 Pacientes CRC n= 29 | Sobrevida global mediana Estudo retrospectivo (2006-2009) Eventos adversos pós-radioembolização imediata (0-24h) Complicações tardias (toxicidade) | Não mencionado. Porém, o autor principal (Bester) é consultor remunerado pela Sirtex Medical. |
| Seidensticker et al., 2012 | Alemanha | Estudo observacional coorte radioembolização (prospectiva) e | Pacientes com câncer colorretal metastático dominante no fígado | Microesferas de resina SIR-Spheres (n=29) com ou sem | CPE (n=29) | Desfecho primário: sobrevida global. Desfecho secundário: segurança e | O autor principal Seidensticker e outros autores receberam taxa |

| | | | | | | | |
|---------------------------|----|---|---|---|---|--|---|
| | | vs coorte CPE (retrospectiva) | refratário à quimioterapia n= 58 | cuidados paliativos | | tolerabilidade, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global | de viagens da Sirtix Medical. |
| Ferreira et al., 2023 (*) | NA | Revisão sistemática com metanálise em rede. | Pacientes com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia | Microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 | TAS-102 (trifuridina/ti piracil) Regorafenibe Melhor cuidado de suporte | Resultados de eficácia (SLP, SG e taxa de resposta); desfechos de segurança (eventos adversos) | Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular |

CRC: Câncer Colorretal; (*) Trata-se da atualização da revisão sistemática de Walter et al., 2020;

| Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos |
|--|
| <p>O PROPONENTE apresenta dois quadros de estudos referentes às duas revisões sistemáticas realizadas pelo grupo técnico especificamente para a submissão.</p> <p>A revisão sistemática com meta-análise em rede realizada por Ferreira et al., 2023 (atualização da revisão sistemática Walter et al., 2020 realizada pelo PROPONENTE) incluiu estudos com SIRT-Y90 e os comparadores cuidados paliativos, TAS-102 e REG. Os estudos incluídos tiveram diferentes delineamentos, como ECRs e estudos observacionais. Também foram incluídos estudos com comparadores não elencados na PICO, ou com co-intervenção. Apenas os estudos de Bester et al. (2012) e Seidensticker et al (2012), ambos de delineamento observacional, realizaram comparação direta entre SIRT-Y90 e um dos comparadores elencados na PICO (CPE).</p> <p>Um estudo comparou a SIRT-Y90 mais 5-fluorouracil versus 5-fluorouracila, com cruzamento para SIRT-Y90 após a progressão, a critério dos pesquisadores. Três estudos compararam TAS-102 com placebo (Yoshino et al., 2012; Mayer et al., 2015 e Xu et al., 2018). Três estudos compararam REG com placebo (Grothey et al., 2013; Li et al., 2015; Xu et al., 2020). Um estudo avaliou REG versus placebo com FOLFIRI (Sanoff et al., 2018). E cinco estudos avaliaram TAS-103 versus REG (Moriwaki et al., 2018; Nakashima et al., 2020; Patel et al., 2021; Vitale et al., 2021; Hsieh et al., 2022).</p> <p>Apesar de os estudos de Bester et al, 2012 e de Sendesticker et al 2012 estarem incluídos na RS com MAR realizada pelo grupo técnico para a submissão, os pareceristas optaram por incluí-los</p> |

separadamente na análise por: 1. a RS não estar publicada com revisão por pares; 2. haver discrepâncias na análise de qualidade.

O estudo de Bester et al. (2012) teve delineamento observacional e incluiu uma população de pacientes com tumores primários de origens distintas metastáticos para o fígado, que foram referidos para um centro, de 2006 a 2009, a fim de avaliarem elegibilidade para a radioembolização. No total, 417 pacientes foram submetidos à avaliação de elegibilidade; 78 não atenderam aos critérios de inclusão, tendo sido incluídos na análise 339 pacientes que se submeteram ao procedimento. Os resultados são apresentados por subgrupos, conforme o tumor primário: câncer colorretal (n=224) e tumores primários de outros sítios (n=115). Um total de 51 pacientes inelegíveis devido a questões relacionadas à anatomia arterial hepática/presença de *shunt* foram encaminhados de volta ao médico para receber tratamento conservador ou cuidados de suporte contínuos, e foram considerados como uma coorte de tratamento padrão para efeitos de comparação. Esses 51 pacientes, sendo 29 com carcinoma colorretal, não se enquadraram em um grupo com doença mais avançada. Adicionalmente, 27 pacientes foram considerados não candidatos e retornados aos seus médicos de origem devido a critérios clínicos, como doença extra-hepática extensa; esses pacientes não foram incluídos na coorte comparativa de tratamento padrão, uma vez que apresentavam fatores prognósticos diferenciados capazes de impactar nos resultados.

O estudo de Sendensticker et al., 2012 é um estudo observacional de coorte que incluiu pacientes com câncer colorretal metastático dominante no fígado refratário à quimioterapia. Os pacientes tratados prospectivamente com radioembolização (n=29) foram pareados prospectivamente com pacientes que receberam apenas cuidados paliativos (n=29). Para obter a melhor correspondência, foram avaliados os registros clínicos de uma coorte de mais de 500 pacientes de 3 centros. Os pares correspondentes foram identificados em dois estágios: inicialmente pareamento pelo histórico de tratamento anterior e carga tumoral e, posteriormente, pelos seguintes quatro critérios de pareamento: envolvimento hepático ($\pm 20\%$ de diferença absoluta); metástases síncronas versus metacrônicas; aumento da fosfatase alcalina (ALP) versus nenhum aumento; e antígeno carcinoembrionário (CEA) ≥ 200 ng/ml versus < 200 ng/ml. Os primeiros 29 pacientes consecutivos correspondentes identificados foram incluídos na análise.

Na segunda revisão sistemática, o PROPONENTE incluiu estudos de braço único na análise.

Tanto na primeira revisão sistemática quanto na segunda (segurança) as estimativas de efeito são passíveis de incertezas moderadas a graves, devido aos curtos períodos de seguimento, presença de estudos com delineamento observacional e de estudos com populações que incluem pacientes não candidatos ao procedimento, e sem medidas de efeito específicas para esse subgrupo de pacientes. Não ficou clara a escolha de modelo de efeitos fixos para a metanálise.

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de forma narrativa e em tabelas separadas ao longo do texto do PROPONENTE [páginas 66 a 84 (Revisão sistemática 1) e páginas do documento submetido pelo PROPONENTE 20231000151_PTC_Revisão Sistemática]

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

| Estudo (Autor, ano) | Sobrevida Global | Eventos adversos imediatos (0-24h) | Toxicidade |
|------------------------|---|---|--|
| Bester L. et al., 2012 | <p><u>Coorte radioembolização</u></p> <p><u>CCR:</u></p> <p>SG mediana: 11,9 meses (IC 95%, 10,1–14,9 meses) versus 6,6 meses tratamento padrão, Log rank test;: p<0,001</p> <p><u>Coorte radioembolização</u></p> <p><u>total:</u></p> <p>SG mediana: 12 meses (IC 95%, 10,7–14,5 meses) versus 6,3 meses (95% CI,2.6–8.9);</p> <p>HR 0,57;(IC 95%, 0,41–0,82). log rank test;p<0,001</p> | <p><u>Coorte radioembolização</u></p> <p><u>total:</u></p> <p>75 pacientes (22%)</p> <p>mais comum dor abdominal grau I: 51 pacientes (15%)</p> | <p><u>Coorte radioembolização</u></p> <p><u>total:</u></p> <p><u>Após 1 mês:</u></p> <p>Dor abdominal: 62 pacientes (18%);</p> <p>letargia: 41 pacientes (12%);</p> <p><u>Moderados:</u></p> <p>Doença hepática leve (grau 2) induzida por radiação: 1 caso (0,3%);</p> <p>Complicações vesícula biliar- colelitíase acalculosa (grau 2): 2 casos (0,6%);</p> <p>Gastrite grau 2: 6 casos (1,8%);</p> <p>Ulceração grau 2: 2 casos (0,6%);</p> <p><u>Após 3 meses:</u></p> <p>Ulceração duodenal ou gástrica: 11 casos (3,2%);</p> |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | | | <p>Ulceração grau 3: 3 casos graves;</p> <p>Ulceração grau 2: 8 casos moderados;</p> <p>Doença hepática induzida por radiação: 10 casos (2,9%), sendo 1 caso grave;</p> <p>EA de grau 2 relacionados a vesícula biliar: 6 casos (1,8%)</p> |
| | <p>No momento da análise, dos 201 pacientes da coorte de radioembolização, 134 (59%) haviam falecido, comparativamente a 39 pacientes (76%) na coorte de tratamento paliativo. Foi observada sobrevida global mediana superior na coorte de SIRT em comparação com a coorte de tratamento paliativo. Observou-se uma redução de 43% no risco de morte na coorte de SIRT. Os principais fatores prognósticos independentes capazes de impactar a sobrevida em uma análise multivariada foram doença hepática</p> | <p>No momento da radioembolização, os eventos adversos incluíram dor abdominal de grau 1, náuseas e vômitos. A dor abdominal de grau I foi o evento adverso mais frequentemente relatado após a radioembolização.</p> | <p>Após um mês da radioembolização, a dor abdominal e a letargia foram os eventos adversos mais frequentemente relatados. O caso grave de doença hepática induzida por radiação foi classificado como grau 3 e complicado pelo desenvolvimento de obstrução acentuada do ducto biliar comum.</p> <p>A análise de segurança não foi realizada por subgrupos, sendo apresentados apenas dados da coorte total de SIRT-Y90.</p> |

| | | | |
|----------------------------|---|--|--|
| | extensa e a quimioterapia prévia. | | |
| Seidensticker et al., 2012 | <p>Sobrevida Global</p> <p><u>SIRT-Y90:</u></p> <p>Mediana de sobrevivência: 8,3 meses.</p> <p>HR: 0,26 IC95% (0,15-0,48) p<0,001</p> <p>Em 3 meses: 97% dos pacientes sobreviveram</p> <p>Em 12 meses: sobrevivência sustentada em 24% dos pacientes.</p> <p>HR 0,3 IC 95% (0,16-0,55)</p> <p><u>CPE:</u></p> <p>Mediana de sobrevivência: 3,5 meses.</p> <p>HR: 0,97 IC 95% (0,95-1) p = 0,0038</p> <p>Em 3 meses: 59% dos pacientes sobreviveram</p> <p>Em 12 meses: nenhum paciente estava vivo</p> | <p>Tratamento e resposta</p> <p>1) Sobrevida Livre de Progressão:</p> <p><u>SIRT-Y90:</u></p> <p>mediana 5,5 meses</p> <p><u>CPE:</u></p> <p>mediana 2,1 meses</p> <p>2) Taxa de resposta após a radioembolização:</p> <p>Resposta parcial: 12 pacientes (41,4%)</p> <p>Doença estável: 5 pacientes (17,2%)</p> <p>Doença progressiva: 11 pacientes (37,9%)</p> <p>1 paciente faleceu precocemente após a radioembolização por acidente vascular cerebral (5 semanas após a intervenção).</p> <p>3) Quimioterapia sistêmica após a SIRT-Y90:</p> | <p>Eventos Adversos</p> <p><u>SIRT-Y90:</u></p> <p>Fadiga: 20 pacientes (69%)</p> <p>Dor abdominal leve e náusea grau I: 19 pacientes (48,3%)</p> <p>Úlcera gastrointestinal de grau 2: 3 pacientes (10,3%)</p> <p>Doença hepática induzida por radioembolização: 3 pacientes</p> |

| | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| | | <p>31% dos pacientes tratados com a radioembolização foram capazes de receber quimioterapia sistêmica adicional compreendendo fluoropirimidina (n=9), cetuximabe (n=5), irinotecano (n=4), oxaliplatina (n=1) e/ou mitomicina C (n=1)</p> | |
| | <p>A radioembolização se associou a uma diminuição no risco de morte em 3 meses e na sobrevida sustentada em 12 meses.</p> | <p>A progressão foi definida como alteração clinicamente significativa nos sintomas ou níveis de CEA (antígeno carcinoembrionário), ou confirmada por imagens radiológicas.</p> <p>A radioembolização apresentou maior tempo sem progressão da doença quando comparado aos cuidados paliativos.</p> | <p>Todos os eventos gastrointestinais estavam relacionados a radioembolização.</p> <p>Dados apresentados apenas para a coorte prospectiva tratada com radioembolização.</p> |
| Ferreira et al., 2023 | Sobrevida Global | Sobrevida livre de progressão | Eventos adversos |
| | <p><u>CPE versus REG:</u></p> <p>HR (IC95%)</p> <p>0,78 (0,57- 1,05)</p> <p><u>REG versus CPE:</u></p> | <p><u>CPE versus REG:</u></p> <p>HR (IC95%)</p> <p>0,46 (0,33-0,63)</p> <p><u>REG versus CPE:</u></p> | <p>O resultado dos eventos adversos dos estudos incluídos na revisão sistemática atualizada se</p> |

| | | |
|---------------------------------|--|---------------------------------|
| HR (IC95%) 1,29 (0,96- 1,74) | HR (IC95%) 2,19 (1,58- 3,02) | encontra na Tabela 3 abaixo. |
| <u>CPE versus SIRT-Y90 :</u> | <u>CPE versus TAS-102:</u> | |
| HR (IC95%) 0,48 (0,27- 0,87) | HR (IC95%) 0,44 (0,31- 0,62) | |
| <u>SIRT-Y90 versus CPE:</u> | <u>TAS-102 versus CPE:</u> | |
| HR (IC95%) 2,08 (1,15-3,76) | HR (IC95%) 2,26 (1,6-3,18) | |
| <u>CPE versus TAS-102:</u> | <u>REG versus TAS-102:</u> | |
| HR (IC95%) 0,62 (0,46- 0,83) | HR (IC95%) 0,97 (0,65- 1,44) | |
| <u>TAS-102 versus CPE:</u> | <u>TAS-102 versus REG:</u> | |
| HR (IC95%) 1,62 (1,21-2,19) | HR (IC95%) 1,03 (0,69-1,54) | |
| <u>REG versus SIRT-Y90</u> | <u>Modelo Fixo SUCRA;</u> | |
| HR (IC95%) 0,62 (0,32-1,21) | CPE 0,0000 REG 0,7206 TAS-102 0,7794 | |
| <u>SIRT versus REG:</u> | | |
| HR (IC95%) 1,61 (0,83-3,15) | | |
| <u>REG versus TAS-102:</u> | | |
| HR (IC95%) 0,79 (0,6-1,06) | | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | <p><u>TAS-102 versus REG:</u></p> <p>HR (IC95%)</p> <p>1,26 (0,95-1,68)</p> <p><u>SIRT-Y90 versus TAS-102:</u></p> <p>HR (IC95%)</p> <p>1,28 (0,65-2,48)</p> <p><u>TAS-102 versus SIRT:</u></p> <p>HR (IC95%)</p> <p>0,78 (0,4-1,53)</p> <p><u>Modelo Fixo SUCRA:</u></p> <p>CPE: 0,0190</p> <p>REG 0,3643</p> <p>TAS-102 0,7246</p> <p>SIRT-Y90 0,8920</p> | | |
| | <p>Os resultados de hazard ratio mostram que a SIRT-Y90 é a melhor intervenção quando comparada aos demais comparadores no desfecho sobrevida global.</p> <p>O cuidado paliativo demonstra pior resultado quando comparado a SIRT, REG e TAS-102.</p> <p>O autor apresenta que as evidências atuais não demonstram diferenças significativas entre a SIRT-</p> | <p>Não havia informações suficientes para incluir a SIRT-Y90 na análise de SLP. Os valores de SUCRA e as estimativas de HR sugerem que a TAS-102 tem a maior probabilidade de ser a melhor intervenção na SLP, seguida por REG e CPE.</p> | <p>Os eventos adversos mais frequentes de grau 3 estavam relacionados ao REG e foram: reação cutânea grave mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação.</p> <p>TAS-102 foi associado a poucos EAs graves, sendo a neutropenia o EA clinicamente significativo mais frequentemente observado (grau 3 ou 4),</p> |

| | | | |
|--|--------------------------------------|--|---|
| | Y90 e os outros comparadores ativos. | | <p>relatado em 38% dos pacientes do ECR RECOURSE.</p> <p>Estudo que compara TAS-102 e REG demonstra incidência de toxicidade hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (47% versus 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% versus 0%; $p < 0,001$).enquanto a incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo TAS-102 do que no grupo REG (39% versus 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de neutropenia (33% versus 3%; $p < 0,001$).</p> <p>Estudo de Vitale et al. () também demonstra que REG apresenta mais eventos adversos que TAS-102.</p> <p>SIRT-Y90 apresentou perfil de segurança menos grave. O estudo de Sendensticker et al., 2012 relata que os EA foram predominantemente transitórios, sem risco de vida e autolimitados. Todos</p> |
|--|--------------------------------------|--|---|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | os eventos gastrointestinais foram atribuídos como relacionados à radioembolização. |
|--|--|--|---|

[IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; HR: hazard ratio; SG: Sobrevida Global; CCR: Câncer colorretal; EA: evento adverso]. SIRT: radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90; CPE: cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila;

Tabela 1. Eventos adversos de grau 3 ou superior (%) relatados pelos estudos individuais incluídos na revisão sistemática de Ferreira et al., 2023.

| | Grothey 2013 ¹⁰ | | | Seidensticker 2012 ¹³ | | | Hendlisz 2010 ¹² | | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ⁹⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|-------------------------------|----------------------------|-------|------|----------------------------------|------|------|-----------------------------|------|---------|------------------------|-------|--------------------------|-------|----------------------------|------|----------------------------|---------|--------------------------|-------|-----------------------|---------|------------------------|--|-----------------------------|--|
| Evento adverso | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | | | |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 | | | |
| Aumento da bilirrubina | | | | | | | 6,6 | 1,5 | 8,6 | 11,8 | | | | | 1,1 | 0,0 | 7,0 | 7,4 | 4,5 | 1,7 | | | | | |
| Insuficiência da medula óssea | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | 0,0 | 1,7 | | | | | |
| Isquemia cardíaca | | | | | | | | | 0,2 | 0,4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Distúrbio de condução | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diminuição do apetite | | | | | | | | | 3,6 | 4,9 | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | |
| Desidratação | | | | | | | | | | | | | 5,8 | 3,3 | | | | | | | | | | | |
| Diarreia | 7,1 | 0,8 | | | | | 0,7 | 1,5 | 3,0 | 0,4 | | | 15,0 | 4,9 | 2,2 | 1,0 | 0,7 | 0,7 | 1,8 | 1,7 | 6,2 | 0,0 | | | |
| Dispnea | 0,2 | 0,0 | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 0,7 | | | | | | | |
| Edema periférico | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,7 | | | | | | | |
| Fadiga | 9,5 | 5,1 | | | 0,0 | 22,7 | 2,9 | 1,5 | 7,3 | 8,7 | 3,1 | 2,4 | 10,8 | 6,6 | 16,1 | 6,0 | 2,2 | 0,0 | 2,7 | 1,7 | 6,2 | 3,5 | | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlisz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Dor abdominal | 0,2 | 0,0 | | | | | 0,7 | 0,0 | 2,4 | 3,8 | | | | | | | 0,4 | 0,0 | 0,9 | 0,0 | | |
| Lesão renal aguda | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Aumento da alanina aminotransferase | | | | | | | 6,6 | 0,0 | 1,9 | 3,8 | | | | | | | 1,1 | 3,0 | 6,2 | 0,0 | | |
| Aumento da fosfatase alcalina | | | | | | | 0,0 | 1,5 | 8,0 | 10,7 | | | | | | | 4,1 | 3,7 | 0,9 | 1,7 | | |
| Alergia | | | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anemia | 2,8 | 0,0 | | | | | 1,5 | 0,0 | 18,2 | 3,0 | 4,9 | 10,7 | 4,2 | 6,6 | 0,0 | 6,0 | 17,7 | 5,9 | 1,8 | 0,0 | 16,8 | 5,3 |
| Anorexia | 3,2 | 2,8 | | | 0,0 | 4,5 | 0,7 | 0,0 | | | 4,5 | 5,5 | 5,0 | 0,0 | | | | | 0,9 | 0,0 | 4,4 | 3,5 |
| Aumento da aspartato aminotransferase | | | | | | | 5,9 | 0,0 | 4,4 | 6,1 | | | | | | | 3,7 | 5,2 | 5,4 | 0,0 | | |
| Fibrilação atrial | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlish 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|-------------------------|----------------------------|-------|----------------------------------|------|-----------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|----------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|-----------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Neutropenia febril | | | | | | | | | 3,8 | 0,0 | 0,0 | 2,8 | 9,2 | 3,3 | 0,0 | 5,0 | | | | | 4,4 | 0,0 |
| Febre | 0,8 | 0,0 | | | | | | | 1,3 | 0,4 | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Dor no flanco | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Aumento da GGT | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 1,8 | 0,0 | | |
| Reação cutânea mão-pé | 16,4 | 0,4 | | | 4,8 | 0,0 | | | | | 19,7 | 0,0 | | | 26,9 | 0,0 | | | 18,8 | 0,0 | | |
| Dor de cabeça | 0,6 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Insuficiência cardíaca | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Função hepática anormal | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Rouquidão | 0,2 | 0,0 | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | 0,0 | 1,1 | | | | | | |
| Hipercalcemia | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,0 | 0,7 | | | |
| Hiperglicemia | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2,6 | 2,2 | | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlish 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|--|----------------------------|-------|----------------------------------|------|-----------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|----------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|-----------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Hipercalcemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Hipertensão | 7,1 | 0,8 | | | | | 11,0 | 2,9 | | | 5,8 | 0,0 | 8,3 | 1,6 | 1,1 | 0,0 | 0,4 | 0,0 | 13,4 | 3,3 | | |
| Hipoalbuminemia | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | 3,0 | 0,0 | | | | |
| Hipocalcemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,7 | | | | |
| Hipocalemia | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | 5,8 | 1,6 | | | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 0,0 | | |
| Hiponatremia | | | | | | | | | | | | | | | | | 4,4 | 4,4 | | | | |
| Hipofosfatemia | 3,8 | 0,4 | | | | | 6,6 | 0,0 | | | | | 14,2 | 0,0 | | | | | 7,1 | 0,0 | | |
| Aumento do nível de creatinina | | | | | | | | | 0,9 | 0,8 | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | |
| Anormalidade na laparotomia: hiperbilirrubinemia | 2,0 | 0,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leucopenia | | | | | | | 2,2 | 0,0 | 21,4 | 0,0 | | | 9,2 | 11,5 | | | 20,7 | 0,0 | 2,7 | 0,0 | 28,3 | 0,0 |
| Aumento da lipase | | | | | | | 4,4 | 1,5 | | | | | 8,3 | 4,9 | | | | | 4,5 | 1,7 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlishz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Disfunções hepáticas | | | | 10,3 | 0,0 | | | | | | | 12,1 | 0,3 | | | | 0,0 | 0,7 | | | | |
| Linfocitose | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Linfopenia | | | | | | | | | | | | | | | | | 14,4 | 2,2 | | | 9,7 | 3,5 |
| Erupção cutânea maculopapular | | | | | | | 4,4 | 0,0 | | | | | | | | | | | 4,5 | 0,0 | | |
| Mucosite | 3,0 | 0,0 | | | | | | | | | | | 9,2 | 9,8 | 3,2 | 0,0 | | | | | | |
| Mialgia | 0,4 | 0,4 | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Náusea | 0,4 | 0,0 | | | | | | | 1,9 | 1,1 | | | | | 0,0 | 1,0 | 0,7 | 0,0 | | | 4,4 | 0,0 |
| Neutropenia | | | | | | | 2,2 | 0,0 | 37,9 | 0,0 | 2,7 | 32,7 | 40,8 | 29,5 | 2,2 | 16,0 | 33,2 | 0,0 | 2,7 | 0,0 | 50,4 | 0,0 |
| Hemorragia nas varizes do esôfago | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Dor | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlisz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|---------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Eritrodisestesia palmar-plantar | | | | | | | | | | | | | 5,0 | 1,6 | | | | | | | | |
| Palpitações | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Faringite | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Pneumonia | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,7 | | | | |
| Proteinúria | 1,4 | 0,4 | | | | | 1,5 | 1,5 | | | | | | | | | | | 1,8 | 1,7 | | |
| Pulmonar | | | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erupção cutânea | 5,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | 2,2 | 0,0 | | | | | | |
| Hemorragia retal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neuropatia sensorial | 0,4 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aumento da amilase sérica | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Distúrbios da pele | | | | | | | | | | | 3,6 | 0,3 | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlisz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|---|----------------------------|-------|----------------------------------|------|-----------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|----------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|-----------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Obstrução do intestino delgado | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | |
| Estomatite | | | | | 4,8 | 4,5 | | | 0,4 | 0,0 | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Síncope | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Trombocitopenia | 2,8 | 0,4 | | | | | 2,9 | 0,0 | 5,1 | 0,4 | 6,3 | 3,4 | 4,2 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 3,0 | 1,5 | 2,7 | 0,0 | 4,4 | 0,0 |
| Tromboembolismo | | | | | | | | | | | | | 5,0 | 1,6 | | | | | | | | |
| Infecção do trato respiratório superior | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Fístula vaginal | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Isquemia arterial visceral | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Vômito | 0,6 | 0,0 | | | | | | | 2,1 | 0,4 | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | 3,5 | 0,0 |
| Infecção de ferida | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila. SIRT, terapia de radiação interna seletiva com microesferas de resina Y90.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O proponente não elaborou uma tabela de resultados que sintetizasse os achados dos estudos. Os resultados das duas revisões sistemáticas foram apresentados em forma de texto.
- Em relação aos eventos adversos apresentados na revisão sistemática de Ferreira et al., 2023 os estudos avaliaram as comparações diretas entre REG vs CPE (Grothey et al., 2013; Li et al., 2015; Sanoff et al., 2018; Xu et al., 2020) totalizando 1.315 pacientes (773 no grupo REG vs 442 no grupo CPE); SIRT-Y90 vs CPE (Seidensticker et al., 2012; Hendlisz et al., 2010) totalizando 101 pacientes (50 no grupo SIRT-Y90 vs 51 no grupo CPE); TAS-102 vs CPE (Mayer et al., 2015; Xu et al., 2018; Yoshino et al., 2012) totalizando 1.374 pacientes (917 no grupo TAS-102 vs 457 no grupo CPE); REG vs TAS-102 (Moriwaki et al., 2018; Vitale et al., 2021) totalizando 743 pacientes (316 no grupo REG vs 427 no grupo TAS-102).

Os estudos que compararam REG vs CPE apresentaram as mesmas direções de efeito. Em todos, o REG apresentou mais eventos adversos de grau 3 ou mais.

Relativamente aos estudos que compararam SIRT-Y90 vs CPE, Seidensticker (2012) demonstrou que SIRT-Y90 apresenta maior frequência de eventos adversos relacionados a disfunção hepática (10,3 vs 0,0). Hendlisz (2010) relatou que CPE apresentou mais EA e que SIRT-Y90 demonstrou EA relacionados a reação cutânea mão-pé e estomatite.

Os estudos que compararam TAS-102 vs CPE apresentaram a mesma direção de efeito. Em todos o TAS-102 apresenta mais eventos adversos de grau 3 ou mais.

Os estudos que compararam REG vs TAS-102 apresentaram a mesma direção de efeito. Em todos, a quantidade de eventos adversos foi maior para o REG. Os estudos de Moriwaki (2018) e Vitale (2021) apresentaram inconsistências relacionadas ao evento adverso trombocitopenia; enquanto Moriwaki (2018) aponta para maior índice em relação ao REG (6,3) vs TAS-102 (3,4), o estudo de Vitale (2021) aponta para maior índice em relação ao TAS-102 (2,0) vs REG (0,0).

- Em relação à possibilidade de quimioterapia após a radioembolização relatada no estudo de Seidensticker et al., 2012, percebe-se que essa intervenção poderia ser considerada em primeira ou segunda linhas de tratamento, não sendo considerada de forma geral uma alternativa em pacientes com refratariedade ou intolerância a estas linhas.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

| Crítérios | Proponente (RS 1) | Proponente (RS2) | Análise da proposta | Parecerista |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| Ferramenta | ROBINS-I e RoB-2 | NewCastle - Ottawa | Adequada | ROBINS-I e AMSTAR II |
| Revisores envolvidos | Não informado. | Um Revisor | Inadequado | Um revisor |
| Resolução divergências | Não informado. | Um Revisor | Inadequado | Um revisor |

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O proponente não forneceu informações sobre o número de revisores envolvidos ou sobre como as divergências foram resolvidas durante a avaliação do risco de viés na revisão sistemática 1. No entanto, as ferramentas utilizadas foram consideradas adequadas para a análise de estudos observacionais, seguindo as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas e pareceres técnicos científicos.

Além disso, o proponente empregou duas ferramentas para avaliar o risco de viés, RoB-2 e ROBINS-I, para estudos incluídos na revisão sistemática 1; e a ferramenta NewCastle - Ottawa na revisão sistemática 2, devido à inclusão de outros estudos em sua análise.

Por sua vez, os pareceristas realizaram a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta ROBINS-I para os estudos individuais incluídos (Beste et al e Seidesticker et al), e a ferramenta AMSTAR II para a revisão sistemática com meta-análise em rede.

Figura 4. Risco de viés em estudos controlados e randomizados usando RoB 2 (Sobrevida Global) - RS 1.

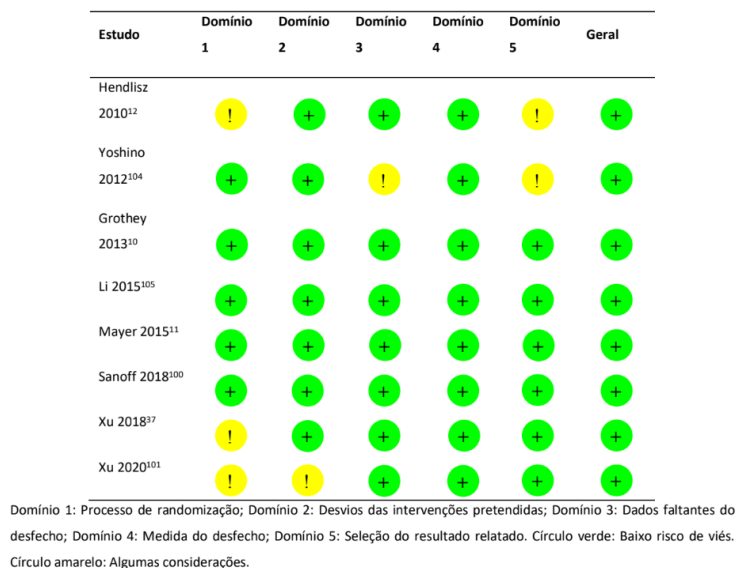


Figura 5. Risco de viés em estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para sobrevida livre de progressão - RS 1.

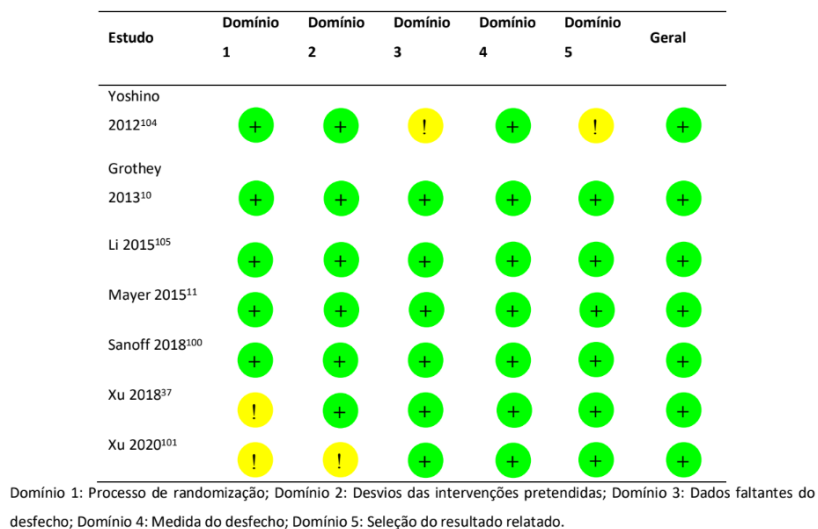


Tabela 2. Risco de viés de estudos não randomizados usando a ferramenta ROBINS-I RS 1 (Versão PROPONENTE).

| Estudo | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Domínio 6 | Domínio 7 | Geral |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Bester 2012 ¹⁰³ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Baixo | Grave | Moderado | Grave |
| Seidensticker 2012 ¹³ | Grave | Crítico | Moderado | Baixo | Baixo | Grave | Moderado | Grave |
| Moriwaki 2018 ⁸ | Moderado | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Nakashima 2020 ⁹⁸ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Patel 2021 ⁹⁹ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Vitale 2021 ⁹ | Crítico | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Crítico |
| Hsieh 2022 ⁹⁷ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |

Domínio 1: Viés devido a confundimento; Domínio 2: Viés na seleção dos participantes do estudo; Domínio 3: Viés na classificação das intervenções; Domínio 4: Viés por desvios das intervenções pretendidas; Domínio 5: Viés por dados faltantes; Domínio 6: Viés na medida dos desfechos; Domínio 7: Viés na seleção do resultado reportado.

Tabela 3. Risco de viés de estudos observacionais usando a ferramenta NOS, RS 2 (Versão PROPONENTE).

| Autor e ano | Seleção | | | Resultado de interesse não estava presente no início do estudo | Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise | Desfecho | | | Total |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|-----------------------|---------------------------|---|-------|
| | Representatividade e da coorte exposta | Seleção da coorte não exposta | Determinação da exposição | | | Avaliação do desfecho | Acompanhamento suficiente | Adequação do acompanhamento das coortes | |
| Kennedy <i>et al.</i> (2006) ¹²³ | | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Jakobs <i>et al.</i> (2008) ¹²² | | - | * | * | - | * | | * | 4/6 |
| Cianni <i>et al.</i> (2009) ¹²¹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Evans <i>et al.</i> (2010) ¹²⁷ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Cosimelli <i>et al.</i> (2010) ¹¹² | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Nace <i>et al.</i> (2011) ¹²⁰ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Schonewolf <i>et al.</i> (2014) ¹¹⁹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2014) ¹¹¹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁸ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Golfieri <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁰ | * | - | * | * | - | * | | | 4/6 |
| Lahti <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁵ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Saxena <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁷ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| Kennedy <i>et al.</i> (2015) ¹²⁵ | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Kennedy <i>et al.</i> (2016) ¹²⁶ | * | * | * | * | * | * | * | 7/9 |
| Maleux <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁶ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Edalat <i>et al.</i> (2016) ¹⁰⁹ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Kalva <i>et al.</i> (2017) ¹²⁸ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Pardo <i>et al.</i> (2017) ¹¹⁴ | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Kennedy <i>et al.</i> (2017) ¹²⁴ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Weiner <i>et al.</i> (2018) ¹¹³ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Helmberger <i>et al.</i> (2021) ¹²⁹ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Emmons <i>et al.</i> (2022) ¹⁴ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Schaefer <i>et al.</i> (2022) ¹⁵ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Maleux <i>et al.</i> (2023) ¹³⁰ | * | - | * | - | * | * | * | 6/6 |

* Versão adaptada com exclusão dos três itens relativos ao grupo comparador.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA - ROBINS-I.

| Estudo | Besteir 2012 | Seidensticker 2012 |
|---|---|--|
| Risco de viés devido a confusão - Sobrevida Global | <p>Risco moderado</p> <p>Justificativa: Estudo observacional retrospectivo apresenta viés de confusão residual. Realizada análise multivariada para identificar fatores prognósticos capazes de modificar o efeito na sobrevida global.</p> | <p>Risco moderado</p> <p>Justificativa: Estudo observacional prospectivo/retrospectivo apresenta viés de confusão residual. A falta de randomização e cegamento gera vieses residuais na análise. Realizada análise de pareamento multivariado para identificar fatores prognósticos capazes de modificar o efeito na sobrevida global.</p> |
| Risco de viés devido a confusão - Segurança | <p>Risco moderado</p> <p>Justificativa: Estudo observacional retrospectivo apresenta viés de confusão residual. Realizada análise multivariada para identificar fatores prognósticos capazes de modificar o efeito na sobrevida global.</p> | <p>Risco moderado</p> <p>Justificativa: Estudo observacional prospectivo/retrospectivo apresenta viés de confusão residual. A falta de randomização e cegamento gera vieses residuais na análise. Realizada análise de pareamento multivariado para identificar fatores prognósticos capazes de modificar o efeito na segurança.</p> |
| Risco de viés devido a confusão - Sobrevida livre de progressão | <p>NA</p> | <p>Risco moderado</p> <p>Justificativa: Estudo observacional prospectivo/retrospectivo apresenta viés de confusão residual. A falta de randomização e cegamento gera vieses residuais na análise. Realizada análise de pareamento multivariado para identificar fatores prognósticos capazes de modificar o efeito na sobrevida livre de progressão.</p> |
| Risco de viés na seleção dos | <p>Risco baixo</p> <p>Justificativa: A seleção dos participantes do estudo não foi baseada nas</p> | <p>Risco baixo</p> <p>Justificativa: A seleção dos participantes do estudo não foi baseada nas</p> |

| | | |
|---|--|--|
| participantes - Sobrevida Global | características após o início da intervenção. A análise de elegibilidade aconteceu antes das intervenções ocorrerem. No grupo tratamento padrão os participantes eram os que foram excluídos na elegibilidade do tratamento para a radioembolização por motivos anatômicos/vasculares. | características após o início da intervenção. A análise de elegibilidade aconteceu antes das intervenções ocorrerem. |
| Risco de viés na seleção dos participantes - Segurança | Risco moderado Justificativa: A seleção dos participantes do estudo não foi baseada nas características após o início da intervenção. A análise de elegibilidade aconteceu antes das intervenções ocorrerem. No grupo tratamento padrão os participantes eram os que foram excluídos na elegibilidade do tratamento para a SIRT-Y90 por motivos anatômicos. | Risco baixo Justificativa: A seleção dos participantes do estudo não foi baseada nas características após o início da intervenção. A análise de elegibilidade aconteceu antes das intervenções ocorrerem. |
| Risco de viés na seleção dos participantes - Sobrevida livre de progressão | NA | Risco baixo Justificativa: A seleção dos participantes do estudo não foi baseada nas características após o início da intervenção. A análise de elegibilidade aconteceu antes das intervenções ocorrerem. |
| Risco de viés na classificação das intervenções - Sobrevida Global | Baixo risco Justificativa: As intervenções estavam claramente definidas. | Baixo risco Justificativa: As intervenções estavam claramente definidas. |
| Risco de viés na classificação das | Baixo risco Justificativa: As intervenções estavam claramente definidas. | Baixo risco Justificativa: As intervenções estavam claramente definidas. |

| | | |
|---|---|---|
| intervenções - Segurança | | |
| Risco de viés na classificação das intervenções - Sobrevida livre de progressão | NA | Baixo risco Justificativa: As intervenções estavam claramente definidas. |
| Risco de viés devido a desvios nas intervenções - Segurança | Baixo risco Justificativa: Não houve desvios nas intervenções. As intervenções foram realizadas em todos os participantes. | Baixo risco Justificativa: Não houve desvios nas intervenções. As intervenções foram realizadas em todos os participantes. |
| Risco de viés devido a desvios nas intervenções - Sobrevida Global | Baixo risco Justificativa: Não houve desvios nas intervenções. As intervenções foram realizadas em todos os participantes. | Baixo risco Justificativa: Não houve desvios nas intervenções. As intervenções foram realizadas em todos os participantes. |
| Risco de viés devido a desvios nas intervenções - Sobrevida livre de progressão | NA | Baixo risco Justificativa: Não houve desvios nas intervenções. As intervenções foram realizadas em todos os participantes. |
| Risco de viés devido a dados faltantes - Sobrevida Global | Baixo risco Justificativa: Os dados dos resultados estavam presentes para todos os participantes. | Baixo risco Justificativa: Os dados dos resultados estavam presentes para todos os participantes. |
| Risco de viés devido a dados faltantes - Segurança | Baixo risco Justificativa: Os dados dos resultados estavam presentes para todos os participantes. | Baixo risco Justificativa: Os dados dos resultados estavam presentes para todos os participantes. |
| Risco de viés devido a dados faltantes - | NA | Baixo risco |

| | | |
|---|--|---|
| Sobrevida livre de progressão | | Justificativa: Os dados dos resultados estavam presentes para todos os participantes. |
| Risco de viés na medição dos resultados - Sobrevida Global | Baixo Risco Justificativa: Os métodos de avaliação dos resultados eram comparáveis nas coortes, e o conhecimento do avaliador em relação às intervenções recebidas não afetou os desfechos. | Baixo Risco Justificativa: Os métodos de avaliação dos resultados eram comparáveis nas coortes, e o conhecimento do avaliador em relação às intervenções recebidas não afetou os desfechos |
| Risco de viés na medição dos resultados - Segurança | Baixo Risco Justificativa: Os métodos de avaliação dos resultados eram comparáveis nas coortes, e o conhecimento do avaliador em relação às intervenções recebidas não afetou os desfechos. | Baixo Risco Justificativa: Os métodos de avaliação dos resultados eram comparáveis nas coortes, e o conhecimento do avaliador em relação às intervenções recebidas não afetou os desfechos |
| Risco de viés na medição dos resultados - Sobrevida livre de progressão | NA | Baixo Risco Justificativa: Os métodos de avaliação dos resultados eram comparáveis nas coortes, e o conhecimento do avaliador em relação às intervenções recebidas não afetou os desfechos |
| Risco de viés na seleção do resultado relatado - Sobrevida Global | Baixo Risco Justificativa: Os desfechos de sobrevida global foram reportados para a coorte principal e para os subgrupos. | Baixo Risco Justificativa: Os desfechos de sobrevida global foram reportados para todos os pacientes. |
| Risco de viés na seleção do resultado relatado - Segurança | Risco Grave Justificativa: Os desfechos de segurança foram reportados somente para a coorte principal (grupo radioembolização), não reportando os resultados para os | Baixo Moderado Justificativa: Como a coorte cuidados paliativos era retrospectiva. Dados de segurança e eventos adversos não foram reportados. Dados presentes apenas para |

| | | |
|--|--|--|
| | subgrupos como os pacientes com câncer colorretal. | a coorte radioembolização. Sabe-se que os cuidados paliativos apresentam poucos ou nenhum evento adverso. |
| Risco de viés na seleção do resultado relatado - Sobrevida livre de progressão | NA | Baixo Risco Justificativa: Os desfechos de sobrevida global foram reportados para todos os pacientes. |

| Estudo | Ferreira 2023 (atualização da RS de Walter et al., 2020) |
|--|---|
| 1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? | Sim Justificativa: Foi apresentado os componentes da pergunta ao PICO. |
| 2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava quaisquer desvios significativos do protocolo? | Não Justificativa: A revisão sistemática realizada por Walter et al., 2020 não apresentavam nenhum protocolo. A atualização da revisão sistemática apresentada para fins de submissão não necessita de protocolo, mas os métodos devem ser claros e explícitos, além de reprodutíveis. |
| 3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? | Sim Justificativa: Os autores explicaram os motivos para a inclusão de estudos observacionais e ensaios clínicos. |
| 4-Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica? | Parcialmente Sim Justificativa: Os autores não pesquisaram em listas de referências/bibliografias dos estudos incluídos; não pesquisaram em registros de ensaios/estudos pesquisados; não pesquisaram em na literatura cinzenta e não informaram sobre pesquisa em relação à opinião de especialistas. |
| 5-Os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata? | Sim Justificativa: Os autores mencionam no seu texto que a seleção dos estudos foi realizada em duplicata. |
| 6-Os revisores realizaram a extração de dados em duplicata? | Sim Justificativa: Os autores mencionam no seu texto que a extração dos estudos foi realizada em duplicata. |
| 7-Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? | Sim Justificativa: Os autores mencionam no final da revisão os artigos excluídos e o motivo. |

| | |
|--|---|
| 8-Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? | <p>Sim</p> <p>Justificativa: Foram apresentados todos os detalhes dos estudos incluídos na análise.</p> |
| 9-Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais incluídos na revisão? | <p>Sim</p> <p>Justificativa: Os autores utilizaram as ferramentas adequadas para a avaliação do risco de viés dos estudos (ECR e estudos observacionais).</p> |
| 10-Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? | <p>Não</p> <p>Justificativa: Não há menção sobre a fonte de financiamento dos estudos incluídos na análise.</p> |
| 11-Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? | <p>Sim</p> <p>Justificativa: Foi utilizado meta-análise em rede para a comparação dos resultados de forma indireta. Os autores mencionaram os métodos estatísticos utilizados na análise.</p> |
| 12-Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências? | <p>Não</p> <p>Justificativa: Os autores não avaliaram concomitantemente o risco de viés dos estudos incluídos na meta-análise.</p> |
| 13-Os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? | <p>Não</p> <p>Justificativa: Os autores não mencionaram na discussão da análise a possibilidade de interferência nos achados quando os estudos apresentavam risco de viés.</p> |
| 14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? | <p>Não</p> <p>Justificativa: Os autores não mencionaram na discussão uma possível heterogeneidade nos resultados apresentados.</p> |

| | |
|---|--|
| 15-Se realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? | Não Justificativa: Os autores não realizaram análises para a investigação de viés de publicação. |
| 16-Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão? | Sim Justificativa: Os autores realizaram a análise para a sociedade que submeteu o dossiê para fins de análise. |

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O proponente considerou o estudo de Bester et al., 2012, como de baixo risco de viés na avaliação geral, classificando o domínio de seleção de pacientes como moderado risco de viés. O proponente não realizou avaliações dos domínios por desfecho.

O proponente empregou a ferramenta RoB-2 para avaliar os ensaios clínicos randomizados incluídos na MAR e a ferramenta NOS para avaliar os estudos de braço único na revisão sistemática 2.

Os pareceristas avaliaram o estudo de Bester et al., 2012, como apresentando um risco de viés moderado na avaliação geral, tanto para a sobrevida global como para o desfecho de segurança. Os pareceristas consideraram o domínio de viés de confundimento como moderado, moderado em relação à seleção dos participantes e grave no domínio de relato do desfecho de segurança.

Os pareceristas avaliaram o estudo de Seidensticker et al., 2012 como apresentando um risco de viés moderado na avaliação geral para todos os desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança). Os domínios influenciadores da decisão foram domínio de viés de confundimento como moderado para os três desfechos e domínio de viés de seleção do resultado como moderado para o desfecho de segurança.

Os pareceristas avaliaram a revisão sistemática de Ferreira et al., 2023 como CRITICAMENTE BAIXA na avaliação geral, pois apresenta mais de uma falha crítica (pergunta respondida negativamente) na ferramenta AMSTAR II. Os domínios críticos que apresentaram NÃO como resposta foram: (a) item 2 - Registro de protocolo antes da revisão. Nesta questão os pareceristas verificaram que na revisão

sistemática original (Walter et al., 2020) também não houve registro de protocolo; (b) item 13 - consideração do risco de viés na interpretação dos resultados da revisão. Os autores não apresentaram na interpretação de seus resultados a possibilidade da influência do risco de viés dos estudos incluídos na sua análise; (c) item 15 - avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação. Os autores não fizeram avaliação de possíveis vieses de publicação dos estudos incluídos na sua análise. Assim, a revisão sistemática não deve ser considerada como fonte de um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis, pois apresenta mais de uma falha crítica.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE - comparação por pares entre SIRT-Y90 e CPE para CCRm (RS1).

| Comparação entre SIRT e CPE no CCRm | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Sobrevida global | 44 | ⊕⊕⊕○ | RR 0,48 (0,27, 0,87)* |
| | (1 ECR) | Moderada ^a | |
| | 311 | ⊕⊕⊕○ | |
| | (2 estudos observacionais) | Moderada ^b | |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; SIRT, radioterapia interna seletiva.

Explicações

a. Estudo único com tamanho amostral pequeno.

b. Algumas questões relacionadas à seleção de pacientes e nenhuma menção de ajustes para fatores confundidores. Mesmo que o cegamento não seja obrigatório para alguns resultados, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso acarreta algum nível de viés.

* Os resultados do ECR e dos estudos observacionais foram agrupados para análise estatística.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE - comparação por pares entre TAS-102 e Regorafenibe para CCRm (RS1).

| Comparação entre TAS-102 e Regorafenibe n0 CCRm | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Sobrevida global | 6174 | ⊕⊕⊕○ | RR 0,79 |
| | (4 estudos observacionais) | Moderada ^a | (0,6, 1,06) |
| Sobrevida livre de progressão | 125 | ⊕⊕○○ | RR 0,97 |
| | (1 estudo observacional) | Baixa ^{a,b} | (0,65, 1,44) |

RR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Explicações

a. Algumas questões relacionadas à seleção de pacientes e nenhuma menção de ajustes para fatores confundidores. Mesmo que o cegamento não seja obrigatório para alguns resultados, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso acarreta algum nível de viés.

b. Estudo único com tamanho amostral pequeno.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE - (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e CPE para CCRm (RS1).

| Comparação entre TAS-102 e CPE no CCRm | | | |
|--|----------|------|---------------------|
| Sobrevida global | 1375 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,97 |
| | (3 ECRs) | Alta | (0,65, 1,44) |
| Sobrevida livre de progressão | 1375 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,44 |
| | (3 ECRs) | Alta | (0,31, 0,62) |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas pelo PROPONENTE na comparação por pares entre REG e CPE para CCRm (RS1).

| Comparação entre Regorafenibe e CPE no CCRm | | | |
|---|----------|------|---------------------|
| Sobrevida global | 1317 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,78 |
| | (4 ECRs) | Alta | (0,57, 1,05) |
| Sobrevida livre de progressão | 1317 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,46 |
| | (4 ECRs) | Alta | (0,33, 0,63) |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA.

Radioembolização com microesferas de resina Y-90 comparado a Cuidados paliativos para Pacientes adultos com câncer colorretal metastático e irresssecável dominante no fígado refratários ou intolerantes à quimioterapia

Bibliografia: Bester et al., 2012 e Seidensticker et al., 2012

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|---|--|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com Cuidados paliativos | Com Radioembolização com microesferas de resina Y-90 | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 311 (2 estudos observacionais) | grave? | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | População total: SIRT(n=253) vs. CPE (n=58) <u>Estudo Seidensticker et al., 2012</u> População: SIRT (n=29) vs. CPE (n=29) Sobrevida Global: SIRT mediana 8,3 meses (HR 0,26 IC 95% (0,15-0,48) p<0,001) vs. CPE mediana 3,5 meses (HR 0,97 IC 95% (0,95-1) p=0,038) <u>Estudo Bester L. et al., 2012</u> População: SIRT (n=224) vs. CPE (n=29) Sobrevida Global: SIRT CCRm: mediana 11,9 meses IC 95% (10,1-14,9 meses) vs. CPE CCRm: mediana 6,6 meses | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 311 (2 estudos observacionais) | muito grave? | não grave | grave? | não grave | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | <u>Estudo Seidensticker et al., 2012</u> População: SIRT (n=29) vs. CPE (n=29) Relatos apenas para os pacientes que realizaram radioembolização : 69% dos pacientes apresentaram fadiga, 48,3% apresentaram dor abdominal leve e náusea grau 1; 10,3% desenvolveram úlcera gastrointestinal de grau 2; 10,3% desenvolveram doença hepática induzida por radioembolização . <u>Bester et al., 2012</u> Relatos apenas para os pacientes que realizaram a radioembolização : 22% dos pacientes apresentaram eventos entre 0-24 horas. 15% apresentaram dor abdominal grau 1. 18% dos pacientes apresentaram dor abdominal após 30 dias de radioembolização . 12% letargia após 30 dias de procedimento. 0,3% apresentaram doença hepática leve grau 2 induzida por radiação, 0,6% complicações na vesícula biliar, 0,6% ulceração de grau 2 e 6 casos gastrite de grau 2. Em 3 meses: (a) 11 casos de ulceração duodenal ou gástrica, (b) 3 casos de ulceração grau 3 grave, (c) 8 casos moderados de ulceração grau 2, (d) 10 casos, sendo 1 grave de doença hepática induzida por radiação e (e) 6 casos de eventos adversos de grau 2 relacionados a vesícula biliar. | | |

Sobrevida Livre de Progressão

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|--------------------------------|--------|-----------|-----------|-----------|--------|------------------|---|--|--|
| 58 (1 estudo observacional) | grave? | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | <u>Coorte SIRT:</u> mediana de 5,5 meses <u>Coorte CPE:</u> mediana de 2,1 meses | | |

CI: Confidence interval

Explanations

a. Domínio viés de confusão foi considerado crítico devido ao não ajuste dos confundidores residuais, viés de seleção foi considerado moderado devido ao fato dos pacientes no grupo tratamento padrão serem selecionados após o conhecimento do critério de exclusão para a intervenção.

b. No desfecho segurança o estudo de Bester L. et al., 2012 apresentou risco de viés crítico no estudo como todo. Os domínios viés na seleção dos participantes foi considerado moderado e o viés na seleção do resultado reportado foi considerado grave. O estudo de Seidensticker et al., 2012 apresentou risco de viés global moderado, os domínios viés na seleção dos resultados relatados e viés de confundimento foram considerados moderados.

c. O estudo de Bester, 2012 descreve os resultados de segurança para toda a coorte que realizou a radioembolização e não demonstra os resultados para a população apenas de câncer colorretal metastático.

d. Estudo de Seidensticker et al., 2012 apresentou viés moderado no resultado global do estudo devido ao viés fator de confundimento.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (SIRT-Y90 x CPE).

SIRT comparado a CPE para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia

Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|---|----------|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com CPE | Com SIRT | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 311 (2 estudos observacionais) | grave? | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | CPE versus SIRT HR 0,48 IC 95% (0,27-0,87) SIRT versus CPE; HR 2,08 IC 95% (1,15-3,76) Modelo Fixo Suara : SIRT: 0,8920 CPE: 0,0190 | | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 44 (1 ECR) | grave? | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | CPE versus SIRT HR 0,48 IC 95% (0,27-0,87) SIRT versus CPE; HR 2,08 IC 95% (1,15-3,76) Modelo Fixo Suara : SIRT: 0,8920 CPE: 0,0190 | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 58 (1 estudo observacional) | grave? | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | <u>Estudo de Seidensticker, 2012</u> 10,3 pacientes apresentaram disfunção hepática com a utilização da SIRT versus 0 pacientes na CPE. | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 43 (1 ECR) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Para a intervenção SIRT os maiores eventos adversos foram reação cutânea do pé (4,8 vs 0,0) e estomatite (4,8 vs 0,0). Para o CPE os maiores eventos adversos foram alergia, dispnéia e eventos adversos pulmonares e anorexia (4,5 vs 0,0), e fadiga (22,7 vs 0,0) | | |

CI: Confidence interval

Explanations

- No ~~desfecho sobrevida~~ global o estudo de Bester L. et al., 2012 ~~apresentou risco~~ de viés crítico no estudo como todo. O estudo de Seidensticker et al., 2012 ~~apresentou risco~~ de viés global ~~moderada~~.
- O estudo de Handisz et al., 2010 ~~apresentou algumas preocupações~~ no viés global do estudo devido ao processo de randomização e seleção dos ~~desfechos~~ relatados.
- No ~~desfecho segurança~~ o estudo de Bester L. et al., 2012 ~~apresentou risco~~ de viés crítico no estudo como todo. O estudo de Seidensticker et al., 2012 ~~apresentou risco~~ de viés global ~~moderada~~.

Quadro 23. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (REG x CPE).

RGE comparado a CPE para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia

Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|---|---------|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com CPE | Com RGE | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 1136 (3 ECRs) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | CPE versus REG HR 0,78 IC 95% (0,57-1,05); REG versus CPE; HR 1,29 IC 95% (0,96-1,74) Modelo Fixo Sucre: REG:0,3643 CPE: 0,0190 | | |
| Sobrevida livre de progressão | | | | | | | | | |
| 1315 (4 ECRs) | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | CPE versus REG HR 0,46 IC 95% (0,33-0,63); REG versus CPE; HR 2,19 IC 95% (1,58-3,02) Modelo Fixo Sucre: REG:0,7206 CPE: 0,000 | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 1315 (4 ECRs) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Todos os estudos apontam para maiores eventos adversos no grupo REG. O estudo de Li (2015), Sanoff (2018) e Xu (2020) demonstraram alguns eventos adversos relacionados aos cuidados paliativos. | | |

CI: Confidence interval

Explanations

- a. No desfecho sobrevida global o estudo de Xu (2020) apresentou algumas preocupações no domínio processo de randomização e desvios da intervenção pretendida.
- b. No desfecho sobrevida livre de progressão o estudo Xu (2020) apresentou algumas preocupações nos domínios processo de randomização e desvios da intervenção pretendida.

Quadro 24. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (TAS-102 x CPE).

TAS-102 comparado a CPE para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia

Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|----------------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|--|-------------|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com CPE | Com TAS-102 | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 1375 (3 ECRs) | muito grave ^{a,b} | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | CPE versus TAS-102 HR 0,62 IC 95% (0,46-0,83); TAS-102 versus CPE; HR 1,62 IC 95% (1,21-2,19) Modelo Fixo Supra ; TAS-102: 0,7240 CPE: 0,0190 | | |
| Sobrevida livre de progressão | | | | | | | | | |
| 1375 (3 ECRs) | muito grave ^{c,d} | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | CPE versus TAS-102 HR 0,44 IC 95% (0,31-0,62); TAS-102 versus CPE; HR 2,26 IC 95% (1,6-3,18) Modelo Fixo Supra ; TAS-102: 0,7794 CPE: 0,000 | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 1375 (3 ECRs) | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Todos os estudos apontam para maiores eventos adversos no grupo TAS-102. O estudo de Mayer (2015) e Xu (2018) demonstraram alguns eventos adversos relacionados aos cuidados paliativos. | | |

CI: Confidence interval

Explanations

- No desfecho sobrevida global o estudo Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização.
- No desfecho sobrevida global o estudo Yoshino (2012) apresentou algumas preocupações nos domínios viés por dados faltantes do desfecho e seleção do desfecho relatado.
- No desfecho sobrevida livre de progressão o estudo Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização.
- No desfecho sobrevida livre de progressão o estudo Yoshino (2012) apresentou algumas preocupações nos domínios viés por dados faltantes do desfecho e seleção do desfecho relatado.

Quadro 25. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (REG x SIRT).

REG comparado a SIRT para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia

Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|--|---------|---------|
| Participantes (estudos) Sequimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com SIRT | Com REG | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 1421 (6 ECRs) | extremely serious ^{a,b,c} | não grave | grave ^d | não grave | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | REG versus SIRT HR 0,62 IC 95% (0,46-0,83); SIRT versus REG: HR 1,61 IC 95% (0,83-3,15) Modelo Fixo Sucre ; REG: 0,3643 versus SIRT: 0,8920 | | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 253 (2 estudos observacionais) | grave ^c | não grave | grave ^d | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | REG versus SIRT HR 0,62 IC 95% (0,46-0,83); SIRT versus REG: HR 1,61 IC 95% (0,83-3,15) Modelo Fixo Sucre ; REG: 0,3643 versus SIRT: 0,8920 | | |

CI: Confidence interval

Explanations

- No defecho sobrevida global o estudo Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização.
- No defecho sobrevida global o estudo Handisz (2010) apresentou algumas preocupações no processo de randomização dos participantes e seleção dos defechos relatados.
- No defecho sobrevida global Seindensticker (2012) apresentou risco global de viés moderado e o estudo de Bester L. (2012) apresentou risco global crítico de viés.
- Evidências decorrentes da comparação indireta dos estudos que avaliam a SIRT x CPE e estudos que avaliam REG x CPE.

Quadro 26. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (TAS-102 x SIRT).

TAS-102 comparado a SIRT para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia

Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com SIRT | Com TAS-102 | |

Sobrevida Global

| | | | | | | | | | |
|---------------|--|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|--|--|--|
| 5295 (4 ECRs) | extremely serious ^{a,b,c,d,e,f} | não grave | grave ^g | não grave | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | SIRT versus TAS-102 HR 1,28 IC 95% (0,65-2,48); TAS-102 versus SIRT: HR 0,78 IC 95% (0,4-1,53) Modelo Fixo Sucre: TAS-102: 0,7240 versus SIRT:0,8920 | | |
|---------------|--|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|--|--|--|

Sobrevida Global

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------|--|--|--|
| 5295 (4 estudos observacionais) | grave ^c | não grave | grave ^g | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | SIRT versus TAS-102 HR 1,28 IC 95% (0,65-2,48); TAS-102 versus SIRT: HR 0,78 IC 95% (0,4-1,53) Modelo Fixo Sucre: TAS-102: 0,7240 versus SIRT:0,8920 | | |
|---------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------|--|--|--|

CI: Confidence interval

Explanations

- No desfecho sobrevida global o estudo Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização.
- No desfecho sobrevida global o estudo Hendisz, (2010) apresentou algumas preocupações no processo de randomização dos participantes e seleção dos desfechos relatados.
- No desfecho sobrevida global Seindensticker (2012) apresentou risco global de viés moderado e o estudo de Bester L. (2012) apresentou risco global crítico de viés.
- No desfecho sobrevida global o estudo Moriwaki (2018) apresentou risco global grave devido aos domínios viés devido ao confundimento, viés de dados faltantes e viés na seleção do resultado reportado terem sido considerados moderados, viés de seleção dos participantes e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves.
- No desfecho sobrevida global o estudo Nakashima (2020) apresentou risco global grave devido aos domínios de viés devido ao confundimento, viés na seleção dos participantes do estudo e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves e o viés por dados faltantes e na seleção dos resultados reportados terem sido considerados moderados.
- No desfecho sobrevida global o estudo Yoshino (2012) apresentou algumas preocupações nos domínios dados faltantes do desfecho e na seleção do desfecho reportado.
- Evidências decorrentes da comparação indireta dos estudos que avaliam a SIRT x CPE e estudos que avaliam TAS-102 x CPE.

Quadro 27. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentadas na análise do PARECERISTA - Meta-análise em rede (REG x TAS-102).

TAS-102 comparado a REG para câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerante a quimioterapia
Bibliografia:

| Certainty assessment | | | | | | | Sumário de Resultados | | |
|------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------|------------|--------------------|-------------------------------|--|-------------|---------|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Overall certainty of evidence | Taxas de eventos do estudo (%) | | Impacto |
| | | | | | | | Com REG | Com TAS-102 | |
| Sobrevida Global | | | | | | | | | |
| 5828 (2 estudos observacionais) | muito grave ^{a,b} <u>grave</u> | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | REG versus TAS-102 HR 0,79 IC 95% (0,6-1,06); TAS-102 versus REG: HR 1,26 IC 95% (0,95-1,68) Modelo Fixo <u>Sugra</u> ; TAS-102: 0,7240 versus REG: 0,3643 | | |
| Sobrevida Livre de progressão | | | | | | | | | |
| 125 (1 estudo observacional) | grave ^c <u>grave</u> | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | REG versus TAS-102 HR 0,97 IC 95% (0,65-1,44); TAS-102 versus REG: HR 1,03 IC 95% (0,69-1,54) Modelo Fixo <u>Sugra</u> ; TAS-102: 0,7794 versus REG: 0,7206 | | |
| Segurança | | | | | | | | | |
| 743 (2 estudos observacionais) | muito grave ^{a,d} <u>grave</u> | grave ^e <u>grave</u> | não grave | não grave | nenhum | ⊕○○○ Muito baixa | Os estudos apontam que o REG apresenta maior frequência de eventos adversos do que o TAS-102. No estudo de <u>Moriwaki</u> o REG apresentou 6 tipos de eventos adversos diferentes comparado ao TAS-102 que apresentou 4. No estudo de <u>Vitale</u> (2021) o REG apresentou 8 tipos de eventos adversos diferentes comparado ao TAS-102 que apresentou 6. | | |

CI: Confidence interval

Explanations

- O estudo Moriwaki (2018) apresentou risco global grave devido aos domínios viés devido ao confundimento, viés de dados faltantes e viés na seleção do resultado reportado terem sido considerados moderados, viés de seleção dos participantes e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves.
- No desfecho sobrevida global o estudo Nakashima (2020) apresentou risco global grave devido aos domínios de viés devido ao confundimento, viés na seleção dos participantes do estudo e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves e o viés por dados faltantes e na seleção dos resultados reportados terem sido considerados moderados.
- O estudo Hsieh (2022) apresentou risco global de viés grave devido aos domínios viés de confundimento, viés na seleção dos participantes e viés na medida dos desfechos terem sido grave e os domínios viés por dados faltantes e seleção dos resultados reportados terem sido moderados.
- O estudo Vitale (2021) apresentou risco global crítico devido aos domínios viés devido ao confundimento ser crítico; domínios viés na seleção dos participantes e na medida dos desfechos terem sido graves; domínios viés por dados faltantes e na seleção de resultados reportados terem sido moderados.
- Alguns desfechos de segurança apresentaram direções de efeito diferentes. O desfecho trombocitopenia foi reportado como um evento adverso mais frequente para o REG pelo estudo de Moriwaki (2018) e mais frequente para o TAS-102 pelo estudo Vitale (2021).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Os pareceristas realizaram duas avaliações da certeza no conjunto final de evidências (GRADE): uma para os estudos incluídos de comparação direta de SIRT-Y90 vs CPE e outras subavaliações para os estudos incluídos na meta-análise em rede. Para a meta-análise em rede foi realizada uma avaliação para cada comparação e por desfechos (CPE vs REG; CPE vs SIRT; CPE vs TAS-102; REG vs SIRT; SIRT-Y90 vs TAS-102; e REG vs TAS-102).

Para a comparação direta foram avaliados os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e desfecho de segurança, com base no estudo de Bester, 2012 e Seidensticker, 2012. Neste contexto, a certeza das evidências foi considerada moderada para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão, o que sugere proximidade entre o efeito estimado e o efeito real. A avaliação do desfecho de sobrevida livre de progressão foi baseada em apenas um estudo de Seidensticker et al., 2012 apresentou viés moderado no resultado global do estudo. O desfecho segurança foi considerado como muito baixa certeza da evidência, o que sugere pouca confiança na estimativa do efeito, sendo o verdadeiro efeito diferente do estimado. Nesse contexto os estudos envolvidos na análise do desfecho de segurança Bester, 2012 apresentou risco de viés crítico e Seidensticker, 2012 apresentou risco moderado. Além disso, o estudo de Bester, 2012 descreve os resultados de segurança para toda a coorte que realizou a radioembolização e não demonstra os resultados para a população apenas de câncer colorretal metastático.

(1) GRADE meta-análise em rede: (SIRT-Y90 vs CPE)

Com base em comparações diretas foram avaliados os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e desfecho de segurança, com base nos estudos de Bester, 2012, Hendlitz, 2010 e Seidensticker, 2012. Neste contexto, a certeza das evidências foi considerada moderada para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão, o que sugere proximidade entre o efeito estimado e o efeito real. A avaliação do desfecho de sobrevida livre de progressão foi baseada nos dois estudos observacionais e um ECR incluído na análise O ECR Hendlitz, 2010 apresentou algumas preocupações na análise global do risco de viés, entretanto o PROPONENTE o definiu como baixo risco de viés. O ECR apresentou algumas preocupações na randomização e na seleção dos desfechos relatados. O desfecho segurança foi considerado como moderada certeza da evidência, quando avaliada através do único estudo observacional incluído na análise (Seidensticker, 2012) o que sugere proximidade entre o efeito estimado e o efeito real. Em relação a avaliação realizada para o ECR (Hendlitz, 2010) incluído na análise a certeza da evidência foi considerada alta mostrando forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo do estimado.

(2) GRADE meta-análise em rede: (REG vs CPE)

Para a comparação foram avaliados o desfecho sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança, com base nos estudos de Grothey, 2013; Xu, 2020; Li, 2015 e Sanoff, 2018. Neste contexto, a certeza da evidência foi considerada moderada para a sobrevida global, a avaliação deste desfecho foi baseada nos estudos de Grothey, 2013; Xu, 2020 e Li, 2015. O estudo de Xu (2020) apresentou

algumas preocupações no domínio do processo de randomização e desvios da intervenção pretendida. A certeza da evidência foi considerada moderada para a sobrevida livre de progressão, a avaliação deste desfecho foi baseada nos quatro ECR citados anteriormente. No desfecho sobrevida livre de progressão o estudo Xu (2020) apresentou algumas preocupações nos domínios processo de randomização e desvios da intervenção pretendida. O desfecho segurança apresentou certeza da evidência alta.

(3) GRADE meta-análise em rede: (TAS-102 vs CPE)

Foram avaliados sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança, com base nos estudos de Mayer, 2015; Xu, 2018 e Yoshino, 2012. Neste contexto, a certeza da evidência foi considerada baixa para a sobrevida global e para a sobrevida livre de progressão, o que sugere confiança na estimativa do efeito limitada, e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do estimado. Os estudos incluídos na análise Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização; e Yoshino (2012) apresentou algumas preocupações nos domínios viés por dados faltantes do desfecho e seleção do desfecho relatado. O desfecho segurança baseado nos 3 ECR citados apresentou certeza da evidência alta.

(4) GRADE meta-análise em rede: (REG vs SIRT)

Foram avaliados 6 ECR e 2 estudos observacionais decorrente das comparações indiretas. Apenas o desfecho sobrevida global foi avaliado pelas evidências disponíveis. A sobrevida global avaliada pelos ECR incluídos na análise apresentou a certeza da evidência muito baixa, o que sugere pouca confiança na estimativa do efeito. A sobrevida global avaliada pelos estudos observacionais apresentou a certeza da evidência baixa, o que sugere limitada confiança na estimativa de efeito. Os estudos Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização; o estudo Hendlitz (2010) apresentou algumas preocupações no processo de randomização dos participantes e seleção dos desfechos relatados, Seindensticker (2012) apresentou risco global de viés moderado e o estudo de Bester L. (2012) apresentou risco global crítico de viés; além disso, as evidências eram decorrentes da comparação indireta dos estudos que avaliam a SIRT-Y90 x CPE e estudos que avaliam REG x CPE.

(5) GRADE meta-análise em rede: (TAS-102 vs SIRT)

Foram avaliados 4 ECR e 4 estudos observacionais decorrentes das comparações indiretas. Apenas o desfecho sobrevida global foi avaliado pelas evidências disponíveis. A sobrevida global avaliada pelos ECR incluídos na análise apresentou a certeza da evidência muito baixa e para os estudos observacionais incluídos a certeza da evidência foi baixa. Os estudos Xu (2018) apresentou algumas preocupações no processo de randomização; o estudo Hendlitz (2010) apresentou algumas preocupações no processo de randomização dos participantes e seleção dos desfechos relatados; Seindensticker (2012) apresentou risco global de viés moderado e o estudo de Bester L. (2012) apresentou risco global crítico de viés; o estudo Moriwaki (2018) apresentou risco global grave devido aos domínios viés devido ao confundimento, viés de dados faltantes e viés na seleção do resultado reportado terem sido considerados moderados, viés de seleção dos participantes e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves; o estudo Nakashima (2020) apresentou risco global grave devido aos domínios de viés devido ao confundimento, viés na seleção dos participantes do estudo e viés na medida dos desfechos terem sido considerados graves e o viés por dados faltantes e na seleção dos resultados reportados terem sido considerados moderados; o estudo Yoshino (2012)

apresentou algumas preocupações nos domínios dados faltantes do desfecho e na seleção do desfecho reportado; além disso, as evidências decorrentes da comparação indireta dos estudos que avaliam a SIRT-Y90 x CPE e estudos que avaliam TAS-102 x CPE.

(6) GRADE meta-análise em rede: (TAS-102 vs REG)

Foram avaliados sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança, com base nos estudos de Moriwaki, 2018; Nakashima, 2020 e Hsieh, 2022. Neste contexto, a certeza da evidência foi considerada baixa para a sobrevida global, o que sugere confiança na estimativa do efeito limitada, e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do estimado. Os estudos incluídos na análise Moriwaki (2018) e Nakashima (2020) apresentaram risco global grave. A certeza da evidência foi considerada moderada para a sobrevida livre de progressão, apenas 1 estudo foi avaliado na análise, o estudo Hsieh (2022) apresentou risco global de viés grave devido aos domínios viés de confundimento, viés na seleção dos participantes e viés na medida dos desfechos terem sido grave e os domínios viés por dados faltantes e seleção dos resultados reportados terem sido moderados. O desfecho de segurança apresentou certeza da evidência muito baixa, os estudos incluídos na análise foram Moriwaki (2018) apresentou risco global grave e Vitale (2021) apresentou risco global crítico, além disso, alguns desfechos de segurança apresentaram direções de efeito diferentes. O desfecho da trombocitopenia foi reportado como um evento adverso mais frequente para o REG pelo estudo de Moriwaki (2018) e mais frequente para o TAS-102 pelo estudo Vitale (2021).

Por outro lado, o proponente conduziu quatro avaliações GRADE na revisão sistemática 1, uma para cada par de comparação. No que concerne à comparação entre radioembolização e cuidados paliativos, o proponente reportou uma certeza moderada nas evidências.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 28. Componentes da discussão e das conclusões.

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|-----------------------------|--|--|
| Sumário da evidência | <p>Foram conduzidas duas revisões sistemáticas da literatura (RSL). A primeira RSL foi uma atualização de uma revisão anterior e incluiu ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais comparativos, abordando SIRT-Y90, CPE, TAS-102 e REG. Além disso, foi realizada uma segunda RSL para identificar estudos observacionais de braço único, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas, respondendo a uma crítica anterior sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 no tratamento de câncer colorretal metastático. Na primeira RS com metanálise em rede o PROPONENTE concluiu que TAS-102, o REG e a SIRT-Y90 com microesferas de resina Y-90 são superiores aos cuidados paliativos exclusivos em termos de sobrevivência global. A SIRT-Y90 teve a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar para este desfecho. Os perfis de segurança dos comparadores variaram, com o REG apresentando eventos adversos não hematológicos significativos e o TAS-102 apresentando eventos adversos hematológicos. Por outro lado, a SIRT-Y90 apresentou menos eventos adversos graves em comparação com o REG e o TAS-102. A segunda RSL, que avaliou estudos do mundo real, indicou</p> | <p>Os pareceristas localizaram apenas dois estudos de comparação direta com um dos comparadores elencados na PICO, ambos estudos observacionais retrospectivos. E foi realizada a avaliação crítica da atualização da revisão sistemática de Walter, 2020 realizada por Ferreira et al., 2023.</p> <p>O proponente, na primeira revisão sistemática, incluiu estudos que não abordaram diretamente a pergunta proposta. Por exemplo, o estudo de Hendlitz, 2010, utilizou radioembolização em combinação com quimioterapia. Três estudos compararam TAS-102 com placebo, e quatro estudos compararam REG com placebo. Cinco estudos compararam TAS-102 com REG. Esses estudos incluíram pacientes com perfil de doença metastática não compatível com SIRT.</p> <p>A estimativa do tamanho do efeito comparativo foi realizada por meio de uma metanálise em rede, que envolve comparações indiretas. Como resultado, os achados do proponente são susceptíveis de superestimar o efeito devido às diferentes características das populações dos estudos, que podiam apresentar pior prognóstico em relação aos candidatos a SIRT.</p> <p>A segunda revisão sistemática incluiu estudos observacionais de braço único para avaliar a segurança da radioembolização. De acordo com o proponente, a radioembolização demonstrou menor incidência de eventos adversos graves e eventos adversos de grau 3 em comparação com TAS-102 e REG. No entanto, é importante ressaltar que esse resultado está sujeito a incertezas, uma vez que a revisão sistemática 1 não incluiu estudos que comparassem diretamente a</p> |

| | | |
|-------------------|---|--|
| | que a SIRT-Y90 tinha baixa incidência de eventos adversos graves, com pouca ocorrência de eventos de grau 3 ou mais, enquanto os comparadores TAS-102 e REG tinham taxas mais elevadas de eventos adversos graves em seus estudos. | radioembolização com TAS-102 ou REG, e os estudos na segunda revisão sistemática eram de braço único. Consequentemente, com base nas evidências disponíveis, não é possível concluir com alto nível de certeza na evidência que a tecnologia SIRT-Y90 é tão ou mais segura e eficaz em comparação com TAS-102, REG ou CPE. |
| Limitações | Não apresentado. | O proponente não abordou na discussão as limitações dos estudos incluídos nem discutiu a utilização de metanálise em rede para comparação indireta de estudos que incluíram diferentes populações (pacientes não candidatos a SIRT-Y90) a fim de estimar o efeito nos desfechos selecionados. Na segunda revisão, não foi considerada a limitação de incluir estudos observacionais de braço único para avaliar a segurança em comparação com as outras tecnologias propostas. |
| Conclusões | Diretrizes de várias instituições renomadas, como MOC, ESMO e NCCN, recomendam a consideração da SIRT-Y90 como opção de tratamento para pacientes com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia. Esse apoio é corroborado por especialistas nos EUA e Espanha. As evidências, incluindo metanálises em rede, estudos do mundo real e ensaios clínicos, indicam que a SIRT-Y90 melhora a sobrevida em comparação com CPE e tem resultados de sobrevida comparáveis ao REG e TAS-102, com um perfil de segurança mais favorável. Além disso, a utilização | A conclusão do proponente não deixa claro que, relativamente a CPE, as conclusões se baseiam exclusivamente nos estudos de Bester et al., 2012 e Sendesticker, estudos observacionais de qualidade moderada. Esses dois estudos sugerem que, em pacientes altamente selecionados, elegíveis para o procedimento proposto com base em uma série extensa de critérios, pode haver um pequeno aumento de sobrevida, com poucos efeitos adversos, comparativamente a cuidados paliativos exclusivos. Existem importantes incertezas em relação ao desempenho da SIRT-Y90 comparativamente a TAS-120 e a REG, especialmente na população candidata ao procedimento. Há importantes limitações para acesso à tecnologia, considerando se tratar de |

| | | |
|--|---|---|
| | do programa OMT oferece maior conveniência aos pacientes, representando um avanço significativo no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático. | procedimento que exige disponibilidade de radiologista intervencionista treinado, unidade de medicina nuclear, um curto prazo de viabilidade das microesferas radioativas e aquisição dos kits de embolização, incluindo as microesferas radioativas, via importação. |
|--|---|---|

| Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões |
|---|
| Nenhum comentário adicional. |

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 29. Componentes dos elementos pós-texto.

| Elemento | Proponente | Análise da proposta |
|--|---------------|---|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |
| Referências | Adequadas | Todas as referências encontram-se listadas. |

| Comentários gerais sobre os elementos pós-texto |
|---|
| Nenhum comentário adicional. |

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

| Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente |
|--|
| <p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade/custo efetividade da radioembolização com microesferas de resina Y-90 versus CPE, REG e TAS-102 em pacientes com CCRm irressecável refratário ou intolerante à quimioterapia, considerando-se o horizonte temporal de 10 anos, empregando o modelo de sobrevida particionada, avaliando os desfechos QALYs, AVG e custos totais ao longo do horizonte de tempo, além de análises competitivas de custo-efetividade (custo-utilidade) incremental.</p> <p>A avaliação econômica realizada pelo PROPONENTE foi completa, comparando os custos e os desfechos em saúde das quatro tecnologias mutuamente excludentes. Os pressupostos analíticos estão adequados e de acordo com as premissas utilizadas na literatura.</p> <p>Entretanto, os dados de efetividade foram obtidos a partir de uma revisão sistemática com MAR, em virtude da ausência de evidências diretas, comprometendo a confiabilidade dos dados (inputs) inseridos no modelo. Isso porque estudos baseados em evidências com baixo nível de certeza têm o potencial de induzir a erros nas estimativas de efeito, e consequentemente na tomada de decisão clínica e na alocação de recursos.</p> <p>Na análise competitiva de custo-utilidade proposta pelo PROPONENTE, foi indicado que o REG foi fortemente dominado por TAS-102 (ou seja, resultaria em custo mais alto e menor ganho de saúde). Em seguida, ainda segundo o PROPONENTE, o TAS-102 teria sofrido uma dominância estendida – o que não se pode inferir. Isso porque a dominância estendida acontece quando uma intervenção</p> |

apresenta custos maiores e efetividade igual ou maior a uma combinação teórica de proporções de duas intervenções.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 30**.

Quadro 30. Parâmetros da avaliação econômica.

| Parâmetro | Proponente | Análise da proposta |
|---------------------------|---|---|
| Perspectiva | Saúde Suplementar | A perspectiva está adequada. |
| Horizonte temporal | Foi adotado um horizonte temporal “por toda a vida” (10 anos) | Horizonte temporal: inadequado De acordo com os estudos apresentados pelo PROPONENTE, o desenvolvimento de metástases à distância para o CCR está associado a um prognóstico desfavorável, com estimativa de sobrevida em 5 anos de 14%. Por outro lado, os estudos incluídos observam uma sobrevida global mediana abaixo de um ano no grupo tratado. |
| População-alvo | Pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia na doença avançada com quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatina ou irinotecano, com ou sem terapias direcionadas. | Alinhado à PICO: sim Alinhado à PICO do proponente, entretanto a PICO definida pelo parecerista restringe a população a pacientes com dominância metastática hepática. Os quimioterápicos citados são os componentes de primeira e segunda linha de tratamento. |

| | | |
|---|--|--|
| Tecnologia | Radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 | Alinhado à PICO: Sim Houve detalhamento técnico a respeito da tecnologia avaliada, para levantamento dos custos relevantes a serem considerados. |
| Comparador | CPE, TAS-102, REG ou placebo | Alinhado à PICO: Sim A escolha dos comparadores foi representativa da prática atual predominante na Saúde Suplementar, que foram recentemente incorporados para o estágio da doença. |
| Taxa de desconto anual | 5% | Apropriado: Sim |
| Desfechos de saúde | QALYs, AVG, custos totais ao longo do horizonte de tempo, análises competitivas de custo-efetividade (custo-utilidade) incremental | Apropriado: Sim Desfechos clinicamente relevantes. |
| Mensuração da efetividade | Foram utilizadas estimativas de efetividade obtidas da revisão sistemática e metanálise em rede (MAR), usada para informar a RR da SG de SIRT, REG e TAS-102 em relação aos CPE e para determinar os tamanhos de efeito relativo entre os tratamentos no modelo. | Adequada, porém as evidências clínicas encontradas apresentam risco crítico de viés inerentes a evidências indiretas. |
| Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility) | As curvas de SG e SLP para SIRT e para os comparadores ativos foram obtidas aplicando-se as hazard ratios (HRs) da metanálise em rede (MAR) às curvas de SG e SLP do braço cuidados paliativos exclusivos. | O uso do modelo de sobrevida particionada para extrapolação dos dados de sobrevida foi adequadamente realizado e descrito para os dados do CPE pelo PROPONENTE. Embora tenham sido as curvas com menor pontuação AIC e, pela inspeção visual, pareçam ser as mais adequadas, as curvas lognormal e loglogística são curvas que podem superestimar a sobrevida. Para os comparadores ativos foram obtidas aplicando-se as hazard ratios (HRs) da metanálise em rede (MAR) às curvas SG e SLP do braço cuidados paliativos exclusivos, também estando de acordo com os princípios dos |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>modelos de sobrevida particionada. No entanto, não há no dossiê as figuras plotando as curvas referentes aos comparadores ativos.</p> <p>O PROPONENTE assumiu como pressuposto a equivalência de HR para SLP de SIRT e TAS-102 em relação aos CPEs em razão da inexistência de dados específicos da HR para SLP de SIRT versus CPE.</p> <p>Os dados de utilidade vieram do estudo clínico CORRECT, que avaliou os efeitos sobre as utilidades percebidas do uso de REG e foram extrapolados para as outras terapias. A justificativa é que a MAR de eficácia indicou efeitos comparáveis para SIRT, REG e TAS-102; um valor de utilidade de 0,74 foi usado no modelo para pacientes que não haviam progredido e 0,59 para pacientes cuja doença havia progredido. Destaca-se que os resultados apresentados pelo PROPONENTE foram relatados em populações com diferentes condições clínicas e consequentemente com abordagens terapêuticas diferenciadas a extrapolação dos dados foi proveniente de uma análise indireta (MAR).</p> |
| Estimativa de recursos e custos | Foram considerados custos associados ao acompanhamento clínico, diagnóstico e eventos adversos associados à doença. O custo associado à aquisição do SIRT foi fornecido pelo fabricante. | Todas as estimativas de consumo de recursos foram referenciadas. |
| Unidade monetária | Reais (R\$) | Reais (R\$) |
| Modelagem | O modelo econômico foi desenvolvido usando o método da sobrevida particionada com três estados de saúde principais: “doença pré-progressão”, “doença pós-progressão” ou “morte”. | Adequada |

| | | |
|---|---|--------------------------------|
| Pressupostos do modelo | O método da sobrevida particionada com três estados de saúde principais: “doença pré-progressão”, “doença pós-progressão” ou “morte”. | Adequado |
| Métodos analíticos | Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística de forma a avaliar a consistência dos resultados. | Métodos analíticos apropriados |
| Planilha (transparência e reprodutibilidade) | | Adequada |

[ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala de performance); SUS: Sistema Único de Saúde]

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

Em relação à população-alvo proposta pela PROPONENTE, verifica-se que as características clínicas descritas não foram contempladas adequadamente, uma vez que deve ser incluída a condição de metástase hepática irresecável. Isso porque o uso pleiteado das microesferas de resina Y-90 é indicado para radioembolização hepática, sendo necessário refazer a pergunta pelo parecerista para englobar essa situação. Infere-se que em uma avaliação econômica a população em estudo deve ser a mais próxima daquela em que a intervenção testada será aplicada, sempre considerando um “cenário de vida real”.

Em relação à intervenção, o PROPONENTE enfatiza que se refere especificamente à SIRT com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres®) assumindo que o programa OMT, projetado para administração do tratamento no mesmo dia, não implicará em custos ao sistema.

Os comparadores CPE, TAS-102 e REG foram utilizados com base nas aprovações atuais da ANS, utilizando as fontes dos custos adequadamente na perspectiva da Saúde Suplementar.

O horizonte temporal de 10 anos foi parcialmente adequado, uma vez que os dados epidemiológicos informados pelo PROPONENTE, demonstra uma sobrevida global de 14% em 5 anos. Tendo como base esse prognóstico, entende-se que o horizonte poderia ser menor para ser capaz de capturar todas as consequências e custos relevantes nesse contexto.

O delineamento da análise econômica foi baseado no modelo de sobrevida particionada, adequadamente usado para demonstrar os diferentes estados de saúde que o paciente pode

transitar até a morte, sendo representativo do cenário clínico analisado. Sugere-se apenas que no estado “progressão” seja caracterizado o paciente com CCRm com metástase hepática.

Os dados de efetividade foram obtidos de uma MAR em virtude da ausência de evidências diretas, comprometendo sobremaneira o contexto. Isso porque estudos baseados em evidências fracas têm o potencial de induzir erros na tomada de decisão clínica e alocação de recursos.

Em relação aos dados de segurança, foi mencionado pelo PROPONENTE que os custos dos eventos adversos foram calculados com base na incidência relatada de EAs relevantes de grau 3-4 relacionados ao tratamento, conforme os estudos CORRECT para o braço REG 36, RECOURSE para os braços CPE e TAS-102 e registro RESiN para o braço SIRT.

A respeito dos desfechos de segurança, apenas dois estudos compararam diretamente SIRT com microesferas de resina Y-90 com CPE, sendo que os demais estudos avaliaram os comparadores entre si.

6.2 Resultados

Quadro 31. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

| Parâmetro | Proponente | Análise da proposta |
|--|---|---------------------|
| Parâmetros do estudo | Parâmetros clínicos foram referenciados e baseados na atualização da revisão sistemática da literatura com metanálise em rede Bayesiana realizada por Walter et al. (2020) além de uma revisão sistemática e uma RSL para identificar estudos observacionais, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas | Adequado |
| Estimativa do custo e da efetividade incrementais | Foi apresentado pelo PROPONENTE uma estimativa de custo e efetividade incremental por cada intervenção e uma razão de custo efetividade incremental baseada no resultado do modelo de sobrevida particionado | Adequado |

| | | |
|--|--|----------|
| Análise de sensibilidade | Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística de forma a avaliar a consistência dos resultados. | Adequada |
| Caracterização da heterogeneidade | Apresentada em planilha de Microsoft Excel®. A planilha está disponível e todas as análises são reprodutíveis. | Adequada |

| Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente |
|--|
| <p>O modelo econômico foi desenvolvido usando o método da sobrevida particionada com três estados de saúde principais: “doença pré-progressão”, “doença pós-progressão” ou “morte”. Conforme descrito pelo PROPONENTE, o estado de saúde “livre de progressão” supõe que a doença de um paciente esteja em estado estável, ou de resposta e que não esteja progredindo ativamente. O estado denominado de “progredido” refere-se aqueles pacientes que irão receber os cuidados terminais.</p> <p>Quanto ao caso-base, as probabilidades de transição para o braço CPE, que está associado ao estado “morte”, descrito no modelo apresentado pelo PROPONENTE, foram extraídas do estudo RECOURSE que comparou TAS-102 e placebo em pacientes CCRM refratários ou intolerantes a pelo menos duas linhas de quimioterapia convencional. As limitações da proposta do caso-base se referem ao tipo de paciente, pois, a partir dos estudos utilizados, não é possível concluir que se trata de uma população com metástases dominantes hepáticas. Além disso, a avaliação do desfecho (sobrevida global e sobrevida livre de progressão) foram apenas dos comparadores entre si e não com a SIRT, evidenciando uma análise indireta. A heterogeneidade dos dados utilizados é um fator limitante à análise.</p> <p>Outro ponto crítico é que, para o caso-base, o <i>hazard ratio</i> (HR) da sobrevida global foi obtido pela MAR para os três comparadores. Para a sobrevida livre de progressão, devido a inexistência de dados específicos para SIRT, houve uma pressuposição de equivalência entre os valores de SIRT e TAS-102. Para os valores de utilidade, foi utilizado o valor de 0,74 para SIRT, REG e TAS-102 podendo não refletir as utilidades reais para cada tratamento na população-alvo.</p> |

Quadro 32. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE - análise de custo-efetividade competitiva.

| Etapa 1: Todos os comparadores classificados por custos totais | | | | | | | | |
|--|----------------|---------------------|--------------|-----------------|------------|------------------|----------------|----------------|
| | Custos totais | Custos incrementais | Total de AVG | AVG incremental | QALY Total | QALY Incremental | RCEI | RCUI |
| SIRT com microesferas de resina Y-90 | R\$ 158.146,15 | R\$ 31.062,82 | 1,37 | 0,53 | 0,87 | 0,31 | R\$ 58.810,90 | R\$ 98.922,59 |
| REG* | R\$ 127.083,32 | R\$ 2.107,54 | 0,84 | -0,21 | 0,55 | -0,13 | -R\$ 10.003,97 | -R\$ 16.636,73 |
| TAS-102 | R\$ 124.975,79 | R\$ 89.965,50 | 1,05 | 0,38 | 0,68 | 0,25 | R\$ 238.490,43 | R\$ 367.147,90 |
| CPE | R\$ 35.010,28 | | 0,68 | | 0,44 | | | |
| Etapa 2: Todos os comparadores não fortemente dominados | | | | | | | | |
| SIRT com microesferas de resina Y-90 | R\$ 158.146,15 | R\$ 33170,36 | 1,37 | 0,32 | 0,87 | 0,19 | R\$ 104.469,85 | R\$ 177.067,55 |
| TAS-102** | R\$ 124.975,79 | R\$ 89.965,50 | 1,05 | 0,38 | 0,68 | 0,25 | R\$ 238.490,43 | R\$ 367.147,90 |
| CPE | R\$ 35.010,28 | | 0,68 | | 0,44 | | | |
| Etapa 3 - Apenas comparadores não dominados | | | | | | | | |
| SIRT com microesferas de resina Y-90 | R\$ 158.146,15 | R\$ 123.135,86 | 1,37 | 0,69 | 0,87 | 0,43 | R\$ 177.240,13 | R\$ 284.792,45 |
| CPE | R\$ 35.010,28 | | 0,68 | | 0,44 | | | |

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila; SIRT, terapia de radiação interna seletiva
 * Fortemente dominado
 ** Fracamente dominado

Quadro 33. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

| Item | Custo | Diferença de custo | Efetividade (QALY) | Diferença de efetividade | RCEI |
|---|----------------|--------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| SIRT com microesferas de Y-90 de resina | R\$ 158.146,15 | | 0,87 | | |
| TAS-102 | R\$ 124.975,79 | R\$ 33.170,36 | 0,68 | 0,19 | R\$ 177.067,55 por QALY |
| Regorafenibe | R\$ 127.083,32 | R\$ 31.062,82 | 0,55 | 0,31 | R\$ 98.922,59 por QALY |
| BSC | R\$ 35.010,28 | R\$ 123.135,86 | 0,44 | 0,43 | R\$ 284.792,45 por QALY |

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Na análise competitiva de custo-utilidade proposta pelo PROPONENTE, foi indicado que o REG foi fortemente dominado por TAS-102 (ou seja, resultaria em custo mais alto e menor ganho de saúde). Em seguida, ainda segundo o PROPONENTE, o TAS-102 teria sofrido uma dominância estendida – o que não se pode inferir. Isso porque a dominância estendida acontece quando uma intervenção apresenta custos maiores e efetividade igual ou maior a uma combinação teórica de proporções de duas intervenções.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 34. Componentes da discussão e conclusões.

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|---|--|---|
| Principais achados | Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando a SIRT com os CPE, o REG e a TAS-102 na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro em um horizonte de tempo “por toda a vida” (10 anos). Projetou-se que o uso da SIRT levaria a um aumento substancial na expectativa de vida em relação aos CPE (1,37 anos com a SIRT versus 0,68 anos com os CPE). Da mesma forma, o uso da SIRT foi associado a uma projeção de expectativa de vida ajustada à qualidade com desconto de 0,87 anos de vida ajustados à qualidade (QALYs) em comparação com 0,44 QALYs para os CPE. | A seção de discussão e conclusões está detalhada com ênfase a tratar uma “demanda não atendida”, entretanto há alternativas disponíveis. |
| Limitações | A limitação mais notável da análise foi a falta de dados de SLP para o SIRT, que foi estimada considerando a mesma HR obtida para o TAS-102 versus CPE na MAR de SLP. Outras possíveis limitações surgiram da heterogeneidade das fontes de dados; as estimativas de sobrevida foram baseadas nas curvas do grupo cuidados paliativos do estudo RECOURSE e as HRs entre cada comparador ativo e os CPE foram obtidas da MAR atualizada e Walter et al. A incidência de EAs foi obtida de fontes distintas para cada comparador (estudos RECOURSE, CORRECT e RESIN). | Foram relatadas as limitações da falta de dados, a heterogeneidade dos desfechos de eficácia e segurança. |
| Generalização dos achados Implicações para a prática | A relação custo-utilidade da SIRT com microesferas de resina Y-90 já foi demonstrada para HCC para a perspectiva do Sistema Privado Brasileiro com a aprovação da SIRT com microesferas de resina Y-90 para HCC em 2022. Também foram demonstrados os benefícios logísticos, econômicos e ambientais do | A relação custo-utilidade da SIRT com microesferas de resina Y-90 já ter sido demonstrada para HCC não pode ser precedente para pleitear a incorporação para CCRm, uma vez que se trata de condições clínicas diferenciadas quanto à evolução e prognósticos. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>programa OMT em um estudo realizado no Reino Unido para a população de HCC, sendo que o OMT é a prática em uso no Brasil. Portanto, além da vantagem de custo-efetividade, o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 em pacientes aptos com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia pode resultar em uma SG pelo menos equivalente ao REG e ao TAS-102, com a vantagem de uma única administração durante um procedimento realizado em um único dia, graças ao programa OMT, de modo a proporcionar aos pacientes o melhor equilíbrio entre o controle da doença, a QVRS e a segurança.</p> <p>A SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma opção terapêutica ativa comparável à quimioterapia oral, mas sem o ônus dos EAs e a deterioração associada da qualidade de vida.</p> | <p>Não foram demonstrados benefícios ambientais completos, uma vez que se trata de partículas radioativas.</p> |
|--|---|--|

| Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente |
|--|
| <p>Existe uma clara limitação das evidências científicas utilizadas, uma vez que os desfechos foram provenientes de estimativas de análises indiretas e de extrapolações de outros resultados.</p> <p>A população a ser beneficiada com a tecnologia é mais restrita, apesar de se tratar de neoplasia altamente incidente e prevalente.</p> |

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 35. Elementos pós-texto.

| Critério | Proponente | Análise da proposta |
|--|-------------------|---|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |
| Referências | Adequadas | Todas as referências foram citadas. |

| Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente |
|---|
| Sem comentários adicionais |

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 36. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

| Parâmetros | Proponente | Análise da proposta | Parecerista |
|----------------------------------|---|---|---|
| <i>Informações Gerais</i> | | | |
| Software utilizado | [Microsoft Excel®] | Adequado | [Microsoft Excel®] |
| Modelo | Dinâmico | Adequado | Estático |
| Perspectiva | Saúde Suplementar | Adequada | Saúde suplementar |
| Horizonte temporal | 5 anos | Adequado Projeção para 5 anos | 5 anos |
| <i>Tecnologia e comparadores</i> | | | |
| Tecnologia | Radioembolização hepática com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) (nome comercial, SIR-Spheres®). | Tecnologia concordante com o FormRol | Radioembolização hepática com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) (nome comercial, SIR-Spheres®). |
| Comparador | Os tratamentos comparadores baseados nas aprovações atuais da | Tecnologia de acordo com a população abordada nas evidências e no FormRol; tecnologia | CPE, TAS-102 e REG |

| | | | |
|--------------------------------|---|---|--|
| | ANS são, portanto, CPE, TAS-102 e REG | disponível na saúde suplementar. | |
| Cenários | <p>Cenário atual: as microesferas de resina Y-90 não são usadas para o tratamento de pacientes com CCRm irresssecável refratários ou intolerantes à quimioterapia</p> <p>Cenário projetado: utilização de microesferas de resina Y-90 aumenta de 2,5% no início de 2024 para 15% no final de 2028.</p> | Adequado | <p>Cenário atual: sem radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90, com diferentes proporções de uso das tecnologias CPE, TAS-102 e REG.</p> <p>Cenário projetado: utilização de microesferas de resina Y-90 com incorporação progressiva de 2,5%- 15% (cenário alternativo 1) e 10-30% (cenário alternativo 2)</p> |
| Participação no mercado | As participações de mercado foram modeladas com base no pressuposto de que as microesferas de resina Y-90 não são usadas atualmente para o tratamento de pacientes com CCRm irresssecável refratários ou intolerantes à quimioterapia no Brasil, em comparação com o novo cenário, no qual a participação das microesferas de resina Y-90 aumentaria de 2,5% em média durante 2024 para uma média de 15% durante 2028. Essa taxa de | <p>Adequada às proporções estabelecidas para SIRT. No entanto, não foram esclarecidos os critérios adotados pelo proponente para estabelecer a redução dos comparadores com a incorporação progressiva da SIRT.</p> | <p>SIRT: participação de mercado de 2,5-15%, foi considerada adequada por opinião de especialista, que recomendou considerar uma taxa de incorporação mais acelerada de 10-30%.</p> <p>Comparadores: foi pressuposto que, com a incorporação progressiva da SIRT, não haveria alteração na proporção de pacientes que recebem cuidados paliativos exclusivos, considerando que possivelmente estes pacientes apresentam pior performance não sendo candidatos a nenhuma intervenção. O percentual de</p> |

| | | | |
|--------------------------------------|--|---|--|
| | incorporação foi considerada realista por médicos radiologistas intervencionistas consultores. | | participação de mercado estabelecido para SIRT foi reduzido proporcionalmente entre REG e TAS-102. |
| <i>População</i> | | | |
| População | Pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia | Adequada | Pacientes com CCRm com metástase hepática dominante, irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia |
| Cálculo da população elegível | <p>“A estimativa do tamanho da população foi realizada pelo método epidemiológico.</p> <p>O ponto de partida foi uma população inicial de 49.286.291 pessoas, composta exclusivamente por beneficiários de planos de saúde privados no Brasil.</p> | <p>O Proponente apresenta o detalhamento da estimativa da população, no entanto não descreve todos os percentuais adotados, somente demonstra na Figura 9.</p> <p>Um dos parâmetros adotados pelo proponente, foi restringir aos pacientes com níveis de albumina</p> | <p>Na reanálise da AIO, a população base foi estimada utilizando o método epidemiológico. Considerou-se os beneficiários de planos de assistência médica da saúde suplementar. Os seguintes parâmetros foram adotados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parâmetro 1: incidência de câncer colorretal (CCR) de 0,021%, conforme INCA - estimativa de 2023. |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | <p>- A taxa de incidência do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2023 de 0,0211% ao ano para todos os tipos de CCR foi então aplicada à população de beneficiários.</p> <p>- Presumiu-se que uma proporção de pacientes acabaria sofrendo metástases hepáticas (29,02%), dos quais 64,22% (N=1.456) teriam metástases somente no fígado ou predominantemente no fígado.</p> <p>- Desses pacientes, somente aqueles com níveis de albumina superiores a 3 g/dL estariam aptos ao tratamento com microesferas de resina Y-90.</p> <p>- Esses pacientes foram ainda mais selecionados e somente aqueles com metástases hepáticas irressecáveis ou metástases recorrentes após ressecção ou ablação seriam considerados aptos ao tratamento com microesferas de resina Y-90.</p> <p>- Presumiu-se que os pacientes com CCRm</p> | <p>superiores a 3g/dL, com justificativa que estes estariam aptos ao tratamento de SIRT com microesferas de resina Y-90. O parecerista não adotou este parâmetro, visto que albumina > 3 g/dL, não é o único critério a ser considerado para realização de SIRT com microesferas de resina Y-90. O uso deste parâmetro subestimou a população calculada pelo proponente. O proponente considerou a população estável para o período de 5 anos, ou seja, não considerou a projeção da população, mas descreveu esse pressuposto no estudo de análise do impacto orçamentário.</p> | <p>- Parâmetro 2: percentual de pacientes com CCR com metástase hepática (26,5%).</p> <p>- Parâmetro 3: percentual de pacientes com metástase dominante (59,9%).</p> <p>- Parâmetro 4: Da proporção de pacientes com CCR com metástase hepática dominante presumiu-se que 62,5% é irressecável, sendo que a este percentual foi somado o percentual de pacientes candidatos a ressecção que apresentaram recorrência intrahepática (12,31%), obtendo-se o percentual de 74,81%.</p> <p>- Parâmetro 5: Presumiu-se que estes pacientes iniciariam a quimioterapia de primeira linha, e, desses, 52,8% seriam refratários ou intolerantes, progredindo para segunda linha de tratamento.</p> <p>- Parâmetro 6: 53,3% seriam refratários ou intolerantes à quimioterapia de segunda linha, progredindo para terceira linha de tratamento e, portanto, candidatos a receber SIRT com microesferas de resina Y-90, REG, TAS-102 ou CPE.</p> <p>Obteve-se uma população de 353 pacientes para 2024, sendo que para estimativa da população de beneficiários até 2028, foi aplicada a projeção da população brasileira por idade e sexo</p> |
|--|--|---|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>irressecável ou recorrência após ressecção ou ablação iniciariam a quimioterapia de primeira linha (n=1.199) e, desses, apenas os pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia de segunda e terceira linhas seriam incluídos anualmente na análise de impacto orçamentário (n=298).</p> <p>Esses 298 pacientes, portanto, poderiam vir a receber SIRT com microesferas de resina Y-90, REG, TAS-102 ou CPE.”</p> | | calculada pelo IBGE (média 357 pacientes/ano). |
| Subgrupos | Não se aplica | Adequado | Não se aplica |
| <i>Custos</i> | | | |
| Componentes e fontes (tecnologia) | <p>O custo do tratamento com microesferas de resina Y-90 incluiu os custos do dispositivo, o custo da preparação e o procedimento de tratamento. O custo das microesferas de resina Y-90 foi fixado em U\$21.500. Uma taxa de câmbio de dólares americanos (USD) para reais do Brasil (BRL) foi usada para converter o custo das microesferas de resina Y-90 para Reais (R\$). Foi usada a taxa de câmbio média de três</p> | <p>Proponente não inclui no custo de tratamento com SIRT com microesferas de resina Y-90 o procedimento “tratamento de tumores por radioembolização hepática (4.07.10.13-0)”, que, conforme RESOLUÇÃO N° 062/2023 deve ser realizado junto com o procedimento radioembolização hepática (código 4.08.14.21-1).</p> | <p>Calculado valor da tecnologia considerando os exames necessários para fase de preparação e tratamento com base nas informações do consultor (radiologista intervencionista) e no Guideline para radioembolização hepática com microesferas marcadas com ítrio-90 da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear.</p> <p>O custo das microesferas de resina Y-90 foi obtido por orçamento junto ao fornecedor em outubro de 2023. O valor de U\$ 24.000,00 (Vinte e Quatro mil dólares) foi convertido em Reais,</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>meses (22 de fevereiro de 2023 a 18 de maio de 2023) de USD 1 = BRL 5,09 no momento da submissão do modelo, resultando em um custo de R\$ 109.577,30 para as microesferas de resina Y-90.</p> | <p>Na planilha excel o proponente utiliza o valor de R\$ 118.396,00 para SIRT com microesferas de resina Y-90 na fase de tratamento, no entanto o valor de custo do auxiliar do procedimento código 40814211 (R\$ 2.143,81) não foi incluído. Portanto o valor correto seria de R\$ 120.539,37.</p> <p>Para cálculo dos portes e custo operacional, o proponente utilizou os valores do comunicado da CBHPM de outubro de 2021. O parecerista utilizou o comunicado de outubro de 2022, que apresenta um reajuste nos valores (acrécimo de 7,19%). Na tabela CBHPM 2022, alguns exames apresentam um custo de filme/doc, que não foi incluído pelo proponente.</p> | <p>considerando a taxa de câmbio média no período de 02/10 - 27/10 de USD 1 = BRL 5,068, obtendo-se o valor de R\$ 121.623,66.</p> <p>Parecerista não considerou o custo de cuidados de fim de vida para a SIRT.</p> |
| Componentes e fontes (comparadores) | <p>TAS-102: O principal componente foi o custo de aquisição, que foi baseado no valor informado na tabela CMED (fevereiro de 2023, preço do fabricante mais 18% de ICMS), correspondendo a R\$13,48 por miligrama.</p> <p>REG: O principal componente foi o custo de</p> | <p>CPE: Conforme o proponente os custos de cuidados no fim da vida foram obtidos de um estudo de custeio de cuidados paliativos e terminais na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, no entanto, o estudo em questão foi</p> | <p>O custo de aquisição dos medicamentos foi baseado na tabela CMED (outubro de 2023, preço de fábrica, mais 18% de ICMS).</p> <p>A duração do tratamento foi obtida dos estudos CORRECT (Grothey et al., 2013) e RECURSE (Mayer et al., 2015), respectivamente para o regorafenibe e TAS-102. Para</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>aquisição, que foi baseado no valor informado na tabela CMED (fevereiro de 2023, preço do fabricante mais 18% de ICMS), correspondendo a R\$5,41 por miligrama de REG.</p> <p>Além do custo de aquisição do tratamento, os custos do tratamento com TAS-102 e REG</p> <p>incluíram o custo de monitoramento do tratamento, custos relacionados a eventos</p> <p>adversos e custos de cuidados de fim de vida.</p> <p>CPE: incorreram nos custos descritos nas seções “custos de monitoramento do tratamento”, “custos de eventos adversos” e “custos de cuidados no fim da vida”. Os custos de cuidados no fim da vida de R\$30.129,42 foram obtidos de Rozman et al., um estudo de custeio de cuidados paliativos e terminais na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O valor relatado de R\$22.570,34 (custo médio por paciente em janeiro de 2018) foi inflacionado para fevereiro de 2023 utilizando o Índice de Preços ao Consumidor do</p> | <p>realizado na perspectiva de um hospital oncológico quaternário público.</p> <p>O parecerista utilizou a mesma fonte de custos para CPE, visto que não encontrou dados brasileiros na saúde suplementar.</p> | <p>ambos foi utilizada a mediana do tempo de tratamento relatado nos estudos.</p> <p>Cuidados paliativos exclusivos: Custo obtido do estudo Rozman et al., 2018. Valor ajustado para inflação do período de 01/2018-09/2023, IPCA (IBGE).</p> <p>O parecerista não considerou o custo de cuidados de fim de vida para os comparadores REG e TAS-102.</p> |
|--|--|--|--|

| | | | |
|--------------------------|---|---|--|
| | Banco Central do Brasil (IPCA). | | |
| Custos associados | <p>Os custos do monitoramento do tratamento incluíram os custos dos exames, das consultas médicas e das consultas com outros profissionais de saúde. Os custos foram calculados de acordo com a tabela da CBHPM com valores de 2022. A frequência dos eventos de monitoramento foi obtida de um estudo específico que relatou os custos do tratamento de CCRm no sistema de saúde suplementar (privado) no Brasil. Os custos de EAs foram calculados a partir da CBHPM 2022, enquanto as frequências de EAs relevantes de grau 3-4 relacionados ao tratamento foram obtidas dos estudos CORRECT (REG, Grothey et al. 36), RECOURSE (TAS-102, Mayer et al.17) e RESIN (SIRT, Emmons et al. 20). A valoração dos eventos adversos foi realizada de acordo com Vieira et al. Neste estudo, os custos foram originalmente informados em reais de maio de 2021. Eles foram inflacionados para custos de fevereiro de 2023 usando o IPCA, aumento</p> | <p>Monitoramento do tratamento: O proponente utilizou a tabela CBHPM 2022 e valores do comunicado de outubro de 2021. Na valoração dos exames o proponente não considerou os custos referentes a Filme/Doc. A análise de impacto orçamentário proposta pelo proponente é realizada em combinação da análise de custo-utilidade em um mesmo modelo, que avalia os custos por ciclo.</p> <p>Custos de eventos adversos: O proponente apresenta informações discrepantes sobre a valoração dos custos. Inicialmente relata que os custos de EAs foram calculados a partir da CBHPM 2022, e posteriormente descreve que a valoração dos EAs foi realizada de acordo com Vieira et al. inflacionados para custos de fevereiro de 2023 usando o IPCA, aumento cumulativo de 15,3% no período.</p> | <p>Monitoramento do tratamento: frequência anual dos exames de monitoramento foram obtidos com base no estudo de Vieira et al., 2021. Também foram consideradas 16 consultas médicas e 16 consultas multiprofissionais por ano com base no estudo de (Rozman, 2018). Para cálculo do custo foi utilizado como referência a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) edição 2022. Para cálculo dos valores de porte, unidade de custo operacional (UCO) e filme/doc foram utilizados os valores do comunicado oficial CBHPM de outubro de 2022.</p> <p>O custo anual de monitoramento do tratamento foi de R\$22.501,10, este valor foi multiplicado pela sobrevida global mediana de cada tecnologia com base nos estudos de: Mayer et al., 2015 (TAS-102); Grothey et al., 2013 (REG) e Bester et al., 2012 (SIRT e cuidados paliativos).</p> <p>Eventos adversos: o parecerista utilizou a mesma fonte de frequências de EAs do proponente.</p> <p>Para cálculo do custo foram utilizados os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021. Estes valores foram</p> |

| | | | |
|-----------------------------|---|----------|--|
| | cumulativo de 15,3% no período. | | ajustados para inflação do período de 05/2021-09/2023 (aumento de 17,71%), IPCA (IBGE). |
| Custos não incluídos | Atualmente, há vinte centros que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90 do Sul ao Nordeste do Brasil, com mais centros planejados para abrir em 2023/2024. | Adequado | Não foram contabilizados os custos de capacidade instalada, uma vez que o PROPONENTE descreveu que já existem centros para realizar o procedimento |
| Ajustes | Não se aplica | Adequado | Não se aplica |

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

Os parâmetros adotados para o cálculo da população elegível foram semelhantes entre o proponente e o parecerista. A diferença de população elegível calculada pelo parecerista (357 pacientes) e o proponente (298 pacientes) possivelmente se deve ao parecerista ter optado por não restringir a população aos pacientes com níveis de albumina superiores a 3g/dL, visto que este parâmetro pode subestimar a população e, conforme consultor (radiologista intervencionista), não é o principal e único critério a ser considerado para indicação de SIRT com microesferas de resina Y-90.

Os custos e fontes da SIRT com microesferas de ítrio Y-90, comparadores, monitoramento do tratamento, eventos adversos e cuidado de suporte estão descritos pelo proponente na análise econômica de custo-utilidade e na planilha de excel. O parecerista utilizou a tabela mais atualizada da CMED (outubro/2023) e o último comunicado oficial CBHPM (outubro de 2022), além de ajustar os valores para inflação com período final setembro de 2023.

Diferenças no custo da SIRT com microesferas de resina Y-90 estão relacionadas à inclusão pelo parecerista do custo do procedimento tratamento de tumores por radioembolização hepática (código 4.07.10.13-0) e orçamento atualizado obtido com o fornecedor da SIR-Spheres® Y-90. Além disso o proponente descreve mas não soma o valor na fase de tratamento do custo do auxiliar do

procedimento código 40814211 (R\$ 2.143,81), portanto o valor correto da SIRT com microesferas de resina Y-90 é de R\$ 120.539,37 e não o adotado na análise de R\$118.396,00.

O proponente e o parecerista utilizam metodologias diferentes para obter o custo de monitoramento; a análise de impacto orçamentário proposta pelo proponente é realizada em combinação da análise de custo-utilidade em um mesmo modelo, que avalia os custos por ciclo, enquanto o parecerista utilizou a sobrevida global mediana como métrica para obter o custo de monitoramento para cada tecnologia.

O parecerista não considerou o custo de cuidados de fim de vida para os comparadores REG e TAS-102 e para a tecnologia SIRT com microesferas de resina Y-90, visto que a inclusão nas três tecnologias acabaria anulando este custo e a proposta da análise é considerar o custo incremental.

Quadro 37. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

| Proponente | | Parecerista | |
|-------------|-----------|-------------|-----------|
| Ano | População | Ano | População |
| Ano 1 | 298 | Ano 1 | 353 |
| Ano 2 | 298 | Ano 2 | 355 |
| Ano 3 | 298 | Ano 3 | 358 |
| Ano 4 | 298 | Ano 4 | 360 |
| Ano 5 | 298 | Ano 5 | 362 |
| Total | 1490 | Total | 1787 |
| Média anual | 298 | Média anual | 357 |

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Os parâmetros adotados para o cálculo da população elegível foram semelhantes entre o proponente e o parecerista. A diferença de população elegível calculada pelo parecerista (357 pacientes) e o proponente (298 pacientes) possivelmente é devido ao parecerista optar por não restringir a população aos pacientes com níveis de albumina superiores a 3g/dL, visto que este parâmetro pode subestimar a população e conforme consultor (radiologista intervencionista) não é o principal e único critério a ser considerado para indicação de SIRT com microesferas de resina Y-90.

Quadro 38. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

| Cenário atual | Ano 1 (2024) | Ano 2 (2025) | Ano 3 (2026) | Ano 4 (2027) | Ano 5 (2028) |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sem SIRT com microesferas de resina Y-90 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| TAS -102 | 25% | 30% | 35% | 40% | 40% |
| Regorafenibe | 10% | 15% | 20% | 25% | 25% |
| CPE | 65% | 55% | 45% | 35% | 35% |
| Cenário projetado 2,5-15% | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com SIRT com microesferas de resina Y-90 | 2,5% | 5% | 10% | 12,5% | 15% |
| TAS -102 | 30% | 35% | 37,5% | 37,5% | 50% |
| Regorafenibe | 2,5% | 5% | 7,5% | 7,5% | 7,5% |
| CPE | 65% | 55% | 45% | 42,5% | 27,5% |

Quadro 39. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

| Cenário atual | Ano 1 (2024) | Ano 2 (2025) | Ano 3 (2026) | Ano 4 (2027) | Ano 5 (2028) |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Sem SIRT com microesferas de resina Y-90 | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| TAS -102 | 25% | 30% | 35% | 40% | 40% |
| Regorafenibe | 10% | 15% | 20% | 25% | 25% |
| CPE | 65% | 55% | 45% | 35% | 35% |
| Cenário projetado 2,5-15% | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com SIRT com microesferas de resina Y-90 | 2,5% | 5% | 10% | 12,5% | 15% |
| TAS -102 | 23,75% | 27,5% | 30% | 33,75% | 32,5% |
| Regorafenibe | 8,75% | 12,5% | 15% | 18,75% | 17,5% |
| CPE | 65% | 55% | 45% | 35% | 35% |
| Cenário projetado 10-30% | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com SIRT com microesferas de resina Y-90 | 10% | 15% | 20% | 25% | 30% |
| TAS -102 | 20% | 22,5% | 25% | 27,5% | 25% |
| Regorafenibe | 5% | 7,5% | 10% | 12,5% | 10% |
| CPE | 65% | 55% | 45% | 35% | 35% |

| Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente |
|--|
|--|

A participação de mercado da SIRT de 2,5-15%, foi considerada adequada por opinião de especialista consultado pelo parecerista, que recomendou considerar também uma taxa de incorporação mais acelerada de 10-30%. Não ficaram claros no dossiê os critérios adotados pelo proponente para estabelecer a redução dos comparadores com a incorporação progressiva da SIRT.

O parecerista pressupõe que com a incorporação progressiva da SIRT, não haveria alteração na proporção de pacientes que recebem cuidados paliativos exclusivos, considerando que possivelmente estes pacientes apresentam pior performance clínica e, portanto, não seriam candidatos a nenhuma intervenção. O percentual de participação de mercado estabelecido para SIRT foi reduzido proporcionalmente entre regorafenibe e TAS-102.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

| Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente |
|---|
|---|

Considerando-se os apontamentos realizados pelo parecerista como: estimativa da população elegível; participação de mercado dos comparadores; ajustes dos valores para tabela mais atualizada CMED e CBHPM conforme comunicado oficial CBHPM de outubro 2022; orçamento atualizado da tecnologia avaliada SIR-Spheres®Y-90; não inclusão do custo de auxiliar do procedimento radioembolização hepática pelo proponente; diferentes metodologias para obtenção do custo de monitoramento e consultas médicas e a não inclusão do custo de cuidados no fim da vida para REG, TAS-102 e SIRT com microesferas de resina Y-90 pelo parecerista, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS.

Quadro 40. Resumo dos resultados da AIO.

| Critério | AIO Proponente | Comentário sobre a AIO proponente | AIO do relatório |
|----------------------------|---|--|---|
| Impacto por cenário | <p>Resultado não descrito na análise de impacto orçamentário pelo proponente, somente demonstrado na Tabela 15.</p> <p>Dados da tabela 15:</p> <p><u>Cenário atual</u> (sem radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90) foi calculado em R\$ 116.809.468 em 5 anos.</p> <p>- <u>Cenário alternativo</u> (com radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90) foi calculado em:</p> <p>Taxa de difusão 2,5% a 15%: R\$ 124.017.664 em 5 anos</p> | Demonstrado na tabela 15 | <p>- <u>Cenário atual</u> (sem radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90) foi calculado em R\$ 84.294.956,08 em 5 anos.</p> <p>- <u>Cenário alternativo</u> (com radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90) foi calculado em:</p> <p>Taxa de difusão 2,5% a 15%: R\$ 103.390.629,90 em 5 anos</p> <p>Taxa de difusão de 10% a 30%: R\$126.673.356,07 em 5 anos.</p> |
| Impacto incremental | <p>O número estimado cumulativo de pacientes na análise do caso-base resultou em um total de 134 pacientes (já considerando a taxa de incorporação de 2,5% a 15% em 5 anos) que receberiam tratamento</p> | Demonstrado na tabela 15 | <p>O impacto incremental mediante a incorporação de radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 é de:</p> |

| | | | |
|------------------------------------|---|----------|--|
| | com microesferas de resina Y-90 nos próximos cinco anos (2024-2028), resultando em um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 7,2 milhões e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 1,44 milhão em cinco anos. | | <p>- Taxa de difusão de mercado de 2,5-15%: R\$ 19.095.673,82 em 5 anos, com média anual de R\$ 3.819.134,76.</p> <p>- Taxa de difusão de mercado de 10 a 30%: R\$ 42.378.399,99 em 5 anos, com média anual de R\$ 8.475.680,00.</p> |
| Caracterização da incerteza | A análise de sensibilidade para uma curva de incorporação acelerada da SIRT de 5% a 30% em 5 anos resultaria em um impacto orçamentário anual incremental de R\$ 930.602,67 a R\$ 6,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário acumulado de R\$ 19,9 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 3,9 milhões. A análise de sensibilidade para uma curva de incorporação acelerada da SIRT de 10% a 50% em 5 anos resultaria em um impacto orçamentário anual | Adequado | Para uma curva de incorporação acelerada de 10 a 30% o custo incremental seria de R\$ 42.378.399,99, com média anual de R\$ 8.475.680,00 |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>incremental de R\$ 1,86 milhão a R\$ 10,67 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 31,03 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 6,2 milhões.</p> | | |
|--|--|--|--|

Quadro 41. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

| Proponente | | |
|--------------------------------------|----------------|---|
| Item | Valor | Referência |
| SIRT com microesferas de resina Y-90 | R\$ 158.146,15 | <p>SIR-Spheres® Y-90: preço de lista fornecedor</p> <p>Preparação e tratamento: CBHPM -2022</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Emmons et al., 2022. Custo dos EAS utilizados os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022</p> <p>Cuidados no fim da vida: obtido do estudo Rozman et al. 2018</p> |
| REG | R\$ 127.083,32 | <p>Aquisição medicamento: Tabela CMED 14-Feb-2023, 18% de ICMS</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Grothey et al., 2013. Custo dos EAS utilizados os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021.</p> <p>Cuidado no fim da vida: obtido do estudo Rozman et al. 2018</p> |

| | | |
|--------------------------------------|----------------|---|
| TAS-102 | R\$ 124.975,79 | <p>Aquisição medicamento: Tabela CMED 14-Feb-2023, 18% de ICMS</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Mayer et al., 2015. Custo dos EAS utilizados os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021.</p> <p>Cuidado no fim da vida: obtido do estudo Rozman et al. 2018</p> |
| CPE | R\$ 35.010,28 | <p>Cuidados no fim da vida: obtido do estudo Rozman et al. 2018</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Mayer et al., 2015. Custo dos EAS utilizados os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021.</p> |
| Parecerista | | |
| Item | Valor | Referência |
| SIRT com microesferas de resina Y-90 | R\$ 167.379,36 | <p>SIR-Spheres ® Y-90: preço de lista fornecedor (R\$ 121.623,66)</p> <p>Preparação e tratamento: CBHPM -2022 comunicado outubro/2022 (R\$ 22.595,23)</p> <p>Eventos adversos: frequência foi obtida do estudo: Emmons et al., 2022. Para valoração dos custos dos EAs foi utilizado os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021, e ajustado para inflação do período de 05/2021-</p> |

| | | |
|---------|---------------|--|
| | | <p>09/2023 (aumento de 17,71%), IPCA (IBGE) (R\$848,38).</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022 comunicado outubro/2022. O valor obtido foi multiplicado pela mediana da sobrevida global obtida do estudo Bester et al., 2012 (R\$22.312,09).</p> |
| REG | R\$ 51.499,53 | <p>Aquisição medicamento: Tabela CMED (preço fábrica 02-out-2023, 18% de ICMS). O custo obtido para um mês de tratamento foi multiplicado pela mediana da duração de tratamento do estudo Grothey et al., 2013 (R\$ 35.484,17)</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022 comunicado outubro/2022. O valor obtido foi multiplicado pela mediana da sobrevida global obtida do estudo Grothey et al., 2013 (R\$11.999,84).</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Grothey et al., 2013. Para valoração dos custos dos EAs foi utilizado os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021, e ajustado para inflação do período de 05/2021-09/2023 (aumento de 17,71%), IPCA (IBGE) (R\$4.015,52).</p> |
| TAS-102 | R\$ 46.857,98 | <p>Aquisição medicamento: Tabela CMED (preço fábrica 02-out-2023, 18% de ICMS). O custo obtido para um mês de tratamento foi multiplicado pela mediana da duração de tratamento do estudo Mayer et al., 2015 (R\$ 28.639,49)</p> |

| | | |
|-----|---------------|--|
| | | <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022 comunicado outubro/2022. O valor obtido foi multiplicado pela mediana da sobrevida global obtida do estudo Mayer et al., 2015 (R\$13.311,65).</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Mayer et al., 2015. Para valoração dos custos dos EAs foi utilizado os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021, e ajustado para inflação do período de 05/2021-09/2023 (aumento de 17,71%), IPCA (IBGE) (R\$4.906,83).</p> |
| CPE | R\$ 45.622,67 | <p>Custo CPE: obtido do estudo Rozman et al. 2018 (R\$ 30.761,03)</p> <p>Monitoramento e consultas: frequência obtida do estudo de Vieira et al., 2021 e custos: CBHPM 2022 comunicado outubro/2022. O valor obtido foi multiplicado pela mediana da sobrevida global obtida do estudo Bester et al., 2012 (R\$12.375,61).</p> <p>Eventos adversos: frequência para cada tecnologia foi obtida dos estudos: Mayer et al., 2015. Para valoração dos custos dos EAs foi utilizado os valores apresentados no estudo de Vieira et al., 2021, e ajustado para inflação do período de 05/2021-09/2023 (aumento de 17,71%), IPCA (IBGE) (R\$2.486,03).</p> |

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

O parecerista utilizou a tabela mais atualizada da CMED (outubro/2023) e o último comunicado oficial CBHPM (outubro de 2022), além de ajustar os valores para inflação com período final setembro de 2023.

Diferença no custo SIRT com microesferas de resina Y-90 estão relacionados a inclusão pelo parecerista do custo do procedimento tratamento de tumores por radioembolização hepática (código 4.07.10.13-0) e orçamento atualizado obtido com o fornecedor da SIR-Spheres® Y-90. Além disso o PROPONENTE descreve, mas não soma o valor na fase de tratamento do custo do auxiliar do procedimento código 40814211 (R\$ 2.143,81), portanto o valor correto da SIRT com microesferas de resina Y-90 é de R\$ 120.539,37 e não o adotado na análise de R\$118.396,00.

O PROPONENTE e o parecerista utilizam métodos diferentes para obter o custo de monitoramento. A análise de impacto orçamentário proposta pelo PROPONENTE é realizada em combinação da análise de custo-utilidade em um mesmo modelo, que avalia os custos por ciclo, enquanto o parecerista utilizou a sobrevida global mediana como métrica para obter o custo de monitoramento para cada tecnologia.

Com base na metodologia de análise em combinação da análise de custo-utilidade proposta pelo proponente, as tecnologias REG e TAS-102 apresentaram custos bem superiores aos calculados pelo parecerista que utilizou como parâmetro a mediana de duração do tratamento para obter o custo anual dos comparadores farmacológicos. A sobrevida global mediana foi utilizada como parâmetro para estimar o custo de monitoramento dos pacientes em uso de REG E TAS-102.

O parecerista não considerou o custo de cuidados de fim de vida para os comparadores REG e TAS-102 e para a tecnologia SIRT com microesferas de resina Y-90, visto que a inclusão nas três tecnologias acabaria anulando este custo e a proposta da análise é considerar o custo incremental.

Quadro 42. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

| Proponente | | | |
|--------------|------------------------|------------------------|--------------------|
| Período | Cenário de Referência | Cenário 1 (2,5-15%) | Cenário 2 |
| 2024 | R\$ 17.617.522 | R\$ 17.783.227 | |
| 2025 | R\$ 21.773.591 | R\$ 22.186.751 | |
| 2026 | R\$ 24.108.524 | R\$ 25.803.245 | |
| 2027 | R\$ 26.593.834 | R\$ 27.112.116 | |
| 2028 | R\$ 26.715.997 | R\$ 31.132.325 | |
| Total | R\$ 116.809.468 | R\$ 124.017.664 | |
| Parecerista | | | |
| Período | Cenário de Referência | Cenário 1 (2,5-15%) | Cenário 2 (10-30%) |
| 2024 | 16.424.430,56 | 17.467.751,55 | 20.597.714,51 |
| 2025 | 16.659.186,98 | 18.759.597,35 | 22.960.418,10 |

| | | | |
|--------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 2026 | 16.889.979,57 | 21.116.930,44 | 25.343.881,31 |
| 2027 | 17.115.061,00 | 22.429.150,81 | 27.743.240,61 |
| 2028 | 17.206.297,96 | 23.617.199,75 | 30.028.101,53 |
| Total | 84.294.956,08 | 103.390.629,90 | 126.673.356,07 |

| Comentários sobre o impacto orçamentário total |
|--|
| <p>O resultado recalculado pelo parecerista considerando taxa de participação de mercado de 2,5-15% é inferior ao apresentado pelo proponente, mesmo a população elegível estimada pelo parecerista sendo quase 20% superior. Essa diferença se deve principalmente aos custos superiores estimados pelo parecerista para SIRT com microesferas de resina Y-90 e inferiores das tecnologias REG e TAS-102; a não inclusão pelo parecerista dos custos de cuidados no fim da vida para as tecnologias TAS-102, REG e SIRT com microesferas de resina Y-90 e ao diferente método adotado pelo parecerista para estimar o custo do monitoramento/consultas.</p> |

Quadro 43. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

| Proponente | | | |
|-------------------|----------------------------|--|--|
| Período | Cenário 1 - 2,5-15% | | |
| 2024 | R\$ 165.705,33 | | |
| 2025 | R\$ 413.159,84 | | |
| 2026 | R\$ 1.694.721,50 | | |
| 2027 | R\$ 518.281,99 | | |
| 2028 | R\$ 4.416.327,97 | | |
| Total | R\$ 7.208.196,64 | | |
| Média | R\$ 1.441.639,33 | | |

| Parecerista | | | |
|--------------|-----------------------|----------------------|--|
| Período | Cenário 1 - 2,5 a 15% | Cenário 2 - 10 a 30% | |
| 2024 | 1.043.320,99 | 4.173.283,95 | |
| 2025 | 2.100.410,37 | 6.301.231,12 | |
| 2026 | 4.226.950,87 | 8.453.901,74 | |
| 2027 | 5.314.089,80 | 10.628.179,61 | |
| 2028 | 6.410.901,78 | 12.821.803,57 | |
| Total | 19.095.673,82 | 42.378.399,99 | |
| Média | 3.819.134,76 | 8.475.680,00 | |

| Comentários sobre o impacto orçamentário incremental |
|--|
| <p>Considerando uma progressão conservadora (2,5-15%) o impacto orçamentário pode ser limitado a um custo médio de R\$ 3,8 milhões a mais por ano, porém pelas incertezas este número pode ser variado, podendo apresentar uma média de 8,5 milhões por ano para uma incorporação de 10-30% em 5 anos. As diferenças entre os custos estimados pelo proponente e pelo parecerista estão relacionadas a estimativa da população elegível, taxa de participação de mercado dos comparadores adotada pelo parecerista, aos ajustes realizados pelo parecerista no custo das tecnologias e, principalmente às diferenças de custo da tecnologias REG e TAS-102, aos diferentes métodos para estimar o monitoramento e consultas utilizado pelo proponente e o parecerista e a não inclusão pelo parecerista dos custos de cuidados no fim da vida para as tecnologias TAS-102, REG e SIRT com microesferas de resina Y-90.</p> |

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 44. Componentes da discussão e das conclusões.

| Componente | Proponente | Análise da proposta |
|---------------------------|---|--|
| Principais achados | <p>O impacto orçamentário da incorporação da SIRT com microesferas de resina Y-90 indicou um aumento de custos de R\$ 165.705,33 para R\$ 4,4 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, com R\$ 7,2 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,44 milhão) para uma curva de incorporação de 2,5% a 15% em 5 anos.</p> <p>Em conclusão, a avaliação econômica apresentada demonstra que a SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação de recursos mais eficiente em comparação com REG e TAS-102, que já estão incluídos no rol de procedimentos da ANS. Além disso, o impacto orçamentário da SIRT é significativamente menor do que o de REG e de TAS-102, tornando-a uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde.</p> | <p>PROPONENTE discorre sobre os principais resultados da AIO, referindo que os valores obtidos são inferiores aos das tecnologias REG e TAS-102 já incluídas no rol de procedimentos da ANS. No entanto essa afirmação não pode ser realizada, visto que para o tratamento com SIRT com microesferas de resina de Y-90 são candidatos somente os pacientes com metástase hepática dominante. Já para o tratamento com REG e TAS-102 a população é mais ampla, podendo incluir pacientes com metástases extra-hepáticas e com anatomia desfavorável e outras contra-indicações para a realização do procedimento. Ademais, a análise de impacto orçamentário apontou para um incremento nos gastos assistenciais utilizando-se as duas citadas tecnologias como comparadores.</p> |
| Limitações | <p>Presumiu-se que a taxa de incidência anual permaneceria constante durante o horizonte de cinco anos, sendo aplicada para modelar o número anual de pacientes que necessitam de tratamento após a quimioterapia de terceira linha, assumindo que</p> | <p>Foram relatadas somente limitações referentes à constância da taxa de incidência de câncer colorretal e não projeção de crescimento da população, considerando a população elegível estável. O proponente não relata sobre possíveis incertezas na análise do impacto orçamentário.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>exista um “estado de equilíbrio” para os pacientes que progridem no algoritmo de tratamento. O número anual de pacientes com indicação de tratamento com microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG ou CPE (n=298) foi considerado estável para cada ano do período de cinco anos, correspondendo a um total de 1.490 pacientes ao longo dos cinco anos.</p> | |
| <p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p> | <p>Do ponto de vista econômico, a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os agentes orais REG e TAS-102, e o impacto orçamentário da SIRT com microesferas de resina Y-90 é significativamente menor do que o de REG e TAS-102, o que a torna uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde. A utilização do programa OMT também oferece maior conveniência e economia de recursos aos pacientes, o que representa um avanço importante no tratamento de pacientes com CCRm.</p> | <p>O PROPONENTE compara os achados clínicos e econômicos obtidos e realiza sua comparação com as tecnologias farmacológicas disponíveis. O proponente não discorre na conclusão sobre o acesso dos pacientes à tecnologia, visto o número limitado atual de centros que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90.</p> |

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

O PROPONENTE conclui que os resultados da avaliação econômica sugerem que a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS como alternativa de tratamento para pacientes com CCRm com doença hepática irresssecável e refratários ou intolerantes à quimioterapia proporcionaria alternativa de tratamento com boa relação custo-utilidade e menor impacto orçamentário. Além disso, os proponentes descrevem que o impacto orçamentário da SIRT é significativamente menor do que o de REG e de TAS-102, tornando-a uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde. No entanto, a população elegível ao tratamento com SIRT é mais selecionada, visto que são candidatos somente os pacientes com metástase hepática dominante. Já para o tratamento com REG e TAS-102 a população é mais ampla, podendo incluir pacientes com metástases extra-hepáticas e com anatomia desfavorável e outras contra-indicações para a realização do procedimento. Ademais, a análise de impacto orçamentário apontou para um incremento nos gastos assistenciais utilizando-se as duas citadas tecnologias como comparadores.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 45. Elementos pós-texto.

| Critério | Proponente | Análise da proposta |
|--|-------------------|--|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica | A declaração de conflitos de interesses é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |
| Referências | Adequada | As referências relevantes foram citadas |

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 46. Avaliação de outras agências de ATS.

| Agência | Proponente | Parecerista |
|---|--|--|
| CADTH, Canadá http://www.cadthca/ | Nenhuma avaliação formal estava disponível até março de 2023 para metástase hepática de CCR. | No relatório do CADTH, consta a submissão apenas para carcinoma hepatocelular em estágio intermediário e avançado, submetido em março de 2021. |
| Conitec, Brasil http://conitec.gov.br | Não disponível | A tecnologia não foi avaliada pela Conitec |
| NICE, Inglaterra www.nice.org.uk | Não há orientação formal atual do NICE sobre o uso da SIRT no câncer colorretal metastático (CCRM) (ou seja, avaliações formais de tecnologia, como a TA688 para SIRT no carcinoma hepatocelular). No entanto, o tema da SIRT no CCRM foi avaliado quanto à eficácia e segurança por meio da orientação do procedimento intervencionista (Interventional Procedures Guidance 672, março de 2020), na qual o NICE reconheceu que há | No documento criado pelo PROPONENTE, (Interventional Procedures Guidance 672, março de 2020), os comentários do Comitê observaram que os estudos não reportam qualidade de vida, considerado um desfecho importante. No relatório do NICE, consta a submissão apenas para carcinoma hepatocelular em estágio intermediário e avançado irresecável submetido em março de 2021. |

| | | |
|--|--|--|
| | evidências de eficácia da SIRT, embora existam limitações. | |
| PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home | <p>A SIRT foi introduzida no MBS (Medicare Benefits Schedule) da Austrália provisoriamente em novembro de 2005 (ainda válido) após uma recomendação do MSAC (Medical Services Advisory Committee).</p> <p>A recomendação do MSAC acrescentou as microesferas de resina Y-90 associadas ao fluorouracila (5FU) e à leucovorina como alternativa de tratamento de pacientes com metástases hepáticas secundárias ao câncer colorretal que não são adequadas para ressecção ou ablação.</p> | Não constam relatos de submissão da tecnologia em questão. |
| SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home e | Não citado | Não constam relatos de submissão da tecnologia em questão. |
| Alta Autoridade de Saúde - HAS (França) | A SIRT com microesferas de resina Y-90 é reembolsada no sistema de saúde francês desde 2017 para metástases hepáticas de CCR em pacientes que esgotaram as | A utilização do SIR-SPHERES deverá ser realizada de acordo com o Decreto nº 2007-389, de 21 de março de 2007, relativo às condições técnicas de funcionamento aplicáveis à |

| | | |
|--|---|---|
| | alternativas terapêuticas (escape terapêutico), com base no parecer da HAS de 20159. Em maio de 2022, a HAS divulgou um relatório de avaliação atualizado recomendando a manutenção do reembolso do SIR-Spheres® | atividade assistencial do tratamento do câncer. |
|--|---|---|

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

8.2 Considerações sobre a implementação

De acordo com o PROPONENTE, até o momento mais de 330 pacientes foram tratados no Brasil e que existem vinte centros que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90 do Sul ao Nordeste do Brasil, com mais centros planejados para abrir em 2023/2024.

Não foi apresentado um detalhamento sobre o diagnóstico de pacientes que estão/foram tratados no Brasil com SIRT com microesferas de resina Y-90, entretanto é provável que se tratem na sua grande maioria de pacientes com tumores primários do fígado. A aprovação da Anvisa da SIRT como dispositivo médico se destina a tumores hepáticos primários ou secundários.

A implementação da radioembolização hepática no cenário nacional deve ser precedida de uma análise da capacidade técnica dos profissionais (médico radiologista intervencionista, médico nuclear, enfermeiro, técnico de enfermagem e técnico de radiologia ou biomédico) aptos a realizá-la e da disponibilidade de infraestrutura hospitalar para instauração de procedimento de radiologia intervencionista.

Além disso, a logística de aquisição e distribuição do radiofármaco, ainda que detalhado pelo PROPONENTE, deve levar em conta também a viabilidade de capilaridade para cidades de diferentes regiões, vislumbrando a disseminação para além dos hospitais de ponta que já executam o procedimento.

8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da radioembolização hepática com microesferas radioativas para tratamento de câncer colorretal metastático com dominância hepática refratário ou intolerantes as duas primeiras linhas de tratamento é baseada em ECR e estudos comparados observacionais para o comparador cuidados paliativos exclusivos, e em evidências indiretas (metanálise em rede) em relação aos demais comparadores, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de baixa a moderada.

O estudo de custo utilidade mostrou as razões de R\$ 177.067,55 por QALY (em comparação ao TAS-102), R\$ 98.922,59 por QALY (em comparação ao regorafenibe) e R\$ 284.792,45 por QALY (em comparação ao CPE). No entanto, a elaboração do modelo econômico, a partir da análise de evidência indireta, torna o processo muito frágil. Isso porque, a tecnologia pleiteada é a radioembolização hepática do câncer colorretal metastático (CCRm) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90), portanto, apesar de não estar claramente descrito no título da submissão, mas ao longo do texto, a população em questão deve ser de pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de câncer colorretal refratários ou intolerantes à quimioterapia. Esse fato não foi totalmente considerado na análise de evidência e consequentemente na avaliação econômica.

Considerando o recálculo da análise realizado pelo parecerista, em um cenário com progressão conservadora (2,5-15%) o impacto orçamentário incremental pode ser limitado a um custo médio de R\$ 3,8 milhões a mais por ano. Porém, pelas incertezas, este número pode variar, apresentando uma média de R\$ 8,5 milhões por ano no caso de uma progressão de 10-30% em 5 anos.

A diferença entre o modelo de impacto orçamentário proposto pelo proponente e pelo parecerista está relacionada aos ajustes realizados pelo parecerista na estimativa da população elegível, custo da radioembolização hepática com microesferas de resina Y-90 (atualização CBHPM 2022, inclusão de procedimento e atualização do orçamento com fornecedor) e, principalmente, pelo custo substancialmente inferior dos comparadores farmacológicos (REG e TAS-102) obtidos no recálculo proposto pelo parecerista.

O proponente conclui que o impacto orçamentário da SIRT com microesferas de resina de Y-90 é significativamente menor do que o de REG e de TAS-102, tornando-a uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde; no entanto, a população elegível ao tratamento com SIRT é altamente selecionada, visto que são candidatos somente os pacientes com metástase hepática

dominante. Já para o tratamento com REG e TAS-102 a população é mais ampla. Essa diferença na população elegível contribui substancialmente nos valores da análise de impacto orçamentário incremental. Ademais, a análise de impacto orçamentário apontou para um incremento nos gastos assistenciais utilizando-se as duas citadas tecnologias como comparadores.

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Vitale, P. et al. Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. Clin Colorectal Cancer 20, 227-235, doi:10.1016/j.clcc.2021.06.002 (2021).
6. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 71, 7-33, doi:10.3322/caac.21654 (2021).
7. Kuipers, E. J. et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 1, 15065, doi:10.1038/nrdp.2015.65 (2015).
8. Marmol, I., Sanchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E. & Rodriguez Yoldi, M. J. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci 18, doi:10.3390/ijms18010197 (2017).

9. Buccafusca, G., Proserpio, I., Tralongo, A. C., Rametta Giuliano, S. & Tralongo, P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol* 136, 20-30, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.023 (2019).
10. Kuipers, E. J. et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15065, doi:10.1038/nrdp.2015.65 (2015).
11. Buccafusca, G., Proserpio, I., Tralongo, A. C., Rametta Giuliano, S. & Tralongo, P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol* 136, 20-30, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.023 (2019).
12. WHO. International Agency for Research on Cancer. Brazil fact sheet for 2020., <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>> (2020).
13. INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro(2022).
14. Cervantes, A. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34, 10-32, doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003 (2023).
15. Morris, V. K. et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 41, 678-700,doi:10.1200/JCO.22.01690 (2022).
16. Chiorean, E. G., et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* 6, 414-438.
17. DOU. Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans No 536, May 2nd, 2022.
18. Chen, J., Han, M. & Saif, M. W. TAS-102 an Emerging Oral Fluoropyrimidine. *Anticancer Res* 36, 21-26 (2016).
19. DOU. Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans No 546, September 30th, 2022.
20. Mayer, R. J. et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372, 1909-1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015).
21. NCI. National Cancer Institute - Dictionary of Cancer Terms. Supportive Care.
22. WHO. Palliative Care., <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>> (2020).
23. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. . 4th edn, (Ministério da Saúde, 2014).
24. DOU. Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans No 542, Agosto 30th, 2022.
25. Sirtex. SIR-Spheres(r) Y-90 resin microspheres (Yttrium-90 microspheres). Instructions for use., <<https://www.sirtex.com/media/169513/pi-ec-14-spheres-ifu-eu-row.pdf>>

26. Sirtex. About SIR-Spheres microspheres. Mode of action, [<https://www.sirtex.com/ap/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/mode-of-action/>](https://www.sirtex.com/ap/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/mode-of-action/) (2019).
27. Sirtex. SIR-Spheres(r) Y-90 resin microspheres (Yttrium-90 microspheres). Instructions for use.,<<https://www.sirtex.com/media/169513/pi-ec-14-spheres-ifu-eu-row.pdf>>
28. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e. & European Association for the Study of the, L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 69, 182-236, doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019 (2018).
29. Kennedy, A. et al. Safety of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres combined with systemic anticancer agents: expert consensus. J Gastrointest Oncol 8, 1079-1099, doi:10.21037/jgo.2017.09.10 (2017).
30. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. BMC Cancer. 2018 Jan 15;18(1):78. doi: 10.1186/s12885-017-3925-x. PMID: 29334918; PMCID: PMC5769309.
31. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. HPB (Oxford). 2017 Sep;19(9):749-756. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.011. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687147.
32. Thomas A. Abrams, Gary Meyer, Deborah Schrag, Jeffrey A. Meyerhardt, Julie Moloney, Charles S. Fuchs, Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 106, Issue 2, February 2014, djt371, <https://doi.org/10.1093/jnci/djt371>
33. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177514.)
34. Vieira FMAC, Victorino APOS, Araújo KB, Oesterreicher B, Lima PVP, Mardegan LC, Albuquerque S, de Vasconcellos JSF. Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer

- perspective in Brazil. J Bras Econ Saúde 2021;13(3):242-52. DOI:10.21115/JBES.v13.n3.p242-52.
35. Emmons, E. C. et al. Survival and Toxicities after 90Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESIN Registry. Radiology 305, 228-236, doi:10.1148/radiol.220387 (2022).
 36. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, Morris DL. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. J Vasc Interv Radiol. 2012 Jan;23(1):96-105. doi: 10.1016/j.jvir.2011.09.028. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22079516.
 37. Guideline para radioembolização hepática com microesferas marcadas com ítrio-90 da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear. Disponível em <<https://sbmn.org.br/wp-content/uploads/2018/08/Guideline-Microesferas.pdf>>.
 38. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) edição 2022. Comunicado Oficial CBHPM 2022/2023. Disponível em: (<https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf> Acesso em 20 de outubro de 2023.
 39. Bula LONSURF® trifluridina + cloridrato de tipiracila, fabricante Servier. <<https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product//l/o/lonsurf.pdf>> (2019).
 40. Bula Stivarga® regorabebine, fabricante Bayer. <<https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product//s/t/stivarga.pdf>> (2019).
 41. Rimes-Dias, K. A. & Canella, D. S. Medication use and obesity in Brazil: results from the National Health Survey. Sci Rep 10, 18856, doi:10.1038/s41598-020-76058-6 (2020). Método para cálculo de ASC: Mosteller, square root method. (Mosteller RD. Simplified calculation of body surface area. NEJM 1987; 317:1098).
 42. Rozman, Luciana Martins. Estimativa de custos de pacientes com câncer em unidade de cuidados paliativos. Orientadora: Patrícia Coelho de Soárez. 2018. Tese (Doutorado em Pós-Graduação em Medicina Preventiva) - Faculdade de Medicina USP. Disponível online em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde-27092018-092046/publico/LucianaMartinsRozman.pdf>. Acesso em: 28/10/2018.
 43. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|------------------------|---------|--|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições | | | | | | | |
| Problema | 1 | O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara. | X | | | | |
| População | 2 | A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta. | X | | | | |
| Tecnologia | 3 | A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.). | X | | | | |
| Comparadores | 4 | Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara. | X | | | | |
| Perspectiva da análise | 5 | A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa. | X | | | | |

| | | | | | | | |
|--------------------|---|--|---|--|--|--|--|
| Horizonte temporal | 6 | O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara. | X | | | | |
| Taxa de desconto | 7 | A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos. | X | | | | |

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições (cont.) | | | | | | | |
| Desfechos de saúde | 8 | Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida. | X | | | | |
| Medida de efeito | 9 | A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta. | X | | | | |
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 10 | A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara. | X | | | | |

| Custos | | | | | | | |
|-------------------------------------|----|---|---|--|--|--|--|
| Componentes e fontes (intervenção) | 11 | Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara. | X | | | | |
| Componentes e fontes (comparadores) | 12 | Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara. | X | | | | |
| Custos associados | 13 | Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara. | X | | | | |

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|--|---------|--|-----|-----|---------|----|--------|
| Custos (cont.) | | | | | | | |
| Custos não incluídos | 14 | Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada. | | | | X | |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas. | X | | | | |
| Modelagem | | | | | | | |
| Pressupostos | 16 | Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara. | X | | | | |
| Método de modelagem | 17 | O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.). | X | | | | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|----|---|---|--|--|--|--|
| Métodos analíticos de apoio | 18 | Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara. | X | | | | |
|-----------------------------|----|---|---|--|--|--|--|

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Resultados | | | | | | | |
| Estimativa de custos e desfechos incrementais | 19 | Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais. | X | | | | |
| Análise de sensibilidade | 20 | A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização). | X | | | | |
| Caracterização da incerteza | 21 | Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade. | X | | | | |
| Considerações finais | | | | | | | |
| Discussão | 22 | São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados. | X | | | | |

| | | | | | | | |
|-----------|----|---|---|--|--|--|--|
| Conclusão | 23 | A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia. | X | | | | |
|-----------|----|---|---|--|--|--|--|

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 24 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | X | | | | |
| Referências | 25 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | X | | | | |
| Instrumento de apoio | 26 | O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível. | | | | | |

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

| Item | Julgamento | Justificativas e observações |
|------|------------|---|
| | | |
| | | |
| 24 | n/a | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|------------------------|---------|--|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições | | | | | | | |
| Problema | 1 | O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara. | x | | | | 8 |
| População | 2 | A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta. | x | | | | 54 |
| Tecnologia | 3 | A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.). | x | | | | 8 |
| Comparadores | 4 | Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara. | x | | | | 8 |
| Perspectiva da análise | 5 | A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa. | x | | | | 23 |
| Horizonte temporal | 6 | O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara. | | x | | | - |

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Cenários | | | | | | | |
| Quotas de mercado | 7 | A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa. | x | | | | 57 |
| Cenário de referência | 8 | O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara. | x | | | | 57 |
| Cenário alternativo 1 | 9 | O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara. | x | | | | 57 |
| Cenário alternativo 2 | 10 | O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara. | | | | x | |
| Cenário alternativo 3 | 11 | O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara. | | | | x | |
| População-alvo | | | | | | | |
| Método | 12 | O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara. | | | x | | 54-56 |

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-------------------------------------|---------|--|-----|-----|---------|----|----------|
| Custos | | | | | | | |
| Componentes e fontes (intervenção) | 13 | Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara. | | | x | | 30 |
| Componentes e fontes (comparadores) | 14 | Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara. | x | | | | 33 |
| Custos associados | 15 | Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara. | | | x | | 34,28-29 |
| Custos não incluídos | 16 | Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada. | x | | | | 58 |
| Ajustes | 17 | Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada. | x | | | | 36 |

[illegible]

| | | | | | | | |
|-----------|----|---|---|--|---|--|----|
| Discussão | 22 | São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados. | | | x | | 62 |
| Conclusão | 23 | A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia. | x | | | | 63 |

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 24 | O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara. | | | | x | |
| Referências | 25 | As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas. | x | | | | |
| Planilha de AIO | 26 | A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível. | | | x | | - |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

| Item | Julgamento | Justificativas e observações |
|------|------------|---|
| 6 | Não | O dossiê não possui um item onde descreve o horizonte temporal |
| 13 | Parcial | O proponente não valorou ao custo da tecnologia o custo do auxiliar no procedimento radioembolização hepática. Utilizou comunicado da CBHPM de outubro de 2021. |

| | | |
|----|---------|---|
| 15 | Parcial | Utilizou comunicado da CBHPM de outubro de 2021 para valorar os custos de monitoramento. |
| 19 | Parcial | Não apresenta o valor acumulado em 5 anos |
| 22 | Parcial | Não foram incluídas as limitações na discussão |
| 24 | n/a | A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento. |

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo)