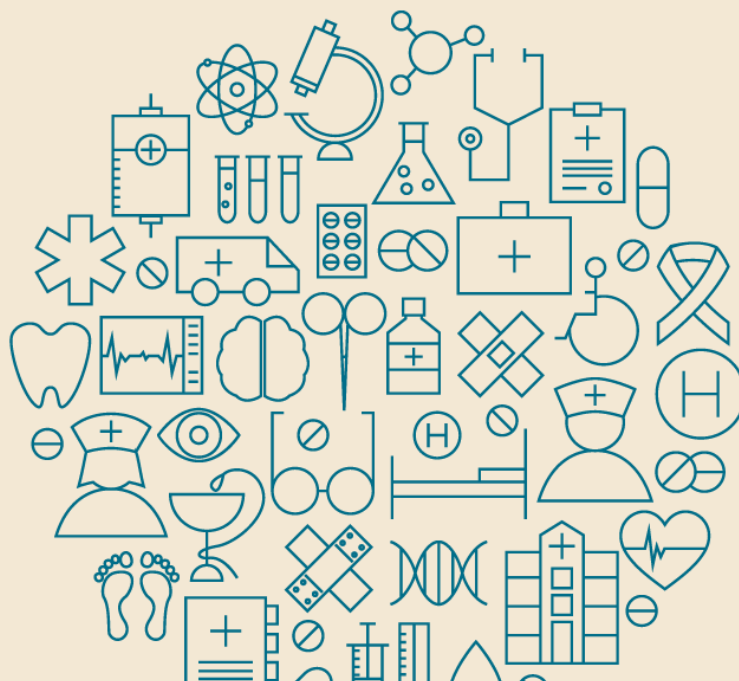


Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (CPRE com visualização direta) em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade.



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia
(CPRE com visualização direta) em pacientes com
lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de
malignidade.

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Abril/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
4.2. Ficha técnica	11
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	12
5.2. Avaliação crítica da demanda	13
5.3. Resultados dos estudos incluídos	16
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	17
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	19
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	22
5.7. Implementação	24
5.8. Considerações finais.....	24
6. Referências	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências (página 15)

Figura 2. Custos por malignidade diagnosticada pela biópsia direta (página 23)

Figura 3. Custos por malignidade diagnosticada pela biópsia indireta (página 23)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. O custo incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (página 19)

Tabela 2. Parâmetros de custo e fontes de dados (página 21)

Tabela 3. Impacto orçamentário total (Market share variando 1%-10%, conforme informado pelo proponente) (página 21)

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental (Market share variando 1%-10%, conforme informado pelo proponente) (página 21)

Tabela 5. Impacto orçamentário total (Market share variando 10%-50%, análise crítica) (página 22)

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental (Market share variando 10%-50%, análise crítica) (página 22)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (página 5)

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 12)

Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente (página 14)

LISTA DE ANEXOS

Anexo I. Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO II. Estratégia de busca

Anexo III. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo IV. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo V. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo VI. Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) em PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE visando avaliar INCLUSÃO, 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
37435.21QN3/imAjgQQ	9744921	Boston Scientific do Brasil Ltda

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (ou CPRE com visualização direta)

Indicação: O exame é recomendado para o diagnóstico de malignidades em vias biliares

Introdução: As estenoses malignas das vias biliares representam um grande desafio diagnóstico e terapêutico para os gastroenterologistas e cirurgiões do aparelho digestivo. Diversos tipos de tumores podem causar estenoses biliares, sendo os mais comuns o câncer periampular, o colangiocarcinoma e o câncer de pâncreas. Quando diagnosticado tempestivamente, as opções terapêuticas consistem em Quimioterapia, Quimioembolização, Radioterapia e Cirurgia. A cirurgia, único método capaz de oferecer chance curativa, é possível em uma minoria dos casos, pelo fato de, na maioria das vezes, o diagnóstico ser feito em fase avançada da doença. Nos casos em que a cirurgia não seja a melhor indicação, a radioterapia e a quimioterapia são as formas de tratamento, associadas a todo suporte necessário para minimizar os transtornos gerados pela doença. Os tumores pancreáticos e biliares têm respectivamente a pior e a segunda pior taxa de sobrevida em 5 anos e são as maiores causas de estenose biliar maligna. Os casos de câncer de pâncreas aumentam com o avanço da idade: de 10/100.000 habitantes entre 40 e 50 anos para 116/100.000 habitantes entre 80 e 85 anos, onde o diagnóstico é realizado atualmente em fase avançada da doença, o que diminui significativamente o prognóstico de sobrevida, a taxa de prevalência é muito próxima da taxa de incidência. Atualmente a biópsia realizada em pacientes com suspeita de lesões malignas em vias biliares é realizada de forma indireta por meio da Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE). Por ser um método em que não há a visualização direta das lesões, sua acurácia é relativamente baixa, deixando de diagnosticar lesões malignas de forma precoce, prejudicando as chances de sobrevida do paciente. Assim, o uso da biópsia com visualização direta das lesões por colangioscopia pode ser eficaz para pacientes com suspeita de malignidade em vias biliares podendo aumentar a sobrevida dos pacientes e eliminar procedimentos desnecessários.

Pergunta: O uso da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE com visualização direta) (ou biópsia direta realizada por exame de colangioscopia) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE com visualização indireta) (ou biópsia indireta) -procedimento disponível no rol-?

Evidências científicas: Uma única revisão sistemática com 2333 pacientes diagnosticados com colangite esclerosante primaria foi incluída na análise. Os resultados desta revisão sistemática indicam que a biópsia direta (BD) é superior a biópsia indireta (BI) para o diagnóstico de colangiocarcinoma (Sensibilidade BD: 65% [IC 95% 35 - 87%]; Sensibilidade BI: 52% [IC 95% 34 - 69%; certeza da evidência muito baixa] / Especificidade BD: 97% [IC95% 87 - 99%]; BI: 99% [IC 95% 93–100%]; certeza da evidência baixa / Razão de verossimilhança positiva BD: 21,4 [IC 95% 5 - 91,4]; BI: 35,8 [IC 95% 7,70 – 166,50; certeza da evidência muito baixa] / Razão de verossimilhança negativa BD: 0,36 [IC 95% 0,16 – 0,81]; BI: 0,49 [IC 95% 0.34–0.71]; certeza da evidência muito baixa). O procedimento com a BD pode estar relacionado a um maior risco de evento adverso, provavelmente devido a necessidade de passagem do instrumento pela via biliar, o que pode causar trauma nas mucosas. Um estudo incluído na revisão relatou que na BD pode ocorrer eventos adversos durante o acesso ao ducto biliar, incluindo a possibilidade de colante em aproximadamente 11% dos pacientes (certeza da evidência muito baixa).

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-consequência (ACC), sendo uma análise na qual os custos e efeitos são calculados, mas não são agregados em uma razão incremental de custo efetividade (RCEI). Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de R\$ 6.981 com a inclusão da biópsia direta, em uma perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de seis meses (tempo para o diagnóstico completo do paciente).

Avaliação de impacto orçamentário: O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 240.601 e em cinco anos de R\$ 6.775.128 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol). A análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS com o cenário conservador de Market share (1%-10%) e o impacto orçamentário incremental encontrado em um ano foi de R\$ 240.103 e em cinco anos de R\$ 6.865.433. Um cenário mais otimista (10%-50%), considerando o benefício da capacidade de visualizações das lesões diretas foi considerada e realizada nesta análise crítica. O impacto orçamentário incremental em um ano foi de R\$ 2.401.034 e em cinco anos de R\$ 36.737.725 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol).

Experiência internacional: American Society for Gastrointestinal Endoscopy ¹ em uma publicação em 2016 relata que a biópsia direta por colangioscopia possui bom desempenho diagnóstico na avaliação

de lesões indeterminadas de vias biliares e que no futuro os procedimentos serão realizados substancialmente pelo método de visualização direta e a European Society of Gastrointestinal Endoscopy² esclareceu aspectos técnicos da colangioscopia e CPRE, tais como manuseio, técnicas e indicações terapêuticas da literatura e os relatos da colangioscopia incluem a retirada de cálculos biliares de grande porte, tratamento de estenoses biliares após transplante de fígado e diagnóstico de lesões indeterminadas, apoiando este método como seguro e eficaz. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE – Reino Unido) elaborou em 2015 um relatório sobre o sistema de colangioscopia SpyGlass, indicando-o para o diagnóstico de lesões e estenoses indeterminadas e tratamento de cálculos do sistema biliar quando a CPRE não é bem-sucedida ou considerada inadequada. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH – Canadá) apresentou em 2016 um relatório que cita basicamente as mesmas informações descritas no documento do NICE de 2015

Considerações Finais: Uma única revisão sistemática, incluída nesta análise avaliou a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa e eventos adversos da biópsia direta comparada com a biópsia indireta. Os resultados indicam que há muito baixa e baixa certeza de que a biópsia direta (BD) é superior a biópsia indireta (BI). O procedimento direto foi associado a eventos adversos, como a possibilidade de colangite em aproximadamente 11% dos pacientes. Não foram encontrados estudos que analisassem desfechos clínicos como tempo sobrevida, por exemplo.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de R\$ 6.981 e um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 240.601 e em cinco anos de R\$ 6.775.128 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol) com uma participação de mercado variando de 1%-10%. Um cenário mais otimista (10%-50%), considerando o benefício da capacidade de visualizações das lesões diretas foi considerada e realizada nesta análise crítica. O impacto orçamentário incremental em um ano foi de R\$ 2.401.034 e em cinco anos de R\$ 36.737.725 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (cpre com visualização direta) em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares

suspeitas de malignidade para tratamento é baseada em uma revisão sistemática com nível de evidência baixo a muito baixo.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As estenoses malignas das vias biliares representam um grande desafio diagnóstico e terapêutico para os gastroenterologistas e cirurgiões do aparelho digestivo. Diversos tipos de tumores podem causar estenoses biliares, sendo os mais comuns o câncer periampular, o colangiocarcinoma e o câncer de pâncreas. Quando diagnosticado tempestivamente, as opções terapêuticas consistem em Quimioterapia, Quimioembolização, Radioterapia e Cirurgia. A cirurgia, único método capaz de oferecer chance curativa, é possível em uma minoria dos casos, pelo fato de, na maioria das vezes, o diagnóstico ser feito em fase avançada da doença. Nos casos em que a cirurgia não seja a melhor indicação, a radioterapia e a quimioterapia são as formas de tratamento, associadas a todo suporte necessário para minimizar os transtornos gerados pela doença ³

Os casos de câncer de pâncreas aumentam com o avanço da idade: de 10/100.000 habitantes entre 40 e 50 anos para 116/100.000 habitantes entre 80 e 85 anos em que o diagnóstico é realizado atualmente em fase avançada da doença, o que diminui significativamente o prognóstico de sobrevida, e a taxa de prevalência é muito próxima da taxa de incidência. Segundo consulta ao Atlas de Mortalidade por Câncer do INCA, a taxa bruta de mortalidade por câncer de Pâncreas, fígado e vias Biliares Intra-hepáticas, vesícula biliar e outras partes das vias biliares é 11,28/100.000 habitantes ⁴.

3.2. Tratamento recomendado

O tratamento consiste em quimioterapia, quimioembolização, radioterapia e cirurgia. A cirurgia, único método capaz de oferecer chance curativa, é possível em uma minoria dos casos, pelo fato de, na maioria das vezes, o diagnóstico ser feito em fase avançada da doença. Nos casos em que a cirurgia não seja apropriada, a radioterapia e a quimioterapia são as formas de tratamento, associadas a todo o suporte necessário para minimizar os transtornos gerados pela doença. As lesões e estenoses malignas das vias biliares representam um grande desafio diagnóstico e terapêutico para os gastroenterologistas e cirurgiões do aparelho digestivo. Diversos tipos de tumores podem causar estenoses biliares, sendo os mais comuns o câncer periampular, o colangiocarcinoma e o câncer de pâncreas.

O procedimento diagnóstico considerado padrão-ouro atualmente disponível no Rol da saúde suplementar é a biópsia via Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) (CBHPM-40201074) que é um procedimento endoscópico e radiológico. A CPRE consiste na passagem de um endoscópio de visão lateral até a região da papila duodenal maior, na segunda porção duodenal. O método para a retirada de amostras é a escovação a partir da aplicação de dispositivos acessórios que são introduzidos nas vias biliares e/ou pancreáticas. Por ser considerado um método de biópsia com visualização indireta, sendo necessária a injeção de contraste para radioscopia como método auxiliar para visualização, a coleta das amostras pode ocorrer em regiões do tecido distintas ou imprecisas em relação ao verdadeiro posicionamento da estenose ou lesão suspeita de malignidade, comprometendo a acurácia diagnóstica do método. A Colangioscopia é um método inovador que amplia as possibilidades da CPRE, apresentando-se como uma nova modalidade capaz de auxiliar a obtenção de tecidos para um diagnóstico anatomopatológico de certeza. Consiste na introdução de um endoscópio de fino calibre no interior das vias biliares e pancreáticas, permitindo a visualização direta dos ductos e de lesões. Este microendoscópio, passado através do canal operatório de um duodenoscópio terapêutico padrão, permite que o profissional médico identifique com clareza e segurança o local exato da estenose ou lesão para a coleta de material para biópsia por meio de uma pinça específica. Desta forma, a colangioscopia surge como uma evolução da CPRE no sentido de promover uma maior acurácia diagnóstica dada a precisão na coleta de material para a realização da biópsia, sendo desta forma considerada um método de biópsia com visualização direta (informação transcrita da proposta 9744921_558451 página 8-9 disponibilizada pelo proponente, sem informações de referência).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Para a realização do exame de colangiscopia são necessários basicamente o mesmo conjunto de dispositivos para a realização de uma endoscopia básica. O conjunto é composto por um sistema Controlador Digital responsável pela geração de luz e processamento das imagens e transmissão para o monitor de vídeo. O controlador permite a visualização direta da anatomia dos canais pancreático-biliares e permite a realização de procedimentos exploratórios e de endoterapia. Acessório ao equipamento está o cateter de acesso que é um endoscópio estéril para uma única utilização que permite o acesso e a administração de acessórios na anatomia pancreático-biliar. O cateter é inserido no local do procedimento através do canal de trabalho de qualquer duodenoscópio convencional. O cateter é composto por um manípulo e uma porção de inserção. O manípulo inclui três portas: • Uma

porta do canal de trabalho para a administração de acessórios, incluindo a pinça para a coleta da amostra de material para a biópsia; • Uma porta de aspiração para a remoção opcional de fluido através do canal de trabalho; e, • Uma porta de irrigação para a injeção de soluções de irrigação através de dois canais dedicados para desimpedir o campo de visão e alargar o canal.

Uma porta adicional pode ser obtida com a utilização do adaptador de porta em Y ao manípulo. A porta adicional pode ser utilizada como alternativa às portas de injeção e aspiração integradas no manípulo. A bomba de irrigação e pedal são dispositivos que compõem o sistema e fornecem irrigação ao cateter de acesso e aplicação, mantendo clara visualização e limpando o ducto de detritos. O fluxo é controlado ajustando a bomba de irrigação e pressionando o pedal de trabalho. O sistema está registrado na ANVISA sob o Nº 10341350849, com nome técnico “Sistema de Endoscopia”, nome comercial “Sistema Spyglass Digital”, fabricado pela empresa Boston Scientific Corporation (EUA). A pinça de biópsia está registrada na ANVISA sob o Nº 10341350756 com o nome “SpyBite”.

4.2. Ficha técnica

Trata-se de um procedimento onde a biópsia é realizada em pacientes com suspeita de lesões malignas em vias biliares. Ela é realizada com visualização direta das lesões por colangioscopia. Deste modo as seguintes informações: princípio ativo/nome comercial/apresentação/detentor do registro/fabricante/posologia e forma de apresentação/patente não foram possíveis de serem coletadas.

O procedimento está listado na tabela profissional Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos- CBHPM como Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) - 40201074. Existem duas CPRE: a direta (tecnologia de interesse) e a indireta, e os que a diferenciam é um dispositivo de visualização, um sensor digital integrado, que permite alta qualidade de resolução de imagem, possibilitando a visualização direta da lesão.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) em PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O presente relatório refere-se à proposta apresentadas pela Boston Scientific do Brasil Ltda. O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**.

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade.
Intervenção (tecnologia)	Biópsia direta realizada por exame de colangioscopia (ou CPRE com visualização direta)
Comparação	Biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)
Desfechos (outcomes)	Medidas numéricas de performance do teste diagnóstico: sensibilidade e especificidade. Outros: acurácia, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa. Número ou percentual de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados; estudos observacionais (com mais de 70 pacientes)

Pergunta: O uso da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE com visualização direta) (ou biópsia direta realizada por exame de colangioscopia) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE com visualização indireta) (ou biópsia indireta) -procedimento disponível no rol-?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases CENTRAL, MEDLINE, LILACS e EMBASE o proponente selecionou 6 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: artigos que pesquisaram indicadores de performance (ex.: sensibilidade e especificidade) da biópsia direta realizada por exame de colangioscopia. Dada a dificuldade de localizar estudos randomizados, foram incluídos também revisões sistemáticas e meta-análises que estudassem a precisão do teste, independente de comparadores, de forma a fornecer dados para tomada de decisão. Da mesma maneira, foram

inclusos estudos observacionais com o uso da biópsia direta por colangioscopia e que apresentassem os indicadores de performance definidos na pergunta de pesquisa. Quanto aos estudos observacionais optou-se por incluir publicações com mais de 70 pacientes, dado que uma amostra maior confere robustez e confiança nos resultados analisados. Os pacientes dos estudos poderiam ter sido submetidos anteriormente à CPRE convencional ou outros métodos diagnósticos. A presença de malignidade consistiu no diagnóstico de colangiocarcinomas ou outros tipos de câncer pela análise patológica do tecido suspeito.

- Critério de exclusão de artigos: Publicações que analisaram desfechos diferentes daqueles estabelecidos no PICO.

Para a avaliação das revisões sistemáticas o proponente aplicou a ferramenta AMSTAR 2 e para os estudos observacionais foi aplicada a ferramenta QUADAS 2.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta apresentada pelo proponente considerou apropriada utilizar em sua estratégia de busca filtro para estudos de acurácia diagnóstica. A inclusão de estudos de efetividade, embora raros, deve ser considerada. Além disso, o proponente exclui estudos com menos de 70 participantes. A utilização do filtro e a inclusão de estudos apenas com mais de 70 participantes pode ter levado a análise incompleta dos resultados e da evidência disponível. Portanto, o parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo I**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- Estratégia de busca;
- Critérios de inclusão;
- Análise do corpo de evidências disponível.

O proponente identificou por meio da estratégia de busca proposta 276 registros nas bases de dados dos quais incluiu 6 estudos – 3 revisões sistemáticas e 3 estudos observacionais.

Apesar de julgar a estratégia de busca como sensível, a utilização de filtro para estudos de acurácia diagnóstica pode limitar o rastreamento de estudos de efetividade. Além disso, o proponente excluiu estudos com menos de 70 participantes, portanto uma estratégia de busca mais ampla foi formulada, com o intuito de ratificar a inexistência de outros estudos potencialmente relevantes. Para tanto, o parecerista considerou relevante a inclusão de mais bases de dados e de busca não limitada pelo filtro

para estudos de acurácia diagnóstica. A nova estratégia de busca foi realizada com data limitada até 04/09/2019 e é apresentada no **Anexo II**.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou 6 referências, que foram todas avaliadas. Dos 6 estudos incluídos pelo proponente foi apenas incluída a revisão sistemática. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

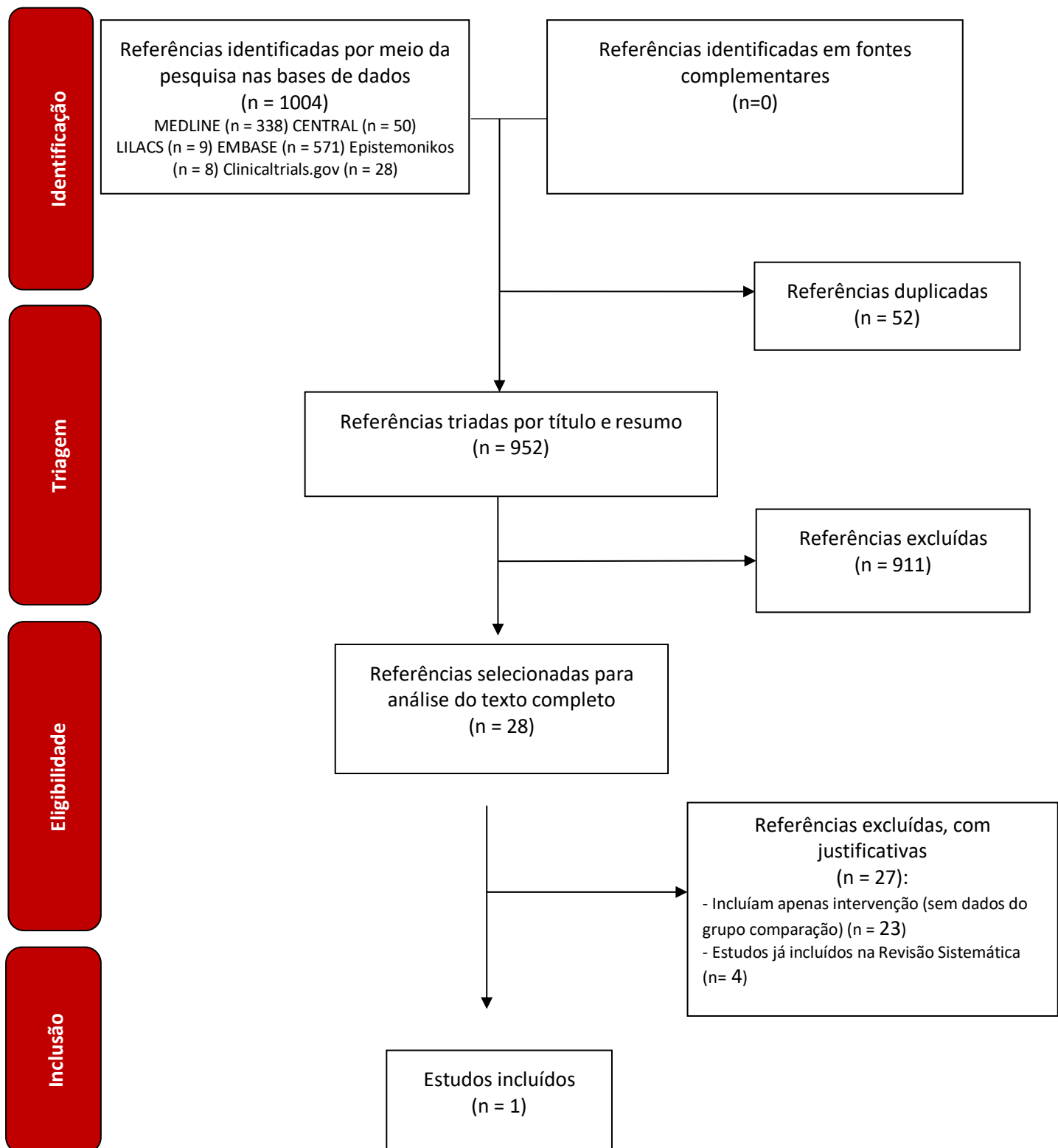
Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Njei et al ¹⁰	X	
Navaneethan et al ¹¹		Não apresenta dados do grupo comparador de interesse (biopsia indireta), conforme pergunta PICO
Sun et al ¹²		Não apresenta dados do grupo comparador de interesse (biopsia indireta), conforme pergunta PICO
Kurihara et al ¹³		Não apresenta dados do grupo comparador de interesse (biopsia indireta), conforme pergunta PICO
Shah et al ¹⁴		Não apresenta dados do grupo comparador de interesse (biopsia indireta), conforme pergunta PICO
Turowiski et al ¹⁵		Não apresenta dados do grupo comparador de interesse (biopsia indireta), conforme pergunta PICO

A seleção foi feita por um único parecerista por meio da plataforma Rayyan ¹⁶. O processo foi realizado em duas etapas: (i) leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação dos estudos potencialmente elegíveis (ii) leitura na íntegra dos textos classificados como elegíveis. Os critérios para inclusão do estudo foram determinados com base nos elementos do PICO.

Apenas a revisão sistemática de Njei et al ¹⁰ foi incluída neste relatório, uma vez que o estudo avalia a efetividade comparativa das modalidades diagnósticas baseadas na CPRE, incluindo escovagem de ducto biliar para citologia, escovações para FISH (hibridização fluorescente in situ), endomicroscopia a laser com sonda e a colangioscopia com biópsia direta – esta última é a intervenção em análise na presente proposta – para o diagnóstico de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária. Os desfechos considerados para análise foram: Medidas numéricas de performance do teste diagnóstico: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa e número ou percentual de eventos adversos. Os detalhes

do estudo incluído estão descritos no **Anexo III** e o fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo III** descreve as principais características da revisão sistemática incluída na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados ; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

Os critérios para a confirmação de malignidade nos estudos incluídos foram a confirmação da malignidade por meio de análise patológica cirúrgica ou autópsia, acompanhamento clínico a longo prazo e evidências de exames de imagem.

Um total de 21 estudos preencheram os critérios de inclusão: 13 estudos sobre escovagem de ducto biliar para citologia (n = 809), 11 estudos avaliando escovações para FISH (n = 1330), 2 estudos sobre endomicroscopia a laser com sonda (n = 66) e 4 estudos em biópsia direta com colangioscopia (n = 128). A biópsia direta com colangioscopia foi a modalidade diagnóstica mais acurada entre as estudadas, com 96% (IC 95%, 94-97%). A escovação do ducto biliar e o método de biópsia indireta mais comum de amostragem de tecidos em pacientes com colangite esclerosante primária e foi segunda modalidade com melhor acurácia relatada na metanálise 87% [IC95% 84%–90%]. Os desfechos para a biópsia direta com colangioscopia e indireta com escovação do ducto biliar descritos foram: Medidas numéricas de performance do teste diagnóstico: sensibilidade, especificidade, acurácia, razão de verossimilhança positiva e eventos adversos.

Desfecho Sensibilidade: A sensibilidade consiste na habilidade do exame em identificar corretamente aqueles que tem a doença entre todos indivíduos doentes. É a probabilidade de um indivíduo avaliado e doente ter seu teste alterado (positivo). Um teste com alta sensibilidade deve ser usado quando a prevalência da doença é alta, mesmo que o teste tenha relativamente baixa especificidade.

A sensibilidade combinada em metanálise da colangioscopia para o diagnóstico de colangiocarcinoma em pacientes com colangite esclerosante primária foi de 65% [IC 95%, 35 - 87%; certeza da evidência muito baixa]. A sensibilidade combinada da escovação do ducto biliar foi de 52% [IC 95% 34 - 69%; certeza da evidência muito baixa].

Desfecho Especificidade: A especificidade é a probabilidade de um indivíduo avaliado e normal ter seu teste normal (negativo). Um teste com alta especificidade deve ser usado quando a prevalência da doença é relativamente baixa, mesmo que o teste tenha relativamente baixa sensibilidade.

A especificidade combinada em metanálise da colangioscopia e da escovação do ducto biliar para o diagnóstico de colangiocarcinoma foram de 97% [IC 95%, 87 - 99%] e 99% [IC 95% 93–100%], respectivamente. (certeza da evidência baixa)

Desfecho razão de verossimilhança positiva: A razão de verossimilhança positiva expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes. Quanto mais alto este número, melhor será a precisão do exame, ou seja: $RV+ > 10$ (ótimo); 5-10 (moderado); 2-5 (pequeno); 1-2 (nulo).

A razão de verossimilhança positiva da colangioscopia foi 21,4 [IC 95%, 5 – 91,40] enquanto a razão de verossimilhança positiva da escovação do ducto biliar foi de 35,8 [IC 95% 7,70 – 166,50]. (certeza da evidência muito baixa)

Desfecho razão de verossimilhança negativa: A razão de verossimilhança negativa expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em pessoas doentes quando comparado com pessoas não doentes. Quanto mais próximo de zero, melhor: $RV- < 0.1$ (ótimo); 0.1-0.2 (moderado); 0.2-0.5 (pequeno); 0.5-1.0 (nulo).

A razão de verossimilhança negativa da colangioscopia foi 0,36 [IC 95%, 0,16 – 0,81] e a da escovação do ducto biliar foi de 0,49 [IC 95% 0.34–0.71] (certeza da evidência muito baixa)

Desfecho Eventos adversos: Um estudo incluído na revisão relatou que o procedimento direto pode ocorrer eventos adversos durante o acesso ao ducto biliar, incluindo a possibilidade de colangite em aproximadamente 11% dos pacientes. Embora não relatado detalhadamente nesta revisão, é possível que haja maior incidência de eventos adversos durante a biópsia direta, uma vez que para a visualização direta na BD, pode ser necessário a passagem do instrumento pela via biliar, o que pode causar trauma nas mucosas (certeza da evidência muito baixa)

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do tipo custo-consequência que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo IV** do presente documento.

A análise escolhida pelo proponente foi do tipo custo-consequência. Esse método foi justificado pelo proponente como escolha pois o desfecho selecionado para este parecer foi a performance diagnóstica e não o resultado de custo por uma medida de desfecho da prática clínica, como anos de sobrevida, mortalidade, por exemplo. O modelo adotado foi o de árvore de decisão simples com o objetivo de comparar os custos relacionados ao exame de biópsia direta por colangioscopia com os custos da biópsia indireta por CPRE em uma perspectiva da saúde suplementar. O principal parâmetro de eficácia avaliado foi a sensibilidade de cada exame considerando-se somente os casos verdadeiramente positivos pois, segundo o proponente, a biópsia direta por colangioscopia apresenta melhores resultados no diagnóstico. Esses dados de eficácia foram retirados da literatura ^{5,6,7}. Os resultados falso-positivos não foram contemplados na análise e os casos com diagnóstico negativo não foram avaliados. O horizonte temporal de seis meses foi considerado para o diagnóstico completo do paciente.

Foram considerados apenas os custos diretos dos equipamentos e insumos utilizados nos exames. Os custos como honorários médicos, taxas e medicamentos não foram contabilizados e a justificativa fornecida pelo proponente foi a de que não há diferença significativa entre estes parâmetros para ambas as tecnologias. Os exames de imagem (ex: tomografia) não foram incluídos, com a justificativa de poderem ser realizados na investigação da suspeita de malignidade independentemente do tipo de biópsia adotada. Os custos dos materiais informados pelo proponente foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas, entretanto, não foi relatada a fonte/empresa/catálogo para a validação dos custos.

O proponente apresentou uma análise de custo-consequência (ACC), sendo uma análise na qual os custos e efeitos são calculados, mas não são agregados em uma razão incremental de custo efetividade (RCEI).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de R\$ 6.981 conforme **Tabela 1**. Não foi calculado a razão de custo incremental, em virtude de a análise apresentada pelo proponente ser do tipo custo-consequência.

Tabela 1. O custo incremental do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade	Custo total exame	Custo por caso diagnosticado	Custo incremental
Custo por caso diagnosticado - biópsias diretas por colangioscopia	0,69	R\$ 16.600	R\$ 11.454	R\$ 6.981
Custo por caso diagnosticado - biópsia indireta por CPRE	0,481	R\$ 9.300	R\$ 4.473	

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo V** do presente documento.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 240.601 e em cinco anos de R\$ 6.775.128 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol).

A análise apresentada considerou a biópsia direta por colangioscopia comparada a biópsia indireta realizada por exame de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) (procedimento disponível no rol) em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade. Foram apresentados um cenário alternativo (assumiu-se uma transição gradual do mercado para o uso da biópsia direta).

Para compor a população o proponente utilizou dados de beneficiários de planos de saúde entre 2011 a 2018 disponíveis no site da ANS⁸ e para a estimativa de 2019 a 2023 o proponente realizou uma projeção com base logarítmica $((493139,61 * (\ln(9))) + 47498945,66)$ pelo fato desta função apresentar a característica de ser limitada, impedindo que a evolução do número de beneficiários cresça infinitamente ao longo do tempo e o número total de biópsias por ano e o número total de biópsias

por ano. Os dados em relação a biópsia foram retirados da literatura⁹ e o seguinte raciocínio foi utilizado pelo proponente: números de casos suspeitos de malignidade (retirados da literatura) /horizonte do estudo (6 anos) para a obtenção da estimativa de casos de malignidade/ano. Por fim, foi realizada a proporção de casos suspeitos de malignidade em exames de biópsia (0,0068%) na população do âmbito suplementar pela multiplicação dos casos de malignidade/ano pela média da população do estudo (população sueca entre 2007 e 2012). A justificativa do proponente para o uso de dados internacionais foi que não há informações nacionais (DATASUS, Estimativa INCA, ANS entre outros) disponíveis, uma vez que as biópsias de vias biliares não são realizadas como um exame de screening para o diagnóstico de câncer, e não é indicado o uso de dados de prevalência e incidência da patologia na população em geral (dados retirados do documento do proponente). Os dados populacionais fornecidos pelo proponente no formSus não conferem com o calculado no documento de impacto orçamentário (9744921_558454).

A participação do mercado foi realizada em dois cenários: i) cenário conservador (1%-10%) e um cenário moderado (0,5%-2,5%) em um horizonte temporal de cinco anos, entretanto, não foi indicado a premissa do raciocínio ou fonte para essas variações.

Os custos envolvem análises que englobam tratamento apenas os custos diretos dos equipamentos e insumos utilizados nos exames. Os custos como honorários médicos, taxas e medicamentos não foram contabilizados e a justificativa fornecida pelo proponente foi a de que não há diferença significativa entre estes parâmetros para ambas as tecnologias. Os custos dos materiais foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas (**Tabela 2**), porém não foi apresentado nenhuma fonte/catálogo com preços para validação.

A análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente foi reproduzida na planilha padrão da ANS utilizando as informações da população e custos informados pelo proponente, com o cenário conservador de Market share (1%-10%) (**Tabela 3 e Tabela 4**). Um cenário mais otimista (10%-50%), considerando o benefício da tecnologia para a capacidade de visualizações das lesões diretas, foi considerado e realizado nesta análise crítica (**Tabela 5 e Tabela 6**). O impacto orçamentário incremental em um ano foi de R\$ R\$ 2.401.034,13 e em cinco anos de R\$ 36.737.725,68 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol) com uma participação de mercado variando de 10%-50%.

Tabela 2. Parâmetros de custo e fontes de dados

Custo	Valor	Referência
Biópsia direta	R\$ 16.600	Documento proponente * (9744921_558454)
Biópsia indireta	R\$ 9.300	

* Os custos dos materiais foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas (informações oriundas do proponente)

Tabela 3. Impacto orçamentário total (Market share variando 1%-10%, conforme informado pelo proponente)

Período	Cenário de Atual	Cenário planejado
2019	30.588.517,02	30.828.620,44
2020	30.831.211,91	31.557.237,22
2021	31.062.660,19	32.525.611,28
2022	31.282.642,43	33.247.057,82
2023	31.491.813,78	33.963.751,86
Total	155.256.845,33	162.122.278,61

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental (Market share variando 1%-10%, conforme informado pelo proponente)

Período	Cenário Atual versus planejado
2019	R\$ 240.103,41
2020	R\$ 726.025,31
2021	R\$ 1.462.951,09
2022	R\$ 1.964.415,40
2023	R\$ 2.471.938,07
Total	R\$ 6.865.433,29

Tabela 5. Impacto orçamentário total (Market share variando 10%-50%, análise crítica)

Período	Cenário de Atual	Cenário planejado
2019	R\$ 30.588.517,02	R\$ 32.989.551,16
2020	R\$ 30.831.211,91	R\$ 35.671.380,66
2021	R\$ 31.062.660,19	R\$ 38.377.415,65
2022	R\$ 31.282.642,43	R\$ 41.104.719,40
2023	R\$ 31.491.813,78	R\$ 43.851.504,14
Total	R\$ 155.256.845,33	R\$ 191.994.571,01

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental (Market share variando 10%-50%, análise crítica)

Período	Cenário Atual versus planejado
2019	R\$ 2.401.034,13
2020	R\$ 4.840.168,75
2021	R\$ 7.314.755,46
2022	R\$ 9.822.076,98
2023	R\$ 12.359.690,36
Total	R\$ 36.737.725,68

O proponente também apresentou o custo por cada caso diagnosticado como verdadeiro positivo com as tecnologias de biópsia direta e indireta comparando quantos exames são necessários com cada tecnologia para se chegar ao diagnóstico de um verdadeiro positivo. Os custos são apresentados na figura 2 e 3. Essa análise apresentada pelo proponente demonstrou que o custo para cada caso de câncer maligno diagnosticado pela biópsia direta via colangioscopia é mais baixo do que a biópsia indireta via CPRE (R\$ 9.241 à R\$ 12.818 versus R\$ 18.450 à R\$ 23.019).

Figura 2. Custos por malignidade diagnosticada pela biópsia direta

Biópsia Direta - colangioscopia	Qtde. Média de casos	Qtde. Mínima de casos	Qtde. Máxima de casos
Nº de casos verdadeiramente positivos	638	527	731
Custo por malignidade diagnosticada (projeção conservadora)	R\$ 10.588	R\$ 12.818	R\$ 9.241
Custo por malignidade diagnosticada (projeção moderada)	R\$ 2.836	R\$ 3.433	R\$ 2.475

Figura 3. Custos por malignidade diagnosticada pela biópsia indireta

Biópsia Indireta - CPRE	Qtde. Médio de casos	Qtde. Mínimo de casos	Qtde. Máximo de casos
Nº de casos verdadeiramente positivos	7497	6671	8323
Custo por malignidade diagnosticada (R\$)	R\$ 20.483	R\$ 23.019	R\$ 18.450

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O National *Institute for Health and Care Excellence* (NICE) elaborou um Medtech Innovation Briefing (MIB) em 2015 para o sistema de visualização direta SpyGlass, sistema de visualização e intervenção usado para o diagnóstico e tratamento terapêutico de estenoses indeterminadas e grandes pedras do sistema biliar quando a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada padrão (CPRE) é malsucedida ou considerada inadequada, para procedimentos diagnósticos e terapêuticos durante a endoscopia do sistema biliar. O objetivo do MIB é fornecer informações objetivas sobre dispositivos e tecnologias de diagnóstico para ajudar na tomada de decisões locais por médicos, gerentes e profissionais de compras. A evidência considerada neste briefing variou de estudos de coorte realizados em centros de pesquisas pequenos e de médio porte. Todos os estudos incluídos foram observacionais sem um grupo controle, limitando conclusões efetivas a respeito da sua eficácia.

<https://www.nice.org.uk/advice/mib21/chapter/Evidence-review>

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).

O CADTH apresentou em 2016 um relatório de monitoramento do horizonte tecnológico com o objetivo de identificar tecnologias promissoras ainda não amplamente utilizadas ou disponíveis. O relatório cita basicamente as mesmas informações descritas no documento do NICE de 2015, não apresentando novos dados.

<https://www.cadth.ca/dv/horizon-scan-roundup-2015>

5.7. Implementação

O procedimento deve ser realizado em estabelecimentos habilitados para fazer exames de endoscopia (estabelecimento assistencial de saúde que possua atualmente o serviço de endoscopia digestiva está apto a realizar o exame), com profissionais endoscopistas habilitados. Essa habilitação pode ser conseguida através da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) em convênio com a Associação Médica Brasileira (AMB) que promove o curso para obtenção do Título de Especialista em Endoscopia (TEE) regularmente desde 1983.

Para a realização da colangioscopia direta são necessários os seguintes equipamentos: sistema de endoscopia (REG. ANVISA: 10341350849), Pinça de Biópsia (REG. ANVISA: 10341350756) e Fio Guia (REG. ANVISA: 10341350464 ou 10341350711). Os equipamentos de apoio necessários são os mesmos de um serviço de endoscopia digestiva convencional.

5.8. Considerações finais

Uma única revisão sistemática, incluída nesta análise avaliou a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa e eventos adversos da biópsia direta comparada com a biópsia indireta. Os resultados indicam que há muito baixa e baixa certeza e que a biópsia direta (BD) é superior a biópsia indireta (BI). O procedimento direto foi associado a eventos adversos, como a possibilidade de colangite em aproximadamente 11% dos pacientes. Não foram encontrados estudos que analisassem desfechos clínicos como tempo de sobrevida, por exemplo.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de R\$ 6.981 e um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 240.601 e em cinco anos de R\$ 6.775.128 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol) com uma participação de mercado variando de 1%-10%. Um cenário mais otimista (10%-50%), considerando o benefício da capacidade de visualizações das lesões diretas foi considerada e realizada

nesta análise crítica. O impacto orçamentário incremental em um ano foi de R\$ 2.401.034 e em cinco anos de R\$ 36.737.725 com a inclusão da biópsia direta em pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade quando comparado com a biópsia indireta (procedimento disponível no rol).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) em PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE para tratamento é baseada em uma revisão sistemática com nível de evidência baixo a muito baixo.

6. REFERÊNCIAS

1. ASGE. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE):
Cholangiopancreatography 2016 [Available from:
https://www.asge.org/docs/defaultsource/education/Technology_Reviews/cholangiopancreatography.pdf?sfvrsn=6.
2. Tringali A, Lemmers A, Meves V, Terheggen G, Pohl J, Manfredi G, et al. Intraductal biliary pancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy*. 2015;47(8):739-53.
3. INCA, 2018.
4. INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer. 2018. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml;jsessionid=3A70C6ECCD3151773E5EF02EE03BE73E#panelResultado>
5. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):168-76.
6. Lubbe J, Arnelo U, Lundell L, Swahn F, Tornqvist B, Jonas E, et al. ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice. *Endoscopy*. 2015;47(9):802-7.
7. Sun X, Zhou Z, Tian J, Wang Z, Huang Q, Fan K, et al. Is single-operator peroral cholangioscopy a useful tool for the diagnosis of indeterminate biliary lesion? A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):79-87.
8. ANS. Dados gerais: beneficiários de planos de saúde no Brasil (2008 -2018) 2018 [Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
9. Lübke, J., Arnelo, U., Lundell, L., Swahn, F., Törnqvist, B., Jonas, E., ... & Enochsson, L. (2015). ERCP-guided cholangioscopy using a single-use system: nationwide register-based study of its use in clinical practice. *Endoscopy*, 47(09), 802-807.
10. NJEI, B.; MCCARTY, T.R.; VARADARAJULU, S.; NAVANEETHAN, U. Systematic review with meta-analysis: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-based modalities for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol* 2016;44(11-12):1139-51.
11. NAVANEETHAN, U; HASAN, M. K; LOURDUSAMY, V; NJEI, B.; VARADARAJULU, S.; HAWES, R. H. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(4):608-14.e2.
12. SUN, X.; ZHOU, Z.; TIAN, J.; WANG, Z.; HUANG, Q.; FAN, K. et al. Is single-operator peroral cholangioscopy a useful tool for the diagnosis of indeterminate biliary lesion? A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(1):79-87.
13. KURIHARA, T.; YASUDA, I.; ISAYAMA, H.; TSUYUGUCHI, T.; YAMAGUCHI, T.; KAWABE, K. et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography in biliopancreatic diseases: Prospective multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1891-901.
14. SHAH, R. J.; RAIJMAN, I.; BRAUER, B.; GUMUSTOP, B.; PLESKOW, D. K.; Performance of a fully disposable, digital, single-operator cholangiopancreatography. *Endoscopy*. 2017;49(7):651-8.
15. TUROWISKI, F.; HUGLE, U.; DORMAN, A.; BETCHLER, M. JAKOBS, R. GOTTSCHALK, U. et al. Diagnostic and therapeutic single-operator cholangiopancreatography with

- SpyGlassDS:results of a multicenter retrospective cohort study. Surg Endosc. 2018;32(9):3981-8.
16. OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Systematic reviews, v. 5, n. 1, p. 210, 2016. ISSN 2046-4053.

Anexo I: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) para PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			-
Autores	2	Identifica os autores.		x			2
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			3
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				4-5
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				4-5
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				6

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				10
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				11
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		11
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				11
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				11
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				11
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				12-13
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				12-13
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				12-13
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				12-13
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				19 e 24

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				43-57
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.		x			43-57
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				26
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				15-24
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).				x	-
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				24-25, 27-29 e 39-40
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				27-29 e 39-40
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				27-29 e 39-40
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.			x		25, 29-40
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.			x		39-40

Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				41-42

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
7.2	Parcial	O proponente limitou a busca com filtro para estudos de acurácia diagnóstica. A utilização do filtro pode limitar o rastreamento de estudos de efetividade.
9.1	Nao	O proponente excluiu estudos com menos de 70 participantes, o que levou a análise incompleta dos resultados.
13	Parcial	Embora o proponente mencione o nível de evidência dos estudos incluídos e grau de recomendação, ele não faz recomendações explícitas para ações futuras.
14	Parcial	Embora o proponente mencione o nível de evidência dos estudos incluídos e grau de recomendação, ele não faz recomendações explícitas para ações futuras e, portanto, nao indica o contexto aos quais os resultados sao aplicáveis.

ANEXO II – Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed

#1 "Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde"[Mesh] OR Cholangiopancreatograph* OR ERCP
OR cholangioscop* OR (endoscopic cholangiograph*)

#2 single-operator OR (direct visualization) OR spyglass OR spybite

#3 #1 AND #2 Total: 338

EMBASE

#1 'endoscopic retrograde cholangiopancreatography'/exp OR cholangiopancreatograph* OR
e.r.c.p. OR 'endoscopic cholangiograph*' OR 'endoscopic retrograde cholangiograph*' OR ERCP
OR pancreaticholangiograph* OR pancreatocholangiograph* OR cholangioscop*

#2 single-operator OR 'direct visualization' OR spyglass OR spybite

#3 #1 AND #2

#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

#5 #4 NOT [5-5-2019]/sd Total: 571

COCHRANE

#1 MeSH descriptor: [Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde] explode all trees

#2 Cholangiopancreatograph* OR ERCP OR cholangioscop* OR (endoscopic cholangiograph*)

#3 #1 OR #2

#4 single-operator OR (direct visualization) OR spyglass OR spybite

#5 #3 AND #4 Total: 50

LILACS

#1 MH:"Cholangiopancreatography, Endoscopic Retrograde" OR Colangiopancreatografia* OR

PCER OR cholangioscop* OR colangioscopia OR (endoscopic cholangiograph*) OR (colangiografia endoscópica)

#2 single-operator OR (direct visualization) OR spyglass OR spybite

Total: 9

Epistemonikos

cholangioscop* AND single-operator 4

Cholangiopancreatograph* AND single-operator 4

Total: 8

Clinicaltrials.gov

(Cholangiopancreatograph* OR ERCP OR cholangioscop* OR "endoscopic cholangiograph*") AND (single-operator OR "direct visualization" OR spyglass OR spybite)

Total: 28

ANEXO III – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Njei et al. ¹⁰ University of Central Florida College of Medicine, Florida Hospital, Orlando, FL, USA Revisão Sistemática de estudos de acurácia diagnóstica com 21 estudos.	Pacientes com colangite esclerosante primária.	Colangioscopia com BD X Escovagem de ducto biliar para citologia (BI)	Sensibilidade	BD: 65% [IC 95% 35 - 87%] BI: 52% [IC 95% 34 - 69%]	Muito baixa (Imprecisão, Evidência Indireta e limitação metodológica)
			Especificidade	BD: 97% [IC95% 87 - 99%] BI: 99% [IC 95% 93–100%]	Baixa (Evidência Indireta e limitação metodológica)
			Razão de verossimilhança positiva	BD: 21,4 [IC 95% 5 - 91,4] BI: 35,8 [IC 95% 7,70 – 166,50]	Muito baixa (Imprecisão, Evidência Indireta e limitação metodológica)
			Razão de verossimilhança negativa	BD: 0,36 [IC 95% 0,16 – 0,81] BI: 0,49 [IC 95% 0.34–0.71]	Muito baixa (Imprecisão, Evidência Indireta e limitação metodológica)

			Eventos adversos.	Para a visualização direta na BD, pode ser necessário a passagem do instrumento pela via biliar, o que pode causar trauma nas mucosas. Um estudo incluído na revisão relatou que o procedimento direto pode ocorrer eventos adversos durante o acesso ao ducto biliar, incluindo a possibilidade de colangite em aproximadamente 11% dos pacientes.	Muito baixa (Imprecisão, Evidência Indireta e limitação metodológica)
--	--	--	-------------------	---	--

Limitações: Dois dos quatro estudos que avaliaram a biopsia direta incluídos na revisão apresentaram alto risco de viés para um ou mais critérios.

BD: Biopsia Direta; BI: Biopsia Indireta

Avaliação do risco de viés do estudo Njei et al. ¹⁰ pela ferramenta AMSTAR

- Pergunta da revisão e critérios de inclusão incluem os componentes PICO: SIM
- Protocolo reportado e justificativa de possíveis desvios: NÃO
- Explicação da Seleção do desenho: SIM
- Busca adequada: SIM
- Seleção de estudos em duplicata: SIM
- Extração de dados em duplicata: SIM

- Lista de estudos excluídos: NÃO
- Descrição adequada dos estudos: PARCIALMENTE
- Avaliação do risco de viés: SIM
- Informação de financiamento dos estudos: NÃO
- Combinação estatística adequada para a metanálise: SIM
- Avaliação do impacto do risco de viés: SIM
- Discussão do impacto do viés nos resultados: SIM
- Discussão da heterogeneidade: SIM
- Impacto do viés na publicação: SIM
- Conflito de Interesses: SIM

Anexo IV : Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) para PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.			x		30
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			-
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			-
Antecedentes objetivos e	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			-

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				31
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				31
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			x		31
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			x		31
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.				x	-
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				31
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				33

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			x		36,37
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			x		37
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			-
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		39,40
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				41,42

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.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	O proponente fez um único documento e o item 6 deste documento contempla a análise econômica como baseada em análises do tipo custo consequência, ou seja, não é apresentado um título como um documento único apenas de avaliação econômica.
2	Não	O proponente não apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.
3	Não	O proponente não fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.
4	Não	O proponente não fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e não apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.
6	Não	O proponente não indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.
8	Parcial	O proponente não justifica a escolha do comparador na análise econômica, mas no parecer técnico é justificado como sendo o padrão outro.
9	Parcial	O proponente não justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.

17	Não	O proponente não descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.
18	Parcial	O proponente fornece uma tabela que aponta os valores dos insumos, entretanto os valores são provenientes de empresas fornecedoras da tecnologia, com base em informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas e não faz referências a essas empresas ou onde poderemos validar esses valores.
19	Parcial	O proponente apresentou uma análise de custo-consequência (ACC), sendo uma análise na qual os custos e efeitos são calculados, mas não são agregados em uma razão incremental de custo efetividade (RCEI). Sendo assim, foi apresentado o custo incremental e não a razão incremental de custo efetividade.
20	Não	O proponente não descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.
21	Parcial	O proponente apresenta o item considerações finais, porém não discute as limitações dos achados.
22	Não	O proponente não relata ter ou não conflito de interesse.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo V: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: BIÓPSIA DIRETA REALIZADA POR EXAME DE COLANGIOSCOPIA (CPRE COM VISUALIZAÇÃO DIRETA) para PACIENTES COM LESÕES OU ESTENOSES EM VIAS BILIARES SUSPEITAS DE MALIGNIDADE

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			x		30
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				30
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				31
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				31
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				31
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				35

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				33
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.				x	-
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				35
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.			x		34
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.			x		34
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		35
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		35

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	-
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			x		37
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				38
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				38
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		39,40
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				41-42

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"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	O proponente não descreve, mas menciona a doença no objetivo.
12	Parcial	O proponente não justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada, entretanto, é um procedimento utilizado para a realização de biopsias em uma população específica (pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade)
13	Parcial	O proponente define os critérios diagnósticos no parecer técnico. O procedimento utilizado para a realização de biopsias em uma população específica (pacientes com lesões ou estenoses em vias biliares suspeitas de malignidade)
14	Parcial	Os custos dos materiais foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas, entretanto, não foi apresentado nenhuma fonte, catálogo de preços para a validação dos processos utilizados.
15	Parcial	Os custos dos materiais foram obtidos junto a empresa fornecedora da tecnologia, com base nas informações da ampla rede privada onde as biópsias já são realizadas, entretanto, não foi apresentado nenhuma fonte, catálogo de preços para a validação dos processos utilizados.
19	Parcial	O proponente descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário, mas não a justificativa.
22	Parcial	O proponente as considerações finais, mas não apresenta as limitações da análise.
23	Não	O proponente declara ou não declara conflitos de interesse.

(inserir outras linhas se necessário)

