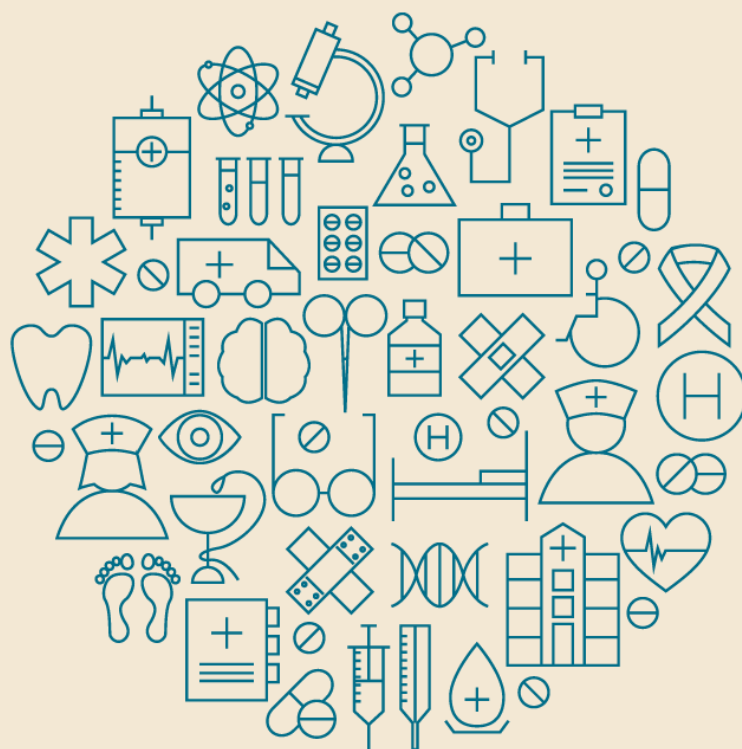


Fotovaporização Seletiva a Laser para o Tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata



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

<p>Fotovaporização Seletiva a Laser para o Tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata</p>

Elaborado por:

PEB/COPPE/UFRJ

NECTES/FACULDADE DE FARMÁCIA/UFRJ

Rio de Janeiro - RJ

Abril/2020

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	12
4.1. Descrição	12
4.2. Ficha técnica	14
5. Análise da evidência.....	17
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	17
5.2. Avaliação crítica da demanda	19
5.3. Resultados dos estudos incluídos	26
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	37
5.5. Análise de Impacto Orçamentário (AIO).....	39
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	42
5.7. Implementação	44
5.8. Considerações finais.....	44
6. Referências	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine para os estudos selecionados pelo proponente.....	18
Figura 2 – Fluxograma da seleção das evidências.....	23
Figura 3 – Impacto orçamentário incremental em função da variação da diferença entre a duração da internação de pacientes submetidos à fotovaporização com GL XPS 180W e RTUP.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Identificação da proposta de atualização do rol analisada(s) no presente documento.....	5
Quadro 2 – Pergunta estruturada para pelo proponente (PICOS).....	17
Quadro 3 – Estratégia de busca nas bases de dados pesquisadas pelo parecerista.....	20
Quadro 4 – Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....	22
Quadro 5 – Avaliação da Qualidade dos estudos com a ferramenta ROBINS-I.....	25
Quadro 6 – Avaliação da Qualidade dos estudos com a ferramenta RoB.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos desfechos igualmente medidos entre os três ou pelo menos dois estudos analisados.....	32
Tabela 2 – Benefício líquido por paciente tratado com fotovaporização com GreenLight XPS 180W do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.....	37
Tabela 3 – Parâmetros de custo e fontes de dados.....	41
Tabela 4 – Impacto orçamentário total.....	41
Tabela 5 – Impacto orçamentário incremental.....	41

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020).

ANEXO 2 – Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

ANEXO 3 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

ANEXO 4 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

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 Fotovaporização Seletiva a Laser para o tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata, visando avaliar sua incorporação no Rol.

Quadro 1 – Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.99Fozc5dB7kCM	9733747	Boston Scientific do Brasil LTDA

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Fotovaporização Seletiva a Laser GreenLight XPS 180W (GL XPS 180W).

Indicação: Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP) em pacientes em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária com risco elevado para sangramento com indicação cirúrgica.

Introdução: A hiperplasia benigna da próstata é definida pelo aumento da próstata, um acometimento que ocorre naturalmente com o avanço da idade, que afeta mais da metade dos homens com idade superior a 50 anos. A doença tem impacto sobre a qualidade de vida do paciente e pode acarretar a necessidade de algumas intervenções terapêuticas para o alívio dos sintomas do sistema urinário inferior como, por exemplo, problemas no armazenamento urinário e na micção. Tradicionalmente, o padrão-ouro para o tratamento da HBP é a ressecção transuretral da próstata (RTUP) que é a tecnologia disponível no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar para esta indicação, registrada sob o código TUSS 31201130, cuja descrição é “ressecção endoscópica da próstata”.

Pergunta: O uso da fotovaporização seletiva a laser da próstata usando o equipamento GreenLight XPS 180W (GL XPS 180W) é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de hiperplasia prostática benigna em pacientes que possuem maior risco de sangramento devido ao uso de terapias anticoagulantes e/ou antiplaquetárias quando comparado a ressecção transuretral de próstata?

Evidências científicas: Considerando-se que a pergunta de pesquisa para a indicação solicitada é específica para pacientes usuários de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária, não foram encontradas evidências para essa população em que RTUP e GL XPS 180W fossem comparadas. Foram identificados estudos comparativos em que a população estudada incluiu uma proporção de pacientes usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários que variou, aproximadamente, entre 20 a 37%, porém estes não apresentaram análise específica para este subgrupo. Desta forma, a análise de evidências apresentada neste parecer refere-se à população total com hiperplasia prostática benigna com indicação cirúrgica. Para esta população total, independentemente do risco de sangramento, os resultados dos desfechos clínicos analisados sugerem que a fotovaporização seletiva a laser com GL XPS 180W e a RTUP não apresentam diferenças estatisticamente significativas que resultem em maior ou menor benefício de uma tecnologia em relação à outra, de forma que podem ser consideradas clinicamente equivalentes em termos de eficácia e incidência de eventos adversos. Por outro lado, foram identificadas diferenças estatisticamente significativas para alguns desfechos cirúrgicos, a

exemplo do tempo de internação, que tende a ser menor na fotovaporização seletiva a laser, apesar da grande dispersão dos valores observados. Ressalta-se, novamente, que estes resultados se referem a uma população que incluiu tanto pacientes de baixo quanto de alto risco, pois não foram identificados estudos com análises específicas para a população de interesse da presente demanda que são pacientes de alto risco usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários.

Avaliação econômica: Foi apresentada uma análise de minimização de custos que resultou em um benefício líquido de R\$ 5.290,15 por paciente submetido à fotovaporização seletiva da próstata com GL XPS 180W em comparação à RTUP. A opção por este tipo de análise econômica apresenta limitações já que não há evidência robusta que suporte a tese de que a tecnologia e seu comparador são equivalentes em termos de eficácia para pacientes de alto risco em uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. O parâmetro que determinou o benefício líquido encontrado foi o tempo de internação, o qual foi obtido a partir de estudos observacionais não comparativos de nível de evidência baixo. Desta forma, os resultados da análise econômica obtidos para este subgrupo de pacientes estão sujeitos à grande incerteza, o que impede a obtenção de estimativas confiáveis sobre a consequência econômica da adoção da tecnologia.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente contém imprecisões que foram corrigidas em um novo cálculo de AIO. Foi necessário rever os parâmetros adotados pelo proponente tanto para a estimativa da população elegível quanto dos custos dos procedimentos. O novo cálculo de AIO concluiu que a adoção da fotovaporização seletiva de próstata com GL XPS 180W resultaria em um custo adicional de R\$ 194.821,65 no primeiro ano, chegando a R\$ 519.524,41 no quinto ano. Verificou-se que a duração da internação é o parâmetro determinante do custo das alternativas e, conseqüentemente, do impacto orçamentário. No entanto, não existem evidências robustas sobre a duração da internação de pacientes de alto risco submetidos aos procedimentos de fotovaporização seletiva com GL XPS 180W em comparação à RTUP. Existe grande incerteza acerca deste parâmetro o que impossibilita a obtenção de estimativa confiável para o impacto orçamentário incremental resultante da adoção desta tecnologia.

Experiência internacional: A agência *The National Institute for Health and Care Excellence* – NICE , publicou em 2016 um *guideline* recomendando a adoção da fotovaporização seletiva a laser em pacientes com HPB sem risco aumentado, uma vez que há evidências de que esta é tão efetiva nesses pacientes quanto a RTUP. Entretanto, para pacientes com alto risco, o NICE concluiu que a evidência disponível é insuficiente ou não há evidências de alta qualidade que apoiem sua adoção. Assim, de acordo com a agência, a intervenção não é indicada para pacientes que tem risco aumentado de

sangramento ou possuem próstatas maiores que 100 mL ou que apresentem retenção urinária grave. O *guideline* do NICE encontra-se em atualização pela agência no momento. Por outro lado, na revisão rápida publicada pela agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH, em 2019, a fotovaporização seletiva a laser não foi avaliada, sendo recomendada a aquablação, a embolização arterial prostática, o *lift* uretral prostático e a RTUP como alternativas dependendo do volume da próstata para pacientes sem risco aumentado por outras comorbidades.

Considerações Finais: A tecnologia demandada é clinicamente equivalente à tecnologia presente atualmente no Rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS para tratamento de pacientes com HBP sem risco aumentado pela presença de comorbidades. No entanto, não foram encontrados estudos comparativos com resultados específicos para a população alvo da presente demanda, ou seja, pacientes de alto risco de sangramentos por uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. Portanto, não é possível afirmar se existe ou não semelhança nos resultados de eficácia para esta população em especial. A análise econômica apresentada pelo proponente apresenta falhas metodológicas que comprometem a confiabilidade dos resultados obtidos. Além disso, a nova análise de impacto orçamentário elaborada neste parecer sugere um aumento nos custos com a adoção da nova tecnologia. Desta forma, considerando-se a insuficiência de evidências sobre a eficácia e custo-efetividade da fotovaporização de próstata com GL XPS 180W para pacientes com risco aumentado de sangramentos, não é possível uma previsão confiável quanto as vantagens e o impacto econômico da inclusão desta tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é definida pelo aumento da próstata causado pela formação de grandes nódulos prostáticos discretos. Esse acometimento ocorre naturalmente com o avanço da idade, podendo afetar mais da metade dos homens com idade superior a 50 anos (Ministério da Saúde, 2018; McVary *et al.*, 2019).

A prevalência da doença está diretamente relacionada à idade, aumentando de 8% em homens com idade entre 31 e 40 anos para 50% em homens com idade entre 51 e 60 anos e mais de 80% em homens com mais de 80 anos (McVary *et al.*, 2019). Em 2018 no Brasil, foram atendidos pelo sistema suplementar de saúde cerca de 8.204 pacientes com HBP (CID-10: N40), sendo 2,6% na faixa de 40-49 anos; 17,2% na faixa de 50-59 anos; 36,3% na faixa de 60-69 anos; 28,6% na faixa de 70-79 anos e 10,5% na faixa acima de 80 anos (D-TISS, 2018).

A HBP está associada a sintomas do sistema urinário inferior (STUI) relacionados à bexiga e à uretra. Estes podem ser causados por outras condições de saúde, mas são frequentemente atribuídos à HBP e incluem:

- sintomas de armazenamento urinário relacionados à frequência, urgência e noctúria;
- sintomas de micção urinária como esforço excessivo, intermitência urinária, disúria e hesitação;
- sintomas pós-miccionais como sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, drenagem urinário pós-vazio, entre outros.

A HBP afeta a qualidade de vida do paciente e tem como consequência a necessidade de algumas intervenções terapêuticas para dos STUI decorrentes da doença (McVary *et al.*, 2019).

3.2. Tratamento recomendado

O principal objetivo do tratamento é o alívio de sintomas do sistema urinário inferior que resultam da obstrução do canal prostático. Entretanto, intervenções recentes têm almejado a alteração da

progressão da doença e prevenção de suas complicações, como por exemplo, a retenção urinária aguda. Nesse sentido, uma variedade de medicamentos de diferentes classes farmacológicas tem sido empregada, incluindo agonistas beta adrenérgicos, antagonistas alfa adrenérgicos, inibidores da 5-alfa redutase, anticolinérgicos, análogos da vasopressina e inibidores da fosfodiesterase-5 que podem ser utilizados em terapia isolada ou em combinação (Foster *et al.*, 2018). Entretanto, existem cenários em que um manejo conservador com a utilização de medicamentos ou mudança no estilo de vida são insuficientes e há progressão do STUI, como, por exemplo, ocorrência de retenção urinária recorrente, incontinência por transbordamento, infecções recorrentes do trato urinário, cálculos na bexiga, hematúria recorrente e dilatação do trato urinário superior (Reiken *et al.*, 2018). Para estes pacientes são indicadas intervenções cirúrgicas invasivas ou minimamente invasivas (Foster *et al.*, 2018).

O tratamento cirúrgico indicado para o alívio dos sintomas da HBP envolve a remoção do tecido adenomatoso presente, geralmente pela via transuretral com a ressecção transuretral da próstata (RTUP) ou pela prostatectomia aberta dependendo do tamanho da próstata e das condições do paciente (Foster *et al.*, 2018). A RTUP é considerada o padrão-ouro para o tratamento cirúrgico de pacientes com HBP e consiste na remoção e cauterização da porção adenomatosa obstrutiva da próstata por meio da uretra. A RTUP pode apresentar complicações relacionadas ao procedimento anestésico, ao procedimento cirúrgico como perfuração da bexiga, bacteremia e sangramento excessivo, assim como outras complicações relacionadas às comorbidades do paciente (Mebust *et al.*, 1998; Araujo *et al.*, 2005).

Além da RTUP, outras técnicas estão disponíveis, como a Enucleação da Próstata com Holmium Laser (HoLEP) ou Thulium laser (ThuLEP), Ablação Transuretral por Agulha (TUNA), Termoterapia Transuretral com Microondas (TUMT) e Fotovaporização Seletiva da Próstata com Laser (Reiken *et al.*, 2018, Foster *et al.*, 2018). A escolha do procedimento a ser adotado deve se basear no tamanho da próstata, no risco de sangramento do paciente e na atitude do paciente em relação a possíveis complicações sexuais (Cunningham *et al.*, 2019).

Não existem até o presente momento Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), publicadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, para o tratamento da HPB (CONITEC, 2020). Algumas recomendações de tratamento foram publicadas por associações médicas brasileiras e internacionais, assim como agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde internacionais. De forma geral, entre essas diferentes organizações, o tratamento preconizado para HBP é a RTUP. A seguir, são apresentadas algumas destas recomendações.

Associação Médica Brasileira – AMB e Sociedade Brasileira de Urologia – SBU

A Associação Médica Brasileira juntamente com a Sociedade Brasileira de Urologia publicou uma diretriz baseada na metodologia de revisão sistemática com recomendações sobre as opções terapêuticas minimamente invasivas disponíveis (NUNES *et al.*, 2018). Para os pacientes idosos que possuam comorbidades e risco elevado em procedimentos anestésicos, o procedimento Termoterapia Transuretral com Microondas (TUMT) pode ser recomendado em ambiente ambulatorial para a diminuição da morbidade. Entretanto, esta tecnologia resulta em uma melhora menor no fluxo urinário e maior no número de episódios de reintervenção quando comparado à RTUP. A Ablação Transuretral Prostática com Agulha, também conhecida pela sigla TUNA, não é adequada para próstatas maiores que 75 mL ou obstrução isolada do colo vesical. Seu uso diminui a morbidade, mas tem menor eficácia e maior número de episódios de reintervenção em relação à RTUP. Em pacientes temporariamente não elegíveis para cirurgia ou após um tratamento minimamente invasivo, os *stents* temporários podem fornecer alívio no curto prazo diminuindo os STUI (NUNES *et al.*, 2018).

Associação de Urologia Americana – AUA

A diretriz da Associação de Urologia Americana concentra-se, principalmente, no tratamento dos STUI atribuídos a HBP por meio dos procedimentos cirúrgicos comuns e terapias menos invasivas. As intervenções são comparadas com a RTUP que é o padrão-ouro para o tratamento da HPB no Brasil e internacionalmente (Foster *et al.*, 2018). De acordo com a AUA, os médicos devem avaliar o histórico dos sintomas do paciente, avaliar o tamanho da próstata e realizar exames de fluxo urinário antes da realização da cirurgia. A cirurgia é recomendada para os pacientes que apresentam insuficiência renal secundária HBP, retenção urinária refrataria secundária ao HBP, infecções recorrentes do trato urinário, cálculos da bexiga recorrentes ou hematúria macroscópica e ou com LUTS atribuído a HBP.

A escolha do tipo de intervenção cirúrgica irá depender das características dos pacientes e da experiência do médico com a técnica, podendo ser a ressecção transuretral prostática, a prostatectomia, a incisão transuretral da próstata no caso de próstatas $\leq 30g$, a vaporização transuretral da próstata, a fotovaporização seletiva da próstata nas opções de 120W e 180W ou a enucleação a laser Holmium (HoLEP) ou Thulium (ThuLEP). Todas essas com nível de recomendação moderado e grau de evidência B. As demais opções cirúrgicas apresentam recomendação condicionada e grau de evidência C, exceto a ablação transuretral por agulha e a embolização da artéria prostática que não são recomendadas com base na opinião de especialistas (Foster *et al.*, 2018). O

painel de especialistas da AUA registrou que a Fotovaporização Seletiva da Próstata com Laser pode ser mais eficaz quando aplicada a próstatas de menor tamanho (Foster *et al.*, 2018).

A AUA adverte que como a maioria dos pacientes que necessitam de cirurgia podem ter concomitantemente outras comorbidades, como histórico de doenças arteriais e de trombose, as quais requerem terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária, o uso da RTUP ou prostatectomia pode ter complicações e em alguns casos pode não ser indicado (Foster *et al.*, 2018). Quanto a esta população específica, a AUA recomenda, com base na opinião de especialistas, a utilização da enucleação com Laser Holmium (HoLEP) ou Thulium (ThuLEP) (Foster *et al.*, 2018).

De acordo com a Resolução Normativa nº 428 (BRASIL, 2017), a Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP) e a Prostatectomia são os procedimentos existentes no Rol de Procedimentos e Eventos da ANS para tratamento da HBP. A RTUP (código 31201130, “ressecção endoscópica da próstata”) é considerada o padrão-ouro para esta indicação e, portanto, deve ser a tecnologia comparadora nas análises que pretendam avaliar a inclusão de uma nova tecnologia para a mesma indicação no rol.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A fotovaporização seletiva a laser é um procedimento minimamente invasivo que consiste em um sistema com dois equipamentos, o console GreenLight XPS que produz o laser verde visível de 532 nm e a fibra ótica MoXy que aplica o laser na próstata. O procedimento consiste na introdução de um cistoscópio por meio da uretra para a avaliação da anatomia local e determinação do grau de obstrução do colo vesical e, consequente, a introdução da fibra ótica MoXy (ANVISA, 2020a).

O console contém um mecanismo interno de refrigeração, que permite a utilização de temperaturas operacionais seguras sem que seja necessário conectar uma fonte externa de água. O console contém o recurso chamado de *FiberLife* que monitora continuamente a temperatura da ponta da fibra e interrompe temporariamente a emissão do laser quando a fibra esquenta. Na maioria dos casos, isso irá prevenir o aquecimento excessivo da fibra (ANVISA, 2020a).

A emissão da energia a laser e as mudanças no *status* do console são ativadas por um pedal codificado por cores e controlado pelo cirurgião ou por um recurso de tela sensível ao toque na tela do console.

O equipamento gera o laser verde de 532 nm que é utilizado na fotovaporização seletiva para a ressecção do tecido mole a ser removido. Assim, a luz do laser emitida é intensamente absorvida pela oxihemoglobina nos glóbulos vermelhos resultando na geração de calor que rompe as células e vaporiza com eficiência o tecido pretendido. Além disso, o calor pode coagular os vasos sanguíneos adjacentes ao tecido ressecionado, permitindo um campo cirúrgico limpo. Se ocorrer sangramento, o equipamento também tem um recurso de coagulação pulsado (ANVISA, 2020a).

A fibra GreenLight MoXy pode ser usada para fazer incisões ou excisões cirúrgicas, vaporização, ablação, hemostasia e coagulação de tecidos moles. Isso inclui todos os tecidos moles, tais como: pele, tecidos cutâneos, tecidos subcutâneos, tecidos estriados e lisos, músculos, cartilagem, meniscos, membranas mucosas, vasos e nódulos linfáticos, órgãos e glândulas. A fibra é fornecida como um produto estéril para utilização única e é compatível com o sistema GreenLight XPS de tratamento a laser (ANVISA, 2020b).

Com o passar dos anos, os modelos de equipamentos para fotovaporização GreenLight foram sendo modificados e modernizados. No início dos anos 90, a fotovaporização utilizava o laser potássio-titanilfosfato de 60W, sendo modificada em 2006 para o laser triborato de lítio 120W, conhecido como GreenLight High Performance System (HPS). O modelo de 120W teve como objetivo fornecer maior produção de energia e, assim, aumentar a vaporização do tecido prostático dentro de um curto período de tempo. Mais recentemente, foi introduzido no mercado o modelo de 180W GreenLight Xcelerated Performance System (XPS) juntamente com a fibra MoXy, uma fibra capilar de aço resfriada a líquido. Essa atualização permitiu ao modelo GreenLight XPS realizar a vaporização a uma taxa 50% mais rápida, além de aumentar a área do feixe de laser de 0,28 a 0,44 mm² sem afetar a profundidade real da vaporização (Gardic *et al.*, 2017; Pascoe *et al.*, 2017).

4.2. Ficha técnica

Sistema GreenLight de Tratamento a laser (ANVISA, 2020a; ANVISA, 2020b)

Tipo: Equipamento médico

Nome comercial: Sistema GreenLight de Tratamento a laser.

Apresentação: O sistema de tratamento a laser consiste em um console GreenLight XPS 180W registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária sob o nº 10341350907 e a fibra MoXy sob o nº 10341350905.

Detentor do registro: Boston Scientific do Brasil LTDA.

Avenida das Nações Unidas, 21476 - Edifícios P8, P9 e P10

Bairro: Vila Almeida, CEP: 04795-000, São Paulo - SP

CNPJ. 01.513.946/0001-14

Responsável Técnica: Elisangela Ione Molina - CRF-SP nº 50.435

Fabricante: Boston Scientific Corporation - Estados Unidos da América e American Medical Systems Innovation Center - Silicon Valley - Estados Unidos da América.

Indicação aprovada na Anvisa: O sistema GreenLight XPS™ de tratamento a laser foi criado para fazer incisões, excisões cirúrgicas, vaporização, ablação, hemostasia e coagulação de tecidos moles usando luz. Isso inclui todos os tecidos moles, tais como: pele, tecidos cutâneos, tecidos subcutâneos, tecidos estriados e lisos, músculos, meniscos de cartilagem, membranas mucosas, vasos e nódulos linfáticos, órgãos e glândulas. Podem ser utilizados em diferentes especialidades como neurologia, cirurgia geral, oftalmologia, ginecologia, gastroenterologia, entre outras. Na área de urologia é indicado para corte, ablação, vaporização, incisão, excisão e coagulação de tecidos moles, incluindo o tratamento de tumores vesicais, uretrais e ureterais, verruga genital, lesões da genitália externa, obstruções do colo vesical e vaporização do tecido prostático para homens com hiperplasia benigna da próstata (HBP).

Indicação proposta pelo proponente: A indicação de uso apresentada pelo proponente é a utilização da fotovaporização seletiva a laser para o tratamento da hiperplasia prostática benigna em pacientes de alto risco que fazem uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária.

Patente: A patente do sistema GreenLight XPS™ de tratamento a laser está depositada no Instituto Nacional de Propriedade Industrial sob o nº 831117516 a partir de 29/10/2014, com vigência até 29/10/2024 e anotação de transferência de titularidade decorrente de cessão em 21/08/2018 para a Boston Scientific SCIMED, INC (INPI, 2020). O referido registro apresentou código NCL(9)10 - APARELHOS MÉDICOS, A SABER, LASERS PARA USO CIRÚRGICO E MÉDICO; DISPOSITIVOS DE DISTRIBUIÇÃO DE FIBRA ÓPTICA PARA USO COM LASERS PARA USO MÉDICO E CIRÚRGICO, descrição que condiz com o equipamento em questão.

Contraindicações: O sistema GreenLight XPS é contraindicado para pacientes com quadro clínico geral que contraindique intervenção cirúrgica, nos casos em que a anestesia adequada para o procedimento é contraindicada pelo histórico do paciente; na presença de tecido calcificado (principalmente tumores); na hemostasia de vasos com cerca de mais de dois milímetros de diâmetro; nos casos em que a terapia laser não seja considerada o tratamento de escolha; em doenças com sangramento incontrolado ou coagulopatia; e nos casos de câncer de próstata, infecções agudas do trato urinário e estenose uretral grave.

Precauções: O sistema de laser é um dispositivo cirúrgico a ser usado por cirurgiões que tenham recebido treinamento em cirurgia a laser em cursos com preceptoria e sob orientação de outros cirurgiões experientes no uso de laser. Para a realização do procedimento é necessário que todos na sala de cirurgia utilizem óculos de proteção. Não é recomendado o uso de pinças para prender a fibra de laser a um pano cirúrgico, pois pode criar dobras em ângulos agudos, danificando a fibra e provocando uma condição não segura. A fibra pode se romper e liberar energia laser causando uma queimadura no revestimento de proteção. Caso não seja detectada, essa condição iniciará queima ou ignição de materiais inflamáveis. O perigo de combustão, perfuração e hemorragia induzida por laser, com risco de causar complicações graves ou fatais, devem ser explicados ao paciente antes do início do procedimento. Nos casos de perfuração e de hemorragias que possam ocorrer no local da terapia a laser durante ou após o procedimento, é recomendado que os pacientes sejam monitorados no pós-operatório com avaliação física de sintomas clínicos e a necessidade de realização de testes laboratoriais de medição de hemoglobina ou hematócrito para avaliar a gravidade deste sangramento. Assim como acontece em tratamentos que não utilizam o laser, reações adversas, como febre, calafrios, sepse, edema e hemorragia podem ocorrer após o procedimento. Em casos extremos, poderá ocorrer morte devido a complicações do processo, doenças concomitantes ou aplicação do laser. Outras precauções são ainda apresentadas na instrução de uso do equipamento.

Eventos adversos: Os potenciais eventos adversos associados ao sistema de laser GreenLight XPS são, entre outros: inchaço abdominal (gases intestinais), insuficiência renal aguda, reação alérgica, aspiração, contratura do colo vesical, espasmo vesical, sangramento, queimaduras, calafrios, retenção de coágulos, contaminação do dispositivo podendo causar lesões, doença ou a morte do paciente, trombose venosa profunda, retardamento da cicatrização, disúria, edema, embolia, epididimite, disfunção erétil, fadiga ou fraqueza, febre, excesso de fluidos/hiponatremia, sobredistensão por gases, hematospermia, hematúria, infecção, leucocitose, mau funcionamento da fibra do laser ou do console, causando lesões ou um procedimento mais longo, noctúria, bexiga hiperativa, dor, dor abdominal que não responde a anti-inflamatórios não esteroidais, dor nos braços ou pernas, cefaleia, dor nas costas/região lombar, dores no corpo, pélvica, peniana, hematoma pélvico, lesões uretrais penianas, perfuração, pneumotórax, sudorese profusa (não relacionada a febre), prostatite, embolia pulmonar, ejaculação retrógrada, sepse, estenose, danos ao tecido, necrose de tecidos, ulceração, fragmento não coletado do dispositivo, lesão do orifício ureteral, estenose uretral, urgência, polaciúria, incontinência urinária, retenção urinária e infecção do trato urinário.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da fotovaporização seletiva a laser GreenLight XPS 180W para tratamento de hiperplasia benigna da próstata (HBP), visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 2. O proponente acrescentou outro PICOS para uma população diferente daquela para a qual a indicação de uso foi proposta e, por isso, as evidências apresentadas para este segundo PICOS não foram consideradas nessa análise uma vez que não correspondem à solicitação do proponente.

Pergunta: O uso da fotovaporização seletiva da próstata usando o laser GreenLight XPS 180W é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de hiperplasia prostática benigna em pacientes que possuem maior risco médico de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes e/ou antiplaquetárias quando comparado à Ressecção Transuretral de Próstata?

Quadro 2 – Pergunta estruturada apresentada pelo proponente (PICOS)

População	Pacientes com hiperplasia prostática benigna em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária
Intervenção (tecnologia)	Fotovaporização seletiva a laser GreenLight XPS 180W
Comparação	Ressecção transuretral de próstata
Desfechos (outcomes)	Desfechos de eficácia e segurança: Medida de IPSS Qmax (taxa máxima de fluxo urinário) Eventos adversos Média de tempo da internação hospitalar Complicações pós-operatórias
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais

Com base na pergunta PICOS estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via *Pubmed* e *Centre for Reviews and Dissemination – CRD*, o proponente selecionou 10 referências, sendo duas revisões sistemáticas e oito estudos observacionais utilizando os critérios de elegibilidade descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos:
 - Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, e estudos observacionais;
 - Envolvendo pacientes em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária que utilizaram o laser GreenLight XPS 180W para o tratamento da hiperplasia prostática benigna como fotovaporização seletiva a laser;
 - Envolvendo pacientes em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária que utilizaram o atual tratamento “padrão-ouro” (Ressecção transuretral de próstata) para o tratamento de hiperplasia prostática benigna.
- Critério de exclusão de artigos:
 - Revisões narrativas, estudos de casos, estudos epidemiológicos e *post-hoc analysis*;
 - Estudos publicados como resumo ou anais de eventos científicos;
 - Estudos realizados em outros idiomas além do inglês e português.

O proponente não apresentou a avaliação de risco de viés dos estudos selecionados, mas apenas a classificação do nível de evidência conforme a Classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Classificação de Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine para os estudos selecionados pelo proponente.

Estudo	Nível de evidência	Descrito	Motivo
Zheng et al (2018) (30)	2A	Sim	Revisão sistemática de literatura contendo estudos observacionais de coorte.
Brassetti et al (2017) (31)	2A	Sim	Revisão sistemática de literatura contendo estudos observacionais de coorte.
Descazeaud, 2010 (32)	2B	Sim	Estudo de coorte
Ong et al, 2015 (25)	2B	Sim	Estudo de coorte
Lee, 2016 (33)	2B	Sim	Estudo de coorte
Knapp, 2017 (34)	2B	Sim	Estudo de coorte
Gardic, 2017 (35)	2B	Sim	Estudo de coorte
Meskawi, 2018 (36)	2B	Sim	Estudo de coorte
Eken, 2018 (29)	2B	Sim	Estudo de coorte
Rajih, 2017 (23)	2B	Sim	Estudo de coorte

5.2. Avaliação crítica da demanda

Os pareceristas realizaram a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo 1. A seguir, são especificados os itens considerados adequados e inadequados no relatório do proponente, assim como a estratégia que foi utilizada para os itens considerados inadequados.

Introdução

A introdução do relatório do proponente foi considerada parcialmente adequada, uma vez que apresenta as características da doença HBP e as possíveis opções de tratamento, além de descrever a tecnologia alvo do pedido de incorporação. Entretanto, não foram adicionadas informações sobre a epidemiologia da condição de saúde e os custos atuais envolvidos com o tratamento preconizado atualmente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

PICO e Estratégia de Busca

O relatório do demandante apresentou coerência no PICOS formado a partir da pergunta de pesquisa e da estratégia de busca utilizada, com a inclusão da população indicada para utilização da tecnologia, que seriam pacientes com hiperplasia prostática benigna e em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária. A intervenção de fotovaporização seletiva a laser foi específica para o modelo GreenLight XPS 180W e como comparador foi utilizado o padrão-ouro para o tratamento da HBP, que é a ressecção transuretral de próstata, tecnologia esta que se encontra no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Os desfechos utilizados condizem com as medidas empregadas para avaliar o padrão-ouro. Como a estratégia de busca e o PICOS apresentados pelo proponente foram considerados adequados, estes foram utilizados na busca e seleção dos estudos para a revisão do parecer técnico científico pelos pareceristas.

Bases de Dados

As bases de informação utilizadas também foram consideradas adequadas, uma vez que incluíram as principais bases de informação sugeridas para revisões sistemáticas como: Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed e CRD. As mesmas bases de informação foram utilizadas pelos pareceristas, sendo acrescidas das bases Web of Science e Scopus, conforme apresentado no Quadro 3, com buscas realizadas até a data de 23 de dezembro de 2019.

Quadro 3 – Estratégia de busca nas bases de dados pesquisadas pelo parecerista.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	TOTALIDADE DE ARTIGOS RECUPERADOS
MEDLINE via PubMed	<i>((("transurethral resection of prostate") OR ((((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((((180W) OR 180W) OR 180-W) OR XPS)))) AND (((benign prostatic hyperplasia OR benign prostate) AND (anticoagulation OR anticoagulant OR antiplatelet OR antithrombotic)))</i>	84
CRD	<i>(benign prostate) AND ((Review_Completed_not_published) OR (Review_Completed_published) OR (Review_Completed_published_being_updated))</i>	13
Cochrane Library	<i>"transurethral resection" OR "photoselective vaporisation" in Title Abstract Keyword AND "anticoagulant" OR "antiplatelet" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been)</i>	34
Web of Science	<i>((("transurethral resection of prostate") OR ((((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((((180W) OR 180W) OR 180-W) OR XPS)))) AND (((benign prostatic hyperplasia OR benign prostate) AND (anticoagulation OR anticoagulant OR antiplatelet OR antithrombotic)))</i>	34
Scopus	<i>((("transurethral resection of prostate") OR ((((((Greenlight) OR Green light) OR Photoselective vaporiz* of the prostate) OR Photovaporiz*) OR PVP) AND (((((180W) OR 180W) OR 180-W) OR XPS)))) AND (((benign prostatic hyperplasia OR benign prostate) AND (anticoagulation OR anticoagulant OR antiplatelet OR antithrombotic)))</i>	386
ClinicalTrials.gov	<i>GOLIATH study</i>	2
TOTAL		553

CrITÉRIOS de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade do proponente também foram considerados adequados uma vez que refletiram a pergunta de pesquisa e a estratégia do PICOS. Os mesmos critérios foram utilizados na seleção dos pareceristas.

Seleção dos Estudos e Estudos Incluídos

A seleção dos estudos pelo proponente seguiu a metodologia PRISMA (Moher *et al.*, 2009), resultando em 10 referências. Entretanto, os estudos incluídos pelo proponente não apresentaram coerência com a pergunta de pesquisa e/ou com os critérios de elegibilidade, por motivos, tais como: não comparar o GL XPS 180W com a RTUP e/ou não conter análise específica para pacientes em uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. Os motivos de exclusão dos estudos selecionados pelo proponente em seu relatório são apresentados no Quadro 4.

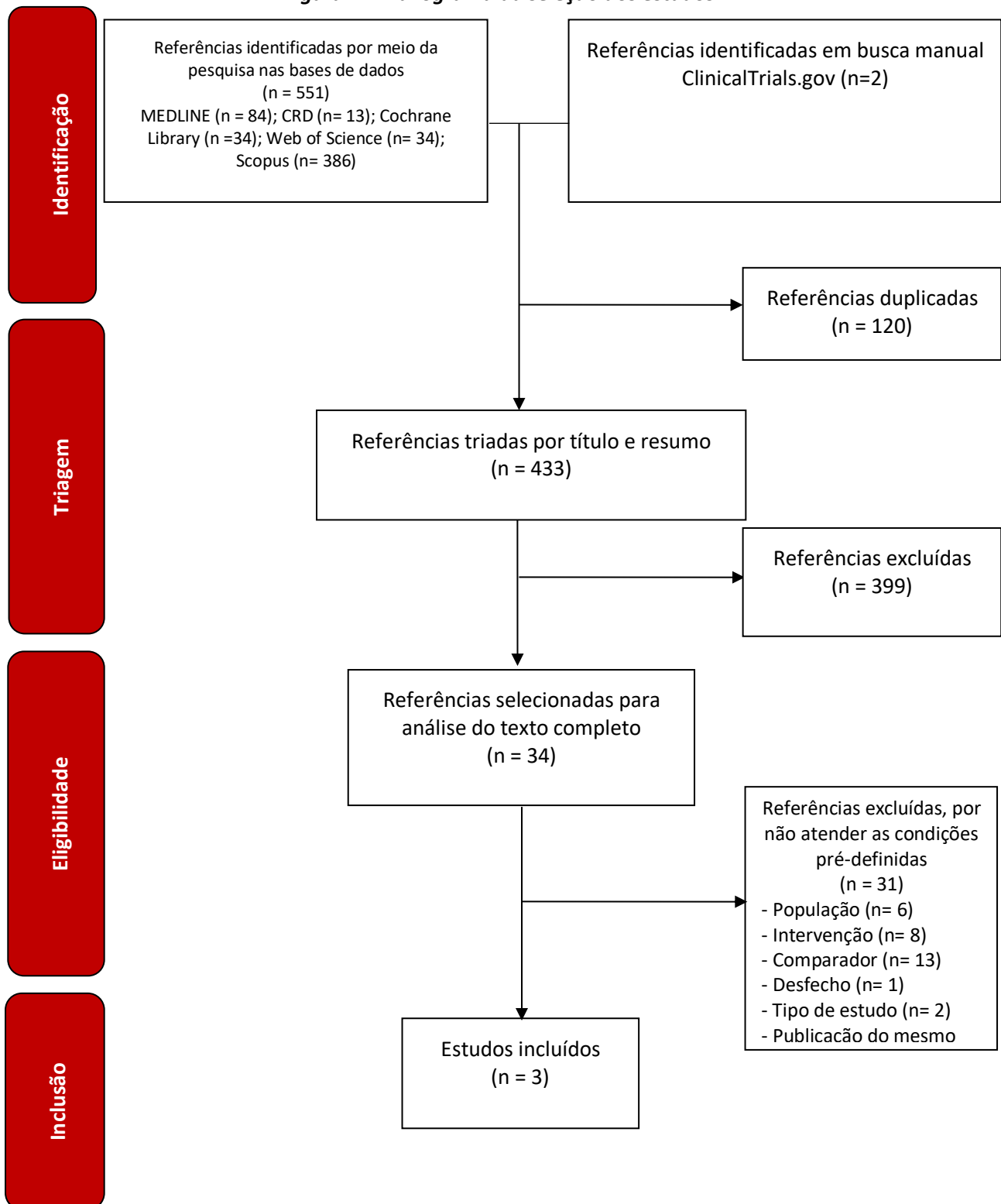
Como todos os estudos selecionados pelo proponente foram excluídos, os pareceristas realizaram nova busca utilizando o mesmo PICOS, estratégia de busca, critérios de elegibilidade e as mesmas bases de dados acrescidas de duas. Deste modo, a avaliação dos desfechos da tecnologia apresentada neste parecer foi feita apenas com os estudos incluídos na seleção dos pareceristas, conforme apresentado no Anexo 4. A seleção dos estudos foi baseada no sistema PRISMA (Moher *et al.*, 2009). O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 2.

Quadro 4 – Motivo de exclusão dos estudos selecionados pelo proponente.

Estudos selecionados pelo proponente *	Avaliação dos Pareceristas
	Motivo da Exclusão
Zheng et al., 2019	Revisão sistemática comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes tratados com fotovaporização seletiva a laser. Estudo sem comparador. Inclui diferentes modelos do equipamento GreenLight, além do XPS 180W. Apenas 2 estudos incluídos nessa revisão sistemática (Lee <i>et al.</i> , 2016 e Knapp <i>et al.</i> , 2017, avaliados abaixo) utilizaram o GreenLight XPS 180W, os demais utilizaram outros modelos do equipamento (80W e 120W).
Brassetti et al., 2017	Revisão da literatura realizada em uma única base de dados (Pubmed) que incluiu estudos que avaliaram o uso da fotovaporização seletiva GreenLight XPS a laser sem uso de comparador. Apenas um dos estudos incluía população de alto risco em uso de anticoagulantes.
Descazeaud et al., 2011	Estudo não avaliou a intervenção fotovaporização, mas somente a RTUP, comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes.
Ong et al., 2015	Estudo não avaliou a intervenção fotovaporização, mas somente a RTUP, comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes.
Lee et al., 2016	Estudo retrospectivo comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes tratados somente com a intervenção fotovaporização seletiva a laser.
Knapp et al., 2017	Estudo retrospectivo comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes, tratados somente com a intervenção fotovaporização seletiva a laser.
Gardic et al., 2017	Estudo retrospectivo com dados de 1998 a 2014, porém não está claro na publicação qual o modelo do equipamento utilizado para a fotovaporização. Provavelmente contém resultados de desfechos para diferentes modelos.
Meskawi et al., 2019	Estudo retrospectivo comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes tratados somente com a intervenção fotovaporização seletiva a laser.
Eken et al., 2018	Estudo retrospectivo comparando pacientes com HBP em uso e sem uso de anticoagulantes tratados somente com a intervenção fotovaporização seletiva a laser.
Rajih et al., 2017	Estudo retrospectivo comparando pacientes com HBP de alto risco e baixo risco tratados somente com a intervenção fotovaporização seletiva a laser.

* Alguns anos de publicação foram atualizados de acordo com a referência correta de citação.

Figura 2 – Fluxograma da seleção dos estudos.



É importante ressaltar que não foram encontrados estudos que tratassem da população alvo da demanda, a saber pacientes com HBP de alto risco devido ao uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. Os três estudos selecionados incluem populações com pacientes de baixo e alto risco, com percentual de usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários que variou, aproximadamente, de 20 a 40%. No entanto, nenhum dos três estudos apresentou análises específicas para este subgrupo de pacientes. Desta forma, há ausência total de dados oriundos de estudos, coerentes aos critérios de inclusão desta análise, que sejam específicos para a população de alto risco. Apesar disso, optou-se pela realização da avaliação da qualidade destas evidências, a despeito do fato de que elas não seriam elegíveis considerando-se a demanda apresentada pelo proponente, pois os pareceristas acreditam que a informação gerada possa vir a ser útil em outros contextos.

Dos três estudos incluídos, um refere-se ao ensaio clínico randomizado do GL XPS 180W (Thomas *et al.*, 2016) e os demais são estudos observacionais, um retrospectivo (Reiman *et al.*, 2019) e outro prospectivo (Bach *et al.*, 2017). A análise da qualidade destes estudos é apresentada a seguir.

Avaliação do Risco de Viés

A qualidade metodológica (risco de viés) dos estudos selecionados foi avaliada com as ferramentas preconizadas nas diretrizes de revisões sistemáticas de acordo com cada desenho de estudo. Para o estudo referente ao ensaio clínico randomizado foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias da Cochrane* – RoB (Higgins *et al.*, 2011) e para os estudos observacionais foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* da Cochrane – ROBINS-I (Sterne *et al.*, 2016).

A avaliação dos estudos sugere risco de viés global baixo a moderado, conforme apresentado nos Quadros 5 e 6, de acordo com o cumprimento dos padrões metodológicos estabelecidos para cada tipo de desenho de estudo.

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (BRASIL, 2014) não foi utilizado para a avaliação da qualidade global do corpo da evidência pois nenhum dos três estudos incluídos apresentou análises específicas para a população alvo desta demanda (pacientes com HBP com alto risco de sangramento devido ao uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários), como discutido anteriormente. O GRADE é norteado por uma clara definição do PICO, de forma que não faria sentido aplicar este sistema quando as evidências sobre a população de interesse não estão disponíveis (Guyatt *et al.*, 2011).

Quadro 5 – Avaliação da Qualidade dos Estudos Observacionais com a Ferramenta ROBINS-I.

Dimensões	Estudos Incluídos	
	Reimann et al., 2019	Bach et al., 2017
Viés de confusão	Baixo	Baixo
Viés de Seleção dos participantes	Moderado (estudo retrospectivo)	Baixo
Viés na classificação das intervenções	Baixo	Baixo
Viés devido a desvios das intervenções	Baixo	Baixo
Viés devido a falta de dados	Baixo	Baixo
Viés na mensuração dos resultados	Moderado (não há informação sobre cegamento dos avaliadores)	Moderado (não há informação sobre cegamento dos avaliadores)
Viés na seleção do resultado relatado	Baixo	Baixo
Viés Global	Moderado	Moderado
Comentário	Apesar de o estudo ser retrospectivo, a metodologia foi adequada. Não há informação sobre cegamento dos avaliadores do desfecho, assim não é possível descartar um possível viés na mensuração dos resultados.	Não há informação sobre cegamento dos avaliadores do desfecho, assim não é possível descartar um possível viés na mensuração dos resultados.

Quadro 6 – Avaliação da Qualidade do Ensaio Clínico com a Ferramenta RoB.

Dimensões	Estudos Incluídos	
	Thomas et al., 2016 – Estudo GOLIATH	
Geração da sequência aleatória	<u>Baixo Risco</u> Comentário: Ensaio clínico randomizado. Os pacientes foram designados na ordem do tratamento, usando envelopes opacos, numerados e selados sequencialmente com a atribuição aleatória do tratamento.	
Ocultação de alocação	<u>Baixo Risco</u> Comentário: Uso de envelopes opacos e selados com a atribuição aleatória.	
Cegamento de participantes e profissionais	<u>Risco Incerto</u> Comentário: Cegamento não foi possível devido ao procedimento. Não é possível afirmar que a falta de cegamento não influencie na avaliação dos desfechos como IPSS, por exemplo, que é subjetivo e respondido pelo paciente.	
Cegamento de avaliadores de desfecho	<u>Baixo Risco</u> Comentário: Cegamento não foi possível devido ao procedimento. O desfecho não se altera pela falta de cegamento devido a sua natureza.	
Desfechos incompletos	<u>Baixo Risco</u> Comentário: As perdas de pacientes foram relatadas e não afetam o balanço das características entre os dois grupos de intervenções.	
Relato de desfecho seletivo	<u>Baixo Risco</u> Comentário: Os desfechos previstos tiveram seus resultados relatados.	
Outras fontes de viés	<u>Risco Incerto</u> Não foram identificadas outras fontes de viés.	

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 4 descreve as principais características dos três estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) população avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) avaliação da qualidade metodológica de acordo com cada desenho de estudo e (7) limitações.

Os estudos de Bachmann *et al.*, (2014) e Bachmann *et al.*, (2015) não foram incluídos nesta análise por serem publicações anteriores do ensaio clínico GOLIATH, que contém os resultados dos seguimentos de 6 e 12 meses, respectivamente. Assim, foi selecionada a publicação mais recente sobre o ensaio, a saber Thomas *et al.*, (2016), a qual apresenta os resultados dos desfechos para os tempos de seguimento de 6, 12 e 24 meses.

Os resultados completos dos desfechos obtidos nos 3 estudos selecionados são apresentados no Anexo 4. A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados sobre os desfechos que foram avaliados em pelo menos dois desses estudos.

A seguir, apresenta-se a descrição dos desfechos e suas respectivas unidades de medida.

- **Eventos Adversos:** é a mudança desfavorável na saúde de um participante, incluindo alterações laboratoriais que ocorrem durante um estudo clínico ou após o término do estudo. Essas alterações podem ou não ser causadas pela intervenção do estudo. A unidade de medida foi número de casos (ClinicalTrials, 2020).
- **Eventos Adversos na Classificação Clavien-Dindo:** são eventos adversos decorrentes de complicações cirúrgicas. Consiste em 7 graus (I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb e V). O grau I equivale a qualquer desvio do curso normal do pós-operatório sem a necessidade de tratamento farmacológico, endoscópico ou radiológico. Grau II requer tratamento farmacológico com outros medicamentos não relacionados às complicações do Grau I. Nesses casos estão incluídas transfusões de sangue e nutrição parenteral total. No Grau III é necessária uma nova intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica. Nas subdivisões do Grau IIIa, essas intervenções não necessitam de anestesia geral e no Grau IIIb é necessária anestesia geral. No Grau IV existe uma complicação com risco de vida, incluindo complicações no sistema nervoso central que podem requerer internação em unidade de terapia intensiva. Na subdivisão IVa existe uma disfunção de algum órgão que pode necessitar de diálise e na subdivisão IVb existe

uma disfunção em múltiplos órgãos. O Grau V é definido como a morte do paciente após a intervenção. A unidade medida foi número de casos (AssesSurgery, 2020).

- **Incontinência de urgência pós-operatória:** é a perda involuntária de urina pós-operatória, cuja unidade medida foi número de casos (MESH, 2020a).
- **International Prostate Symptom Score (IPSS):** é um índice internacional que avalia a gravidade dos sintomas na hiperplasia prostática benigna. Este índice é calculado a partir de um questionário validado com sete questões sobre os sintomas da HBP, denominadas IPSS e uma questão sobre a qualidade de vida, denominada IPSS-QoL. A pontuação de 0 a 7 indica sintomas leves, de 8 a 17 indica sintomas moderados e de 20 a 35 indica sintomas graves. Assim, uma diminuição na pontuação dos índices IPSS e IPSS-QoL indica o alívio nos sintomas da HBP (Barry *et al.*, 1992; IPSS, 2020).
- **Quantidade de pacientes livre de complicações:** número de pacientes que não apresentaram complicações após as intervenções.
- **Reintervenção:** é a necessidade de uma nova intervenção, de qualquer natureza, após algum evento de saúde decorrente da primeira intervenção, como sangramento, obstrução persistente, evento adverso entre outros, cuja unidade medida foi número de casos.
- **Sangramento intraoperatório ou pós-operatório:** é o sangramento durante ou após a intervenção, cuja unidade medida foi número de casos.
- **Taxa máxima de fluxo urinário (Qmax):** é um indicador usado para diagnóstico do aumento da próstata, cuja unidade é mL/s. Um Qmax baixo indica que a próstata aumentada exerce pressão sobre a uretra, produzindo uma oclusão parcial.
- **Tempo de cateterização:** número de dias em que houve a necessidade de uso de cateter pelos pacientes.
- **Tempo de internação hospitalar:** é o período de confinamento de um paciente a um hospital ou outro estabelecimento de saúde, cuja unidade medida foi dias (MESH, 2020b).
- **Tempo de operação:** é o tempo decorrido em minutos em cada intervenção.
- **Tempo de operação por volume de próstata:** é o tempo decorrido em minutos em cada intervenção dividido pelo volume da próstata em mililitros.
- **Urina residual pós micção:** é o volume de urina retida na bexiga após um esvaziamento voluntário. Este desfecho funciona como uma ferramenta de diagnóstico para diferentes doenças relacionadas ao trato urinário inferior. A avaliação é realizada com ultrassom ou cateter urinário (NCBI, 2020).

Descrição das evidências por estudo considerado

Reimann *et al.*, 2019

O estudo de Reimann *et al.*, 2019 comparou os resultados perioperatórios e pós-operatórios entre a fotovaporização seletiva a laser de próstata com GreenLight XPS 180W (N=140) e a ressecção transuretral da próstata (N=114) em um total de 254 pacientes com sintomas de hiperplasia benigna da próstata. O estudo foi retrospectivo e incluiu os dados de atendimento de um único centro em Berlim, Alemanha, no período de junho de 2010 a fevereiro de 2015. As características de base dos pacientes submetidos à fotovaporização ou RTUP, como mediana de idade, mediana do volume prostático, retenção urinária e uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários não foram significativamente diferentes entre os grupos. No entanto, os grupos diferiram (p-valor = 0,02) quanto ao IPSS pré intervenção, sendo a mediana deste igual a 22 (17–27) e 19 (15–23), nos grupos da fotovaporização e RTUP, respectivamente.

Os seguintes desfechos foram avaliados: *International Prostate Symptom Score* (IPSS), *International Prostate Symptom Score-Quality of Life* (IPSS-QoL), tempo de cateterização, tempo de internação hospitalar, estadia prolongada no hospital, tempo de operação, tempo de operação por volume de próstata, sangramento intraoperatório, eventos adversos (curto prazo: <30 dias; médio prazo: 30-180 dias e longo prazo: >180 dias).

Ambos os grupos apresentaram redução de sintomas similares conforme avaliado pelos scores IPSS e IPSS-QoL (p-valor = 0,64 e p-valor = 0,49, respectivamente). No grupo da fotovaporização, a mediana (mínimo – máximo) do IPSS e IPSS-QoL foram iguais a 5 (3 – 10) e 1 (0 – 2), respectivamente, comparada às medianas (mínimo – máximo) de 5 (2 – 11) e 1 (0 – 2) observadas para a RTUP. Também não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre as intervenções para os desfechos tempo de operação global e tempo de operação por volume de próstata. Por outro lado, os seguintes desfechos apresentaram valores menores e estatisticamente significativos no grupo da fotovaporização: ocorrência de sangramento intraoperatório, fotovaporização 5% *versus* RTUP 14% (p-valor = 0,01); tempo de cateterização, fotovaporização mediana 1 (1–2) dia *versus* RTUP 2 (2–3) dias (p-valor < 0,001); tempo de internação hospitalar, fotovaporização mediana 2 (2–3) dias *versus* RTUP 4 (3–5) dias (p-valor < 0,001). A diferença entre a proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos em ambos os grupos, seja a curto, médio ou longo prazo, não foi estatisticamente significativa para nenhum dos tipos de eventos analisados. A necessidade de reintervenção independentemente da

causa foi mais frequentemente no grupo com RTUP (10%) do que na fotovaporização (4%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,09$).

Um dos autores do estudo (Hannes Cash) relatou ter recebido honorários como consultor da Boston Scientific. Os demais relataram não haver conflitos de interesse.

Bach et al., 2017

O estudo de Bach *et al.*, (2017) comparou os resultados de morbidade e perioperatórios entre as opções terapêuticas fotovaporização seletiva a laser de próstata GreenLight XPS 180W (N=468), ressecção transuretral da próstata (N=798) e enucleação com Thulium laser (N=1382) em um total de 2.648 pacientes com sintomas de hiperplasia benigna da próstata. Somente os resultados do GreenLight XPS e da ressecção transuretral da próstata (RTUP) serão apresentados neste parecer. Como os testes de diferença entre os parâmetros foram realizados considerando-se os três grupos de procedimentos concomitantemente, os p-valor obtidos não serão apresentados.

O estudo foi prospectivo, multicêntrico e com seleção não consecutiva entre os homens que tiveram uma das intervenções de interesse no período de janeiro de 2011 e dezembro de 2014 em Hamburgo, Alemanha. A idade média dos pacientes foi $70,8 \pm 8,5$ anos no grupo com fotovaporização e $70,7 \pm 8,7$ anos no grupo com ressecção. O uso de anticoagulante e/ou antiplaquetário pré-operatório foi de 31,1% no grupo com fotovaporização e 29,4% no grupo com RTUP, sendo o ácido acetilsalicílico o principal medicamento nos dois grupos (14,3% e 17,6% respectivamente).

Foram avaliados os seguintes desfechos: *International Prostate Symptom Score* (IPSS) pré-operatório, IPSS-*Quality of Life* (IPSS-QoL), taxa máxima de fluxo urinário (Qmax) pré e pós-operatória; urina residual pós-micção pré e pós-operatória; tempo de internação hospitalar; tempo de operação por volume de próstata; reintervenção; incontinência pós-operatória; e incidência de eventos adversos. O Anexo 4 apresenta os resultados desses desfechos.

As médias dos índices de IPSS pré-operatório foram similares entre os grupos, a saber $20,4 \pm 7,5$ e $22,0 \pm 6,0$ para RTUP e fotovaporização, respectivamente. Não foi possível esclarecer se o índice IPSS-QoL reportado referiu-se ao momento pré ou pós-operatório. A taxa máxima de fluxo urinário apresentou melhora em ambos os grupos. A urina residual pós-micção diminuiu em ambos os grupos, de $187,4 \pm 305,6$ mL para $44,8 \pm 114,6$ mL na RTUP e de $162,0 \pm 180,9$ mL para $47,8 \pm 123,6$ na fotovaporização.

O tempo de operação foi maior para a fotovaporização em relação a RTUP independentemente do volume da próstata. Para próstatas até 40 mL, os tempos foram 37 min e 44 min para RTUP e fotovaporização, respectivamente, atingindo 61,5 min e 97 min, respectivamente, para próstatas com volume maior que 80 mL. A mediana do tempo de internação foi maior para a RTUP, sendo igual a 4 dias, enquanto no caso da fotovaporização, esta foi de 2 dias. Pacientes em uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários orais tiveram estadia hospitalar prolongada em 0,6 dias em comparação aos pacientes que não utilizavam estes medicamentos.

No total, foram detectados 280 eventos adversos relacionados a 241 pacientes, considerando-se os dois grupos de intervenção. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no que tange ao tipo e a frequência de ocorrência dos eventos adversos. A maioria dos eventos adversos foi classificada como Clavien-Dindo grau 1 e 2, ou seja, eventos leves na escala de eventos adversos pós cirurgias. De um modo geral os eventos adversos são comparáveis entre os grupos, com 17,3% para a fotovaporização e 20,1% para a RTUP. A necessidade de reintervenção para os diferentes motivos foram menores no grupo da fotovaporização em comparação com o da RTUP.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse no estudo.

Thomas et al., 2016

O estudo de Thomas *et al.*, (2016) apresenta os resultados completos de 2 anos de seguimento dos pacientes alocados no ensaio clínico denominado GOLIATH. Esta publicação foi precedida por dois estudos, Bachmann *et al.*, (2014) e Bachmann *et al.*, (2015), em que são apresentados os resultados de 6 e 12 meses de seguimento do GOLIAH, respectivamente. O GOLIATH foi um ensaio clínico randomizado aberto multicêntrico realizado em 29 centros localizados em nove países europeus que comparou a tecnologia de fotovaporização seletiva a laser da próstata GreenLight XPS 180W (N=139) e a ressecção transuretral da próstata (N=142) incluindo um total de 281 pacientes com obstrução prostática benigna¹.

A média da idade dos pacientes no grupo da fotovaporização foi igual a $67,2 \pm 6,8$ anos e $66,7 \pm 6,6$ anos no grupo da RTUP. A proporção de pacientes que fazia uso pré-operatório de medicamentos anticoagulantes e/ou antiplaquetários foi de 24,6% para ambos os grupos avaliados. O *score* de IPSS

¹ Obstrução prostática benigna e hiperplasia prostática benigna são termos intercambiáveis

do baseline foi de $21,2 \pm 5,9$ e $21,7 \pm 6,4$ nos grupos fotovaporização e RTUP, respectivamente, o que caracteriza os pacientes como gravemente sintomáticos. Após 2 anos das intervenções, este *score* se reduziu a $6,9 \pm 6,0$ e $5,9 \pm 6,1$, respectivamente. A diferença entre os scores de IPSS dos dois grupos ao final de 24 meses foi igual a 1 ponto (IC 95% -0,5, a 2,5), o que demonstrou a não inferioridade da fotovaporização frente à RTUP. A taxa máxima de fluxo urinário (Qmax) também apresentou melhora em ambos os grupos após a intervenção, e se manteve alta, em torno de 20 mL/s, ao final dos 2 anos de seguimento.

A proporção de pacientes livres de complicações no grupo da fotovaporização foi igual a 87,3% *versus* 83,3% no grupo submetido à RTUP, uma diferença de 4 pontos percentuais (IC95%: -4,6% a 12,6%) aos 6 meses de seguimento. Essa diferença se manteve ao longo do período de seguimento (12 meses e 24 meses) conforme apresentado no Anexo 4. O número de reintervenções foi menor no grupo da fotovaporização (N = 4) em comparação à RTUP (N = 7) aos 6 meses após as intervenções, porém, de acordo com estimativas de Kaplan Meier, a probabilidade de reintervenção aos 24 meses e seguimento foi de 9,0% e 7,6% para a fotovaporização e RTUP, respectivamente. As reintervenções ocorreram, principalmente, devido à ocorrência de complicações como contratura do colo vesical ou estenose uretral.

Ao longo dos dois anos de seguimento foram relatados um total de 131 eventos adversos relacionados a 86 pacientes no grupo da fotovaporização e 107 eventos adversos relacionados a 71 pacientes do grupo da RTUP. Entre 87 e 93% dos eventos adversos foram observados nos primeiros 6 meses de seguimento. Mais de 70% dos eventos adversos foram classificados como de grau leve (Clavien-Dindo Grade I e II), com destaque para os sintomas de irritação que incluíam dor e desconforto do paciente, incontinência urinária e sangramento.

Quanto a relato de conflito de interesse dos autores, James A. Thomas e Alexander Bachmann declaram que são os pesquisadores principais do estudo GOLIATH e consultores da *American Medical Systems* – AMS, tendo recebido honorários por apresentações do estudo.

Tabela 1: Resumo dos desfechos medidos em pelo menos dois dos estudos analisados.

Desfechos	Unidades	Estudos Incluídos					
		Reimann <i>et al.</i> , 2019 Usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetário Fotovaporização: 37,1% RTUP: 31,6%		Bach <i>et al.</i> , 2017 Usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetário Fotovaporização: 31,1% RTUP: 29,4%		Thomas <i>et al.</i> , 2016 Usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetário Fotovaporização: 24,6% RTUP: 24,6%	
		Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses
International Prostate Symptom Score – IPSS	Pontuação (acima de 20 indica sintomas graves)	<i>mediana</i> (<i>mínimo-máximo</i>) Baseline 22 (17 - 27) Pós tratamento 5 (3 - 10)	<i>mediana</i> (<i>mínimo-máximo</i>) Baseline 19 (15 - 23) Pós tratamento 5 (2 - 11)	<i>média ± desvio</i> <i>padrão</i> Baseline 22,0 ± 6,0 Pós tratamento -	<i>média ± desvio</i> <i>padrão</i> Baseline 20,4 ± 7,5 Pós tratamento -	<i>média ± desvio padrão</i> a) baseline: 21,2 ± 5,9 b) 6 meses: 6,8 ± 5,2 c) 12 meses: 6,9 ± 6,0 d) 24 meses: 6,9 ± 6,0	<i>média ± desvio padrão</i> a) baseline: 21,7 ± 6,4 b) 6 meses: 5,6 ± 4,9 c) 12 meses: 5,7 ± 5,3 d) 24 meses: 5,9 ± 6,1
	valor p	0,02 (Baseline) 0,64 (pós tratamento)		-		Diferença entre Fotovaporização e RTUP (IC 95%) - 6 meses: 1,2 (-0,0 a 2,4) - 12 meses: 1,2 (-0,2 a 2,6) - 24 meses: 1,0 (-0,5 a 2,5)	

	Unidades	Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses
IPSS - <i>Quality of Life</i> – IPSS-QoL (pontuação)	Pontuação	<i>mediana</i> (mínimo-máximo) Baseline 4 (3 - 5) Pós tratamento 1 (0 - 2)	<i>mediana</i> (mínimo-máximo) Baseline 3 (3 - 4) Pós tratamento 1 (0 - 2)	<i>média ± desvio</i> <i>padrão</i> 4,3 ± 1,0 (não esclarece se é baseline ou pós tratamento)	<i>média ± desvio</i> <i>padrão</i> 3,8 ± 1,7 (não esclarece se é baseline ou pós tratamento)	<i>média ± desvio padrão</i> a) baseline: 4,6 ± 1,1 b) 6 meses: 1,5 ± 1,4 c) 12 meses: 1,4 ± 1,4 d) 24 meses: 1,3 ± 1,2	<i>média ± desvio padrão</i> a) baseline: 4,5 ± 1,4 b) 6 meses: 1,2 ± 1,2 c) 12 meses: 1,2 ± 1,3 d) 24 meses: 1,2 ± 1,3
	p-valor	0,10 (Baseline) 0,49 (Pós tratamento)		-		Diferença entre Fotovaporização e RTUP - 6 meses: 0,1 - 12 meses: 0,2 - 24 meses: 0,6	

	Unidades	Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses
Taxa máxima de fluxo urinário (Q _{max})	ml/s	Não Avaliado		média ± desvio padrão Baseline: 10,4 ± 5,6 Pós tratamento: 18,2 ± 9,6	média ± desvio padrão Baseline: 12,3 ± 9,0 Pós tratamento: 18,8 ± 9,6	média ± desvio padrão a) baseline 9,5 ± 3,0 b) 6 meses 23,3 ± 10,1 c) 12 meses 22,9 ± 10,7 d) 24 meses 21,6 ± 10,7	média ± desvio padrão a) baseline 9,9 ± 3,5 b) 6 meses 24,3 ± 11,4 c) 12 meses 24,7 ± 10,1 d) 24 meses 22,9 ± 9,3
	-			-	-	Diferença entre Fotovaporização e RTUP (IC 95%) - 6 meses: - 1,0 (-3,7 a 1,8) - 12 meses: - 1,7 (-4,5 a 1,0) - 24 meses: - 1,3 (-4,0 a 1,4)	

Tempo de internação hospitalar*	Unidades	Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses
	dias	<i>mediana (mínimo-máximo)</i> 2 (2 a 3)	<i>mediana (mínimo-máximo)</i> 4 (3 a 5)	<i>média ± desvio padrão</i> 2,8 ± 1,7	<i>média ± desvio padrão</i> 4,4 ± 2,7	<i>média ± desvio padrão</i> 2,7 ± 2,6	<i>média ± desvio padrão</i> 4,0 ± 2,6
	p-valor	<0,001		-		-	
Reintervenção	Unidades	Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: baseline, 6, 12 e 24 meses
	Pacientes (%)	6 (4%)	11 (10%)	7 (1,5%)	35 (4,4%)	a) 6 meses: 4 (2,8%) b) 12 meses: 6 (4,6%) c) 24 meses: 4 (3,1%)	a) 6 meses: 7 (5,3%) b) 12 meses: 2 (1,6%) c) 24 meses: 1 (0,8%)
	p-valor	0,09		-	-	-	-

Eventos adversos totais	Unidades	Fotovaporização N= 140 Seguimento médio: 27 meses (mínimo: 14; máximo: 44)	RTUP N=114 Seguimento médio: 36 meses (mínimo: 25; máximo: 47)	Fotovaporização N= 468 Seguimento: 48 meses	RTUP N= 798 Seguimento: 48 meses	Fotovaporização N= 139 Seguimentos: 6, 12 e 24 meses	RTUP N= 142 Seguimentos: 6, 12 e 24 meses
	Número de eventos (%)	a) curto prazo <30 dias: 46 (32,9%) b) médio prazo de 30-180 dias: 6 (4,3%) c) longo prazo >180 dias: 3 (2,1%)	a) curto prazo <30 dias: 42 (36,8%) b) médio prazo de 30-180 dias: 4 (3,5%) c) longo prazo >180 dias: 3 (2,6%)	81 (17,3%)	160 (20,1%)	a) 6 meses: 69 (51%) b) 12 meses: 12 (9,2%) c) 24 meses: 5 (3,9%)	a) 6 meses: 64 (48,8%) b) 12 meses: 5 (3,9%) c) 24 meses: 2 (1,7%)
	p-valor	a) 0,51 b) 0,75 c) 0,80		-		-	-

* Dados extraídos de Bachmann et al., 2014, referência do mesmo estudo GOLIATH para o seguimento de 6 meses.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo minimização, 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. O resultado dessa avaliação encontra-se no Anexo 2 do presente documento.

A análise de custo minimização comparou a fotovaporização seletiva da próstata com uso do laser GreenLight XPS 180W (GL XPS) e a ressecção transuretral da próstata (RTUP) no tratamento de pacientes com hiperplasia benigna da próstata (HBP) com indicação de cirurgia e que possuem maior risco de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes e/ou antiplaquetárias. O modelo escolhido foi do tipo árvore de decisão em que os pacientes submetidos aos procedimentos (GL XPS 180W ou RTUP) poderiam apresentar dois desfechos (com ou sem transfusão sanguínea) totalizando quatro nós terminais. Os custos aferidos incluíram aqueles relacionados aos procedimentos, hospitalização e manejo de eventos adversos. Custos de capital não foram incluídos. A perspectiva da utilizada foi aquela da saúde suplementar e não foi informado o horizonte temporal da análise. As análises de sensibilidade univariada e probabilística foram apresentadas.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um benefício líquido de R\$ 5.290,15 por paciente tratado com a utilização do GL XPS 180W, conforme Tabela 2.

Tabela 2 – Benefício líquido por paciente tratado com fotovaporização seletiva com GreenLight XPS 180W do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tecnologia-Intervenção	-	-	R\$ 9.189,83	R\$ 5.290,15	-
Comparador	-		R\$ 14.479,83		

A análise econômica apresentada pelo proponente apresenta limitações quanto à escolha do tipo de análise, modelo analítico de decisão, cálculo dos custos das intervenções, entre outras, as quais são comentadas em detalhes no Anexo 2. Com respeito aos resultados obtidos, cabe ressaltar que o número de dias de internação foi o parâmetro determinante para a obtenção do benefício líquido advindo do uso do GL XPS 180W. Apesar da RTUP ser um procedimento com menor custo, este

geralmente requer maior tempo de internação pelo qual seu custo total foi maior. No entanto, existe grande incerteza quanto a este parâmetro. A análise do proponente considerou como tempo médio de hospitalização 6,4 dias para RTUP, dado obtido a partir do estudo prospectivo multicêntrico de Descazeaud *et al.* (2011). No entanto, para o GL XPS 180W, foi utilizado o estudo retrospectivo de Meskawi *et al.* (2019), em que esta média foi igual a 1,1 dias. Conforme a análise das evidências científicas deste parecer, ambos os estudos citados acima foram excluídos por serem não comparativos (Quadro 4) e outros 3 estudos foram incluídos (Tabela 1). Destes, o único ensaio clínico que compara o GL XPS 180W e a RTUP (Bachmann *et al.*, 2014) mostrou que a média do tempo de internação foi de $2,7 \pm 2,64$ e $4,0 \pm 2,58$ dias para o GL XPS 180W e RTUP, respectivamente. No estudo observacional de Reimann *et al.* (2019) a mediana da duração da internação foi de 2 (2–3) e 4 (3–5) dias para os procedimentos de fotovaporização com GL XPS 180W e RTUP, respectivamente. No entanto, nenhum destes dois estudos apresentou análise específica para o subgrupo dos pacientes em uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários, apesar da população analisada conter um percentual aproximado de 24,6 a 37,1% de pacientes em uso destes medicamentos. No estudo observacional prospectivo de Bach *et al.* (2017), a média da duração de internação observada foi de $2,8 \pm 1,7$ e $4,4 \pm 2,7$ dias com medianas de 2 e 4 dias para os procedimentos de fotovaporização com GL XPS 180W e RTUP, respectivamente.

Bach *et al.* (2017) apresentam alguns resultados específicos para os pacientes em uso de anticoagulantes/antiplaquetários, a saber: taxa de repetição do procedimento devido a sangramento pós-operatório, taxa de transfusão sanguínea e tempo de internação. Para os dois primeiros desfechos, não foi observada diferença significativa entre as intervenções devido ao pequeno número de observações. No caso do tempo de internação, foi relatado que pacientes em uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários apresentaram tempo de internação aumentado em 0,6 dias em relação aos pacientes que não fazem terapia anticoagulante, porém não foram apresentados os valores observados por tipo de intervenção.

Pode-se concluir, então, que a evidência acerca dos parâmetros cirúrgicos e desfechos das intervenções em pacientes que utilizam anticoagulantes e/ou antiplaquetários é escassa ou mesmo inexistente, assim como existe grande incerteza sobre o tempo de internação de pacientes com HBP submetidos às intervenções. Desta forma, o benefício líquido atribuído ao uso do GL XPS 180W para este subgrupo de pacientes está sujeito à grande incerteza e nenhuma conclusão a respeito poderia ser obtida na ausência de evidências robustas.

Apesar de o proponente mencionar que as incertezas foram tratadas por meio da análise de sensibilidade, no caso do tempo de internação esta não foi adequadamente explorada. A faixa de variação para o número de dias de internação da fotovaporização foi de 0,88 a 1,32 dias na análise univariada, o que não reflete a variação deste parâmetro de acordo com a literatura. No caso da análise probabilística, o proponente não esclareceu qual faixa de variação foi empregada para os parâmetros.

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. Esta análise encontra-se no Anexo 3 do presente documento.

A AIO realizada pelo proponente visou estimar o impacto da incorporação da fotovaporização seletiva de próstata com GL XPS 180W no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, considerando como tecnologia comparadora a ressecção transuretral de próstata (RTUP) a qual possui cobertura no rol. O horizonte temporal considerado foi de 5 anos.

Na análise apresentada pelo proponente, a população de interesse foi estimada pelo método da demanda aferida, em que o número de procedimentos de RTUP (código 31.201.130) realizados em 12 meses, segundo dados do D-TISS de 2017 (D-TISS, 2020), foi utilizado como estimador da população com HBP com indicação cirúrgica. Considerou-se que 35,1% destes pacientes fariam uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários (Meskawi et al, 2019) e, portanto, seriam elegíveis à fotovaporização. Foi também considerada uma taxa de repetição do procedimento obtida a partir do ensaio clínico pivotal da tecnologia (Thomas *et al.*, 2016). Os custos considerados incluíram aqueles relacionados ao procedimento, hospitalização e manejo de eventos adversos. Assumiu-se um *market share* de 40% para o GL XPS ao final dos 5 anos.

A principal limitação da análise apresentada pelo proponente diz respeito ao cálculo dos custos das alternativas. De especial relevância é a incerteza quanto ao número de dias de internação para cada um dos tipos de tratamento, uma vez que este é o principal determinante dos custos, como discutido na seção 5.4. Outro ponto diz respeito ao cálculo dos custos associados ao manejo de eventos adversos em que foram utilizados os parâmetros de incidência dos estudos não comparativos de Descazeaud *et*

al. (2011) e Meskawi *et al.* (2019). Os resultados destes estudos divergem daqueles obtidos nos estudos comparativos de Bachmann *et al.* (2014, 2015), Bach *et al.* (2017) e Reimann *et al.* (2019), nos quais não foi observada diferença significativa na incidência de alguns dos eventos adversos considerados pelo proponente, como, por exemplo, sangramentos que requereram transfusões (Bach *et al.*, 2017). Adicionalmente, alguns itens de custo não foram considerados, como por exemplo: honorários profissionais, treinamento, insumos médico-hospitalares e medicamentos necessários à realização dos procedimentos, pelo que pode existir uma subestimação dos custos. Estas e outras limitações são discutidas no Anexo 2.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, em que as inconsistências observadas no cálculo dos custos foram corrigidas. Devido à incerteza quanto à duração da internação dos pacientes pós-cirurgia e à ausência de evidência robusta sobre os pacientes em uso de terapia anticoagulante e/ou antiplaquetária, assumiu-se que a duração da internação destes pacientes seria igual à da população não usuária. Utilizou-se, de forma conservadora, os valores de duração da internação observados em Bach *et al.* (2017), a saber 4 e 2 dias para RTUP e GL XPS 180W, respectivamente, pois neste estudo observou-se a maior diferença entre os tempos de internação das intervenções, comparativamente aos valores obtidos nos demais estudos incluídos neste parecer (Bachmann *et al.*, 2014; Bach *et al.*, 2017 e Reimann *et al.*, 2019). O custo do manejo dos eventos adversos foi refeito, utilizando-se as taxas de incidência observadas em Bachmann *et al.* (2015) aos 12 meses de seguimento dos pacientes, exceto para a incidência de transfusão sanguínea que foi obtida a partir de Bach *et al.* (2017). O custo dos medicamentos de uso ambulatorial necessários ao manejo de alguns eventos adversos foi excluído, visto que estes não possuem cobertura no Rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS. Para o cálculo da população elegível, considerou-se, de forma conservativa, que 37,1% dos pacientes com HBP com indicação cirúrgica seriam usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários, sendo este o maior percentual observado dentre os estudos considerados (Reimann *et al.*, 2019). Os resultados são apresentados nas Tabelas 4 e 5, que utilizaram como parâmetros e fontes de dados os disponíveis da Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros de custo e fontes de dados.

Item de custo	GL XPS 180W	RTUP	Referência
Procedimento	R\$ 6.000,00 ^a	R\$ 1.410,00 ^b	^a proponente ^b D-TISS, 2018
Hospitalização	R\$ 3.974,06	R\$ 7.948,12	Bach <i>et al.</i> , 2017 Reimann <i>et al.</i> , 2019 Teich <i>et al.</i> , 2015*
Manejo de eventos adversos	R\$ 341,79	R\$ 369,42	Bachmann <i>et al.</i> , 2015 CBHPM**
Repetição do procedimento	R\$ 299,16	R\$ 282,09	Bachmann <i>et al.</i> , 2015***
TOTAL	R\$ 10.615,01	R\$ 10.009,64	

GL XPS 180W: fotovaporização seletiva de próstata com GreenLight XPS 180W; RTUP: ressecção transuretral de próstata.

*Valor da diária de internação R\$ 1.987,03

**CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos), foi utilizada na valoração dos procedimentos necessários ao manejo de eventos adversos.

***percentual de repetição do procedimento de 2,9% e 1,5% pra GL XPS e RTUP, respectivamente.

Tabela 4 – Impacto orçamentário total.

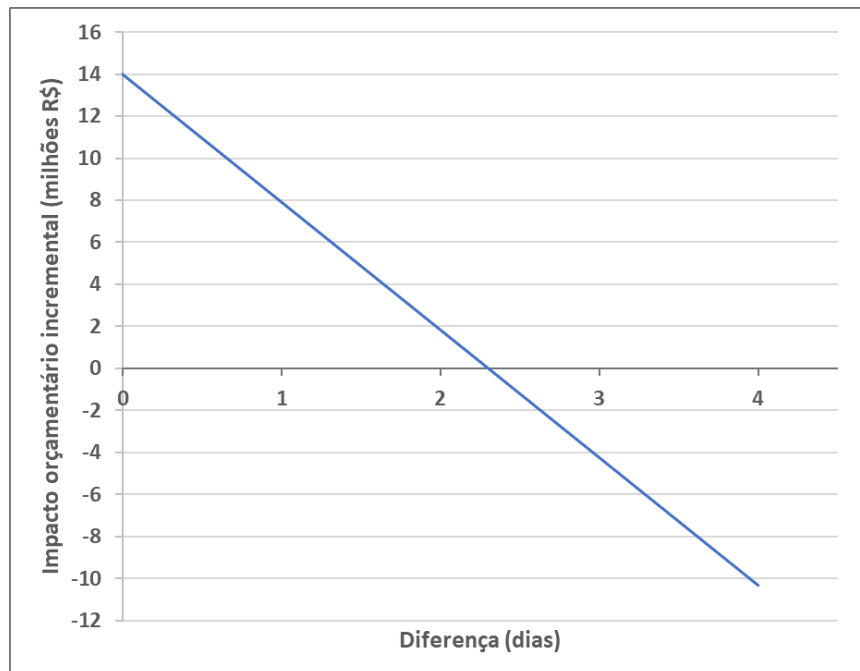
Período	Sem GL XPS 180W	Com GL XPS 180W
2021	R\$ 21.475.622,47	R\$ 21.670.444,12
2022	R\$ 21.475.622,47	R\$ 21.735.384,67
2023	R\$ 21.475.622,47	R\$ 21.800.325,22
2024	R\$ 21.475.622,47	R\$ 21.865.265,77
2025	R\$ 21.475.622,47	R\$ 21.995.146,88
Total	R\$ 107.378.112,33	R\$ 109.066.566,66

Tabela 5 – Impacto orçamentário incremental

Período	Com GL XPS 180W – Sem GL XPS 180W
2021	R\$ 194.821,65
2022	R\$ 259.762,21
2023	R\$ 324.702,76
2024	R\$ 389.643,31
2025	R\$ 519.524,41
Total	R\$ 1.688.454,34

A diferença entre a duração de internação da fotovaporização com GL XPS 180W e RTUP é o fator determinante do impacto orçamentário incremental. Para diferenças maiores que 2,4 dias, a adoção da fotovaporização gera economia, enquanto para valores menores haveria aumento de custos para o sistema (Figura 3). Conclui-se, desta forma, que a ausência de evidência robusta sobre a duração da internação de pacientes de alto risco submetidos à fotovaporização com GL XPS 180W ou RTUP impede a obtenção de uma estimativa confiável do impacto orçamentário incremental resultante da adoção da tecnologia.

Figura 3 – Impacto orçamentário incremental em função da variação da diferença na duração da internação de pacientes submetidos à fotovaporização com GL XPS 180W e RTUP



5.6. Avaliação por outras agências de ATS

The National Institute for Health and Care Excellence – NICE

A agência inglesa NICE realizou a avaliação da incorporação do procedimento fotovaporização com o equipamento GreenLight XPS 180W em 2016, cujo relatório encontra-se em processo de atualização desde janeiro de 2020 (NICE, 2016). De acordo com o relatório em vigor, a agência apoia a adoção da intervenção em pacientes sem risco aumentado, uma vez que os resultados indicam que o GreenLight XPS 180W é tão efetivo nesses pacientes quanto a RTUP. Entretanto, para pacientes com alto risco, a

evidência é insuficiente ou não há evidências de alta qualidade que apoiem sua adoção para esses pacientes. Assim, a intervenção não é indicada para pacientes que tem risco aumentado de sangramento ou possuem próstatas maiores que 100 mL ou apresentem retenção urinária severa. A agência recomenda a ampliação dos estudos para essa população específica de alto risco, a fim de complementar a evidência insuficiente (NICE, 2016).

Agência canadense – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH

A agência de ATS do Canadá realizou, em 2019, uma revisão rápida sobre a efetividade clínica das intervenções minimamente invasivas para o tratamento dos STUI em pacientes com HBP sem risco aumentado por outras comorbidades, incluindo revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Entre as opções, foram estudadas as intervenções Aquablação, Embolização Arterial Prostática, *Lift* Uretral Prostático e a RTUP. De uma maneira geral, baseada nos resultados de quatro estudos, incluindo um ensaio clínico randomizado, observou-se que não houve diferença na alteração dos sintomas quando comparadas a Aquablação e a RTUP em tempos de seguimento de 6 e 12 meses. A exceção ocorreu no caso dos pacientes com próstata com volume maior que 50 mL, em que o aumento da taxa de fluxo urinário máximo (Qmax) em relação ao baseline aos 6 meses foi maior em pacientes submetidos à aquablação (Williams *et al.*, 2019).

Os resultados da comparação da Embolização Arterial Prostática e do *Lift* Uretral Prostático com a RTUP foram variados. Observou-se uma melhor taxa de fluxo urinário máximo e função ejaculatória pós-intervenção no caso da Embolização Arterial Prostática comparativamente à RTUP. Por outro lado, a RTUP apresentou maior benefício no que diz respeito ao IPSS-QoL, volume da próstata e alívio dos sintomas. Quando comparada ao *Lift* Uretral Prostático, a RTUP apresentou piores resultados quanto à função ejaculatória, porém parece ser mais vantajosa em relação à redução de sintomas (Williams *et al.*, 2019). Isso demonstra que a vantagem de cada tipo de intervenção em relação às demais dependerá do desfecho analisado e das características dos pacientes. De uma maneira geral, os resultados de segurança favoreceram as intervenções minimamente invasivas em relação à RTUP. A fotovaporização seletiva a laser não foi analisada, bem como os desfechos da população de alto risco em especial (Williams *et al.*, 2019).

5.7. Implementação

De acordo com o demandante, a mesma infraestrutura de sala de cirurgia e materiais que é utilizada para a RTUP poderia ser utilizada para a Fotovaporização Seletiva a Laser. Os recursos adicionais necessários seriam o equipamento gerador do laser e a fibraMoXy. É importante considerar, no entanto, que por ser um procedimento a laser, é necessário treinamento específico da equipe envolvida bem como a utilização de equipamentos de proteção individual adequados durante a realização do procedimento. O console gerador de laser GreenLight XPS 180W, bem como a fibra MoXy necessários ao procedimento de fotovaporização seletiva da próstata não estão incluídos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre a tecnologia demandada consiste em três estudos (um ensaio clínico e dois estudos observacionais) que compararam a fotovaporização seletiva a laser com GL XPS 180W e a RTUP para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata em populações contendo até 37,1% de pacientes usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. Estes estudos sugerem que não há vantagens significativas da fotovaporização em relação à RTUP em termos de desfechos clínicos e segurança, porém não são apresentadas análises específicas para a população alvo desta demanda que são pacientes com alto risco de sangramento devido ao uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários. Desta forma conclui-se que não há evidência disponível sobre o uso da tecnologia para este subgrupo específico de pacientes.

A possível vantagem econômica da adoção do GL XPS 180W depende de uma diferença mínima de 2,4 dias entre o tempo de internação dos pacientes submetidos à fotovaporização e à RTUP. Porém, este é um parâmetro que apresenta grande incerteza, seja para pacientes com baixo risco ou alto risco de sangramentos. Desta forma, a escassez de evidências sobre o uso do GL XPS 180W em comparação à RTUP, afeta também as estimativas do impacto econômico da incorporação da tecnologia, não sendo possível afirmar se existiria ou não vantagem econômica para o sistema caso a tecnologia fosse adotada.

Em conclusão, os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança da fotovaporização seletiva a laser com GL XPS 180W para tratamento da hiperplasia benigna de próstata em pacientes com alto risco de sangramento devido ao uso de anticoagulantes e/ou antiplaquetários são escassos, pelo que não há evidências suficientes para subsidiar a recomendação de sua adoção para esta população específica.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Produtos para Saúde. GreenLight XPS – instruções de uso. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/Tecnovigilancia/ResultadoGGTPS.asp>>. Acesso em: 30 mar. 2020a.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Produtos para Saúde. Fibra Ótica GreenLight – instruções de uso. Disponível em: < >. Acesso em: 30 mar. 2020b.

Araujo LMT, Klamt JG, Garcia LV. Anestesia para ressecção transuretral de próstata: comparação entre dois períodos em hospital universitário. Rev. Bras. Anesthesiol. [online]. 2005; 55 (2):197-206.

AssesSurgery. The Clavien-Dindo Classification. Disponível em: <<https://www.assesurgery.com/clavien-dindo-classification/>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

Bach, T., Wölbling, F., Gross, A.J. et al. Prospective assessment of perioperative course in 2648 patients after surgical treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol. 2017; 35:285–92.

Bachmann A, Tubaro A, Barber N, D’Ancona F, Muir G, Witzsch U, et al. 180-W XPS greenlight laser vaporisation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 6-month safety and efficacy results of a European multicentre randomised trial - The GOLIATH study. Eur Urol. 2014; 65(5):931–42.

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O’Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al.: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1992; 148: 1549–53.

Brasseti A, DE Nunzio C, Delongchamps NB, Fiori C, Porpiglia F, Tubaro A. Greenlight vaporization of the prostate: is it an adult technique? Minerva Urol Nefrol. Italy; 2017; 69(2):109–18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, 2014. 72 p.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Resolução Normativa nº 428, de 7 de novembro de 2017. Disponível em: <<https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>>. Acesso em: 31 jan. 2020.

Briggs, AH and O'Brien, BJ The death of cost-minimization analysis? Health Economics. 2001; 10(2): 179-84.

Clinicaltrials.gov.br. Glossary of Common Site Terms. Adverse Events. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Recomendações da Conitec. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacoes>>. Acesso em 27 mar. 2020.

Cunningham GR, Kadmon D, O'Leary MP, Givens J. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/medical-treatment-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=Medical%20treatment%20of%20benign%20prostatic%20hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em 21 nov. 2019.

Descazeaud, A., Robert, G., Lebdaï, S. et al. Impact of oral anticoagulation on morbidity of transurethral resection of the prostate. World J Urol. 2011; 29:211–16.

D-TISS. Troca de Informações da Saúde Suplementar. Painel dos Dados. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaMDNlMDNlNzEtZDA5Yy00YzE5LTg2Y2ltY2IxNTBkMTIwM2Q5liwidCI6IjlkYmE0ODBlLTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>>. Acesso em: 30 mar. 2020.

Eken A, Soyupak B. Safety and efficacy of photoselective vaporization of the prostate using the 180-W GreenLight XPS laser system in patients taking oral anticoagulants. J Int Med Res. 2018; 46(3):1230–37.

Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline. J Urol. 2018; 200(3):612-19.

Gardic S, Misrai V, Azzouzi AR, et al. Evaluation of bleeding risk in patients on anticoagulation for mechanical cardiac valve operated for benign prostatic obstruction. Prog Urol. France; 2017; 27(10):559–63.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011; 64(4):395-400.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011; 343:d5928.

INPI. INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL. Registro em vigor no. 840647654 Disponível em: <
<https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/MarcasServletController?Action=detail&CodPedido=2968531>>. Acesso em: 6 abr. 2020.

IPSS. International Prostate Symptom Score. Disponível em: <
https://en.wikipedia.org/wiki/International_Prostate_Symptom_Score>. Acesso em: 29 mar. 2020.

Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ. 1996; 313: 36–9.

Knapp GL, Chalasani V, Woo HH. Perioperative adverse events in patients on continued anticoagulation undergoing photoselective vaporisation of the prostate with the 180-W Greenlight lithium triborate laser. BJU Int. England; 2017;119 Suppl:33–8.

Lee DJ, Rieken M, Halpern J, Zhao F, Pueschel H, Chughtai B, et al. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. Urology. United States; 2016 May;91:167–73.

McVary KT, O'Leary MP, Givens J. Epidemiology and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. 2019. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathophysiology-of-benign-prostatic-hyperplasia?search=Epidemiology%20and%20pathophysiology%20of%20benign%20prostatic%20hyperplasia&source=search_result&selectedTitle=1~106&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 21 nov. 2019.

Mebust WK. Transurethral Surgery, em: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED *et al.* Campbell's Urology, 7th Ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1998; 2:1511-28.

Meskawi, M., Hueber, P., Valdivieso, R. et al. Complications and functional outcomes of high-risk patient with cardiovascular disease on antithrombotic medication treated with the 532-nm-laser photo-vaporization Greenlight XPS-180W for benign prostate hyperplasia. World J Urol. 2019; 37: 1671–78.

Ministério da Saúde. Câncer de Próstata. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-prostata>>. Acesso em: 28 mar. 2020.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009; 6(7): e1000097.

MESH. Medical Subject Headings. Urinary Incontinence. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014549>>. Acesso em: 29 mar. 2020a.

MESH. Medical Subject Headings. Length of Stay. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=length+of+hospital+stay>>. Acesso em: 29 mar. 2020b.

National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Bookshelf. Bladder Post Void Residual Volume. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539839/>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. Medical technologies guidance [MTG29]. GreenLight XPS for treating benign prostatic hyperplasia. 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/mtg29/chapter/1-Recommendations>>. Acesso em: 06 mar. 2020.

Nunes RLV, Antunes AA, Silvinato A, Bernardo WM. Benign prostatic hyperplasia. Brazilian Society of Urology, Brazilian Medical Association. Rev Assoc Med Bras. 2018; 64(10):876-81.

Ong WL, Koh TL, Fletcher J, Gruen R, Royce P. Perioperative Management of Antiplatelets and Anticoagulants Among Patients Undergoing Elective Transurethral Resection of the Prostate--A Single Institution Experience. J Endourol. United States; 2015 Nov;29(11):1321-7.

Pascoe C, Ow D, Perera M, Woo HH, Jack G, Lawrentschuk N. Optimising patient outcomes with photoselective vaporization of the prostate (PVP): a review. Transl Androl Urol. 2017; 6 (Suppl 2):S133-S141.

Rajih E, Tholomier C, Hueber P-A, Alenizi AM, Valdivieso R, Azizi M, et al. Evaluation of Surgical Outcomes with Photoselective GreenLight XPS Laser Vaporization of the Prostate in High Medical Risk Men with Benign Prostatic Enlargement: A Multicenter Study. J Endourol. United States; 2017 Jul; 31(7):686-93.

Reimann M, Fishman N, Lichy I, et al. Outcome of Photoselective Vaporization of the Prostate with the GreenLight-XPS 180Watt System Compared to Transurethral Resection of the Prostate. J Clin Med. 2019; 8(7):1004. Published 2019 Jul 10.

Rieken M, Kaplan SA. Enucleation, Vaporization, and Resection: How To Choose the Best Surgical Treatment Option for a Patient with Male Lower Urinary Tract Symptoms. Eur. Urol. Focus. 2018, 4: 8-10.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. BMJ. 2016; 355: i4919.

Taxa de fluxo urinário (Qmax). Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Urine_flow_rate>. Acesso em: 29 mar. 2020.

Thomas JA, Tubaro A, Barber N, et al. A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the

Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GOLIATH Study. *Eur Urol*. 2016 Jan; 69(1):94–102.

Williams D, Ryce A. Minimally-invasive treatments for lower urinary tract symptoms in people with benign prostatic hyperplasia: a review of clinical effectiveness. Ottawa: CADTH; 2019 Aug (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1172%20MIT%20for%20BPH%20Final.pdf>>. Acesso em: 26/03/2020.

Zheng, X., Qiu, Y., Qiu, S. et al. Photoselective vaporization has comparative efficacy and safety among high-risk benign prostate hyperplasia patients on or off systematic anticoagulation: a meta-analysis. *World J Urol*. 2019; 37: 1377–1387 (2019).

ANEXO 1 – Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Estudo em análise: Fotovaporização Seletiva a Laser para o tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	X				FORMROL PROCEDIMENTOS - CICLO 2019/2020
Autores	2	Identifica os autores.	X				FORMROL PROCEDIMENTOS - CICLO 2019/2020
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			-
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				X	-
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				14 - 15
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				17
Métodos							

Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				18 - 19
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				18 - 19
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				18
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				18
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				18
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				17
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				18
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				32
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				32
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				20 - 31
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		X			-

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.		X			-
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.		X			-
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				20 - 31
	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				20 - 31
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		X			-
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			X		-
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.			X		-
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				66 - 71
<p><i>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). Adaptado por: COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019</i></p>							

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"		
Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não foi encontrado declaração de conflito de interesse tanto do documento fomSUS quanto no Relatório do proponente.
4.1	Não	O relatório do proponente não apresentou um resumo executivo.
8.6	Não	Não foi apresentada lista dos estudos excluídos.
9.1	Não	Foram incluídos estudos sem o comparador considerado padrão-ouro para a indicação.
9.2	Não	Não apresentou avaliação da qualidade metodológica de cada estudo incluído, apenas a classificação do nível de evidência do desenho de estudo.
10	Não	Os resultados são apresentados individualmente na descrição de cada estudo incluídos, sem haver uma discussão do problema e das limitações dos resultados serem extrapolados para uma população de alto risco, uma vez que os estudos incluídos possuem mistura de pacientes com e sem uso de anticoagulantes/antiplaquetários.
11	Parcial	São apresentadas conclusões de cada estudo incluído e a conclusão da avaliação econômica apenas.
12	Parcial	Não é apresentado uma seção de discussão com recomendações claras para a pergunta e população específica de alto risco.
13	Não	O relatório do proponente não apresenta recomendações para ações futuras.
14	Não	Não foram apresentados a contextualização para o âmbito do Agência Nacional de Saúde Suplementar.

Anexo 2 – Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Estudo em análise: Fotovaporização Seletiva a Laser para o tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata.

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	
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 e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				7 - 16
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		60 - 62
Contexto e localização	6	Indicar 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				53 - 58
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				7 - 16
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.		X			
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		53 - 54
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			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				X	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		54 - 58

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			X		53 - 54
Métodos analíticos de apoio	17	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.		X			
Resultados							
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		58 - 59
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		54 - 58
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			X		59 - 60
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			
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				66 - 71

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
5	Parcial	Informa que a população da análise é composta por pacientes com hiperplasia prostática benigna (HPB) com indicação de cirurgia e que possuem maior risco de sangramentos devido ao uso de terapias anticoagulantes/antiplaquetárias. Porém não descreve as características do caso-base.
6	Não	Declara que a análise foi realizada sob a perspectiva da saúde suplementar, porém não indica as particularidades do sistema de saúde sob esta perspectiva.
9	Não	Não declara ou justifica o horizonte temporal da análise. Não está claro o período de tempo considerado nas análises para apuração dos custos e desfechos.
10	Não	Não foi aplicada qualquer taxa de desconto ou ajuste monetário, seja para desfechos ou custos. Como não está claro o horizonte temporal do estudo não foi possível avaliar se estes ajustes seriam necessários ou não.
11	Parcial	Foi realizada análise de custo-minimização em que apenas os custos das alternativas são comparados. O solicitante justificou esta escolha afirmando que estudos clínicos que compararam o GL XPS com a RTUP demonstraram a não-inferioridade do primeiro, pelo que assumiram que ambas as alternativas seriam equivalentes em termos de eficácia. No entanto, o dossiê não informa explicitamente a que estudos clínicos se refere ou qual medida de efetividade foi considerada nestes estudos. É importante ressaltar que para que uma análise de custo-minimização seja uma fonte de evidência confiável para apoiar a tomada de decisão algumas premissas devem ser observadas. É imprescindível que haja evidência clínica de alta qualidade que comprove a equivalência entre as tecnologias que estão sendo comparadas (Briggs & O'Brien, 2001). Além disso, esta equivalência deve ser observada para todos os desfechos clinicamente relevantes, sejam estes primários ou secundários, já que desfechos secundários podem estar associados com diferenças importantes em termos de segurança, custos ou conveniência para os

		pacientes (Jones et al, 1996). Para alguns autores, apenas estudos clínicos especificamente delineados para comprovar a equivalência dos tratamentos seriam adequados para justificar a realização de análises de custo-minimização (Briggs & O'Brien, 2001). Assim, considerando-se que (i) o disposto na seção XX deste parecer sobre a insuficiência das evidências clínicas quanto à eficácia comparativa do GL XPS no tratamento de pacientes com HBP em uso de anticoagulantes e (ii) que o uso do GL XPS e RTUP estão sujeitos à ocorrência de desfechos secundários clinicamente importantes relacionados à segurança, estes mencionados pelo próprio solicitante. Conclui-se que os pressupostos fundamentais das análises de custo-minimização mencionados anteriormente não foram atendidos e, portanto, a sua escolha não foi adequada para o contexto específico desta solicitação.
12	Não	O solicitante realizou uma análise de custo-minimização em que apenas os custos das intervenções são comparados, partindo-se da premissa de que as duas alternativas são equivalentes em termos de eficácia. No entanto, não esclarece ou cita estes estudos, bem como não informa qual medida de efetividade teria sido empregada nestes estudos (vide comentários no item 11 deste checklist).
14	Parcial	<p>Apesar de terem apresentado um modelo do tipo árvore de decisão, a estimativa de consumo de recursos e custos não foi baseada no mesmo. Os itens de custo foram agrupados em três grupos, a saber, (i) custos do procedimento, (ii) hospitalização e (iii) manejo de eventos adversos e as estimativas de consumo de recursos e valores foram obtidas a partir de diferentes fontes.</p> <p>(i) Quanto aos custos dos procedimentos</p> <p>No caso da RTUP, foi considerado apenas um item de custo, a saber, alças de ressecção. Os solicitantes se referiram ao estudo pivotal GOLIAH (Bachman et al, 2014) como referência da frequência de uso das alças bipolar ou monopolar. No, entanto verificaram-se discrepâncias entre os valores do estudo e aqueles apresentados no dossiê. Em Bachman et al (2014), 58,6% dos procedimentos utilizaram alça bipolar e 41,4% a monopolar, enquanto os solicitantes utilizaram os percentuais 40% e 60%, respectivamente. Além disso, foi assumido que cada procedimento utiliza uma única alça, enquanto no estudo de Bachmann et al. (2014) entre 10,3% e 12,7% dos procedimentos utilizam duas alças. Quanto ao valor de cada tipo de alça, o solicitante não apresentou a fonte desta informação.</p> <p>No caso do GL XPS, também foi considerado apenas um item de custo, a saber das fibras. Assumiu-se a utilização de uma fibra por procedimento, apesar do estudo de Bachmann et al, (2014) ter observado que em 8,1% dos casos foram utilizadas duas unidades por procedimento. Em relação ao valor das fibras, assumiu-se um valor de R\$ 4.500,00 em hospitais de grande volume de procedimentos (console fixo) e R\$ 9.000 para os de menor volume (console itinerante), a fonte destes valores não foi apresentada. A estimativa foi dada por meio de um valor arbitrário de R\$ 6.000,00 sem que fosse informado como se chegou a este valor.</p> <p>Em ambos os procedimentos não foram incluídos outros itens de custo como honorários profissionais envolvidos, insumos médico-hospitalares, medicamentos, dentre outros necessários à realização do procedimento.</p> <p>Também não foram incluídos custos de capital. Assumiu-se que os hospitais já possuem os equipamentos necessários à realização da RTUP e que o console do GL XPS seria fornecido em sistema de comodato, sem ônus para o hospital. No entanto, diferença de valor das fibras entre hospitais com equipamento fixo ou itinerante, pode ser sugestivo de que o custo de utilização do console estaria incluído no preço da fibra, o que seria se ao custo de capital igual a zero assumido.</p> <p>ii) Quanto à hospitalização</p> <p>O custo da hospitalização foi calculado pelo produto entre a duração da hospitalização em dias e o custo da diária do leito hospitalar. O número de dias de internação para cada tipo de procedimento foi obtido a partir de dois estudos observacionais não comparativos que incluíram pacientes em uso de anticoagulantes/antiplaquetários orais, a saber Descazeaud et al (2011) e Meskawi et al (2019). Para a RTUP duração média da internação foi de 6,4 dias e para o GL XPS variou entre 0,5 e 2,9 dias. Neste último caso, os solicitantes realizaram a média</p>

		<p>ponderada entre os grupos de pacientes resultando numa duração de 1,1 dias. A utilização de estudos observacionais não comparativos como referência para estimação de parâmetros apresenta limitações já que não foi realizada a análise estatística da diferença entre os grupos. Neste caso em particular, os dois estudos apresentam diferenças importantes em seu desenho. O estudo de Descazeaud et al (2011) é multicêntrico, prospectivo e incluiu apenas pacientes em uso de anticoagulantes/antiplaquetários orais. O estudo de Meskawi et al (2019) é centro único e retrospectivo e inclui também anticoagulantes injetáveis. As características de base dos indivíduos incluídos nos estudos foram diferentes, como por exemplo, o volume da próstata. Os solicitantes não mencionam ou discutem essas limitações.</p> <p>O valor de um dia de internação foi obtido a partir de Teich et al (2015), que analisou o custo da internação de pacientes com síndrome cardíaca aguda no período entre 2010 e 2012 a partir de uma base de dados privada que gerencia dados de seguradoras de saúde. O dossiê não comenta sobre o impacto das características específicas deste grupo de pacientes no custo da internação e também não realizou correção monetária para valor presente.</p> <p>(iii) Quanto ao manejo de eventos adversos</p> <p>O custo de cada tipo de evento adverso foi obtido pelo produto entre o custo esperado para tratamento e a sua incidência. As incidências foram obtidas a partir dos estudos de Descazeaud et al (2010) e Meskawi et al (2018). Não foi apresentada a referência sobre o tratamento adotado no manejo de cada tipo de evento adverso, assim como não foram consideradas possíveis variações da gravidade de cada ocorrência. Além das limitações inerentes ao tipo dos estudos utilizados como fonte para as incidências dos eventos adversos já comentadas acima, foram verificadas falhas na estimativa dos custos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - falha no cálculos da incidências de eventos adversos do GL XPS, o que levou a subestimação de algumas incidências. - Inclusão de medicamentos de uso ambulatorial como itens de custo, os quais não são cobertos pelas operadoras de saúde. - falha no calculo do custo médio de manejo dos eventos adversos em que o solicitante aplicou indevidamente a média aritmética simples. <p>Estas falhas foram corrigidas quando da reanálise dos dados apresentada neste parecer.</p> <p>Finalmente não foram incluídos os custos relativos à reintervenções.</p>
16	Parcial	<p>O modelo proposto pelo solicitante foi do tipo árvore de decisão na qual o paciente com indicação de cirurgia e em uso de anticoagulante poderia ser submetido à: (i) fotovaporização com GL XPS e não necessitar de transfusão sanguínea, ou (ii) fotovaporização com GL XPS e necessitar de transfusão sanguínea, ou (iii) RTUP com GL XPS e não necessitar de transfusão sanguínea, ou (iv) RTUP com GL XPS e necessitar de transfusão sanguínea. O solicitante apresenta uma figura que ilustra a estrutura do modelo, porém esta não é robusta para o caso em análise pois não representa adequadamente o cenário em estudo. O modelo não incorporou de modo explícito eventos importantes para a história clínica dos pacientes os quais potencialmente afetarão o custo dos tratamentos, dentre estes: ocorrência de outras complicações pré-operatórias ou eventos adversos, tempo de internação e necessidade de repetição do procedimento. Além disso, não há qualquer menção ao horizonte temporal da análise, o que dificulta a avaliação da adequação dos valores utilizados como parâmetros do modelo. No entanto, apesar de não terem sido contemplados pelo modelo, alguns destes eventos foram considerados para o cálculo dos custos das intervenções (vide seção XX) de forma que existe uma discrepância entre o modelo apresentado e os custos calculados.</p>
17	Parcial	<p>Não realizou ajustes de heterogeneidade ou incerteza das estimativas.</p>
18	Parcial	<p>Fornecer tabelas para apresentar os inputs empregados no cálculo dos custos e os valores dos insumos, porém algumas referências não são apresentadas.</p>

		Não esclarece os intervalos de valor atribuídos aos parâmetros incluídos na análise de sensibilidade. Informa os tipos de distribuições de probabilidade consideradas para os parâmetros na análise de sensibilidade porem não cita as referencias
19	Parcial	Não calculou razão de custo-efetividade incremental. Apresenta falha no cálculo do custo médio do procedimento de RTUP e no custo médio de manejo dos eventos adversos para ambos os procedimentos.
20	Parcial	Não realizou cálculos incrementais de efetividade e custo-efetividade. Realizou análise de sensibilidade univariada para o custo incremental, porém não esclareceu as faixas de variação dos parâmetros. Informa que foi realizada análise de sensibilidade probabilística porem não apresenta nem discute os resultados.
21	Não	Não discute as limitações e generalização dos achados.

Anexo 3 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Estudo em análise: Fotovaporização Seletiva a Laser para o tratamento de Hiperplasia Benigna da Próstata.

Seção/Item	Item n°	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				60 - 62
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				60 - 62
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				60 - 62
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				60 - 62
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				60 - 62
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				63
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				60 - 62

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				60 - 62
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				62
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				61
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				61
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				54 - 58
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			X		54 - 58
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				60 - 63
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				64
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				64
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			
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				66 - 71

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 nº	Não / Parcial	Justificativa
15	Parcial	Não apresenta a fonte para os custos do procedimento de Ressecção transuretral de próstata
16	Não	Não relata custos associados
17	Não	Alguns custos relacionados à realização dos procedimentos não foram incluídos, como outros honorários profissionais, insumos médico-hospitalares e medicamentos. As limitações da análise quanto ao cálculo de custos são comentadas em detalhe no Anexo 2.
18	Não	Não foram realizados ajustes econômicos
22	Não	Não apresenta ou discute as limitações das análises.

ANEXO 4 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados (unidades de acordo com cada desfecho)	Avaliação da Qualidade Metodológica
<p>Reiman et al., 2019</p> <p>Estudo Observacional Retrospectivo centro único</p> <p>Alemanha</p>	<p>População com aumento benigno da próstata N=254 (N= 140 no grupo com fotovaporização e N=114 no grupo com ressecção transuretral da prostática)</p> <p>Duração: 27 meses de seguimento no grupo de fotovaporização e 36 meses de seguimento no grupo RTUP.</p> <p>Usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetários foi de 37,1% na fotovaporização e 31,6% na RTUP.</p>	<p>Fotovaporização seletiva da próstata com GreenLight XPS 180W X Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP)</p>	<p><u>Desfechos:</u></p> <p>- International Prostate Symptom Score – IPSS unidade: mediana de pontos (mínimo - máximo) e valor p da diferença</p> <p>- IPSS - Quality of Life (IPSS-QoL) unidade: mediana de pontos (mínimo-máximo)</p> <p>- Tempo de cateterização unidade: mediana de dias (mínimo-máximo)</p>	<p><u>Resultados:</u></p> <p><u>Baseline</u> <u>IPSS</u> Fotovaporização: 22 (16,8 a 27) RTUP: 19 (15 a 23); p = 0,02</p> <p><u>IPSS-QoL</u> Fotovaporização: 4 (3 a 5) RTUP: 3 (3 a 4); p = 0,10</p> <p><u>Final Seguimento</u> <u>IPSS</u> Fotovaporização: 5 (3 a 10) em 27 meses RTUP: 5 (2 a 11) em 36 meses p = 0,64</p> <p><u>IPSS-QoL</u> Fotovaporização: 1 (0 a 2) em 27 meses RTUP: 1 (0 a 2) em 36 meses Fotovaporização: 4 (3 a 5) p = 0,49</p> <p><u>Tempo de cateterização</u> Fotovaporização: 1 (1 a 2) RTUP: 2 (2 a 3); p-valor: <0,001</p>	<p>Ferramenta ROBINS-I: Viés global <u>Moderado</u>.</p> <p>Comentário: Apesar do estudo ser retrospectivo, a metodologia foi adequada. Não há informação sobre cegamento dos avaliadores do desfecho, assim não é possível descartar um possível viés na mensuração dos resultados.</p>

			<p>- Tempo de internação hospitalar unidade: mediana de dias (mínimo-máximo)</p> <p>- Estadia prolongada no hospital unidade: mediana de casos (mínimo-máximo)</p> <p>- Tempo de operação unidade: mediana de minutos (mínimo-máximo)</p> <p>- Tempo de operação por volume de próstata unidade: mediana de minuto/mL (mínimo-máximo)</p> <p>- Sangramento intraoperatório unidade: mediana de casos (%)</p> <p>- Eventos adversos unidade: mediana de casos (%); curto prazo: <30 dias; médio prazo: 30-180 dias e longo prazo: >180 dias</p>	<p><u>Tempo de internação hospitalar</u> Fotovaporização: 2 (2 a 3) RTUP: 4 (3 a 5); p-valor: <0,001</p> <p><u>Estadia prolongada no hospital</u> Fotovaporização: n=51 (37%) RTUP: n=66 (58%); p-valor = 0,001</p> <p><u>Tempo de Operação</u> Fotovaporização: 68 (53 a 91) RTUP: 67,5 (46 a 85); p-valor = 0,18</p> <p><u>Tempo de operação por volume de próstata</u> Fotovaporização: 1,30 (1,1 a 1,8) RTUP: 1,32 (1,0 a 1,8); p-valor = 0,44</p> <p><u>Sangramento intraoperatório</u> Fotovaporização: n=7 (5%) RTUP: n=16 (14%); p-valor = 0,01</p> <p><u>Eventos adversos - curto prazo: <30 dias</u> Fotovaporização: n=46 (32,9%) RTUP: n=42 (36,8%); p-valor = 0,51</p> <p><u>Eventos adversos - médio prazo: 30-180 dias</u> Fotovaporização: n=6 (4,3%) RTUP: n=4 (3,5%); p-valor = 0,75</p>	
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			<p>- Evento adverso – retenção urinária aguda (mais comum) unidade: mediana de casos (%)</p> <p>- Evento adverso – hematúria prolongada unidade: mediana de casos (%)</p> <p>- Necessidade de reintervenção unidade: mediana de pacientes (%)</p> <p>- Reintervenção devido a sangramento unidade: mediana de casos (%)</p>	<p><u>Eventos adversos - longo prazo: >180 dias</u> Fotovaporização: n=3 (2,1%) RTUP: n=3 (2,6%); p-valor =: 0,80</p> <p><u>Evento adverso – retenção urinária aguda (mais comum)</u> a) curto prazo: <30 dias Fotovaporização: n=8 (5,7%) RTUP: n=11 (9,6%); p-valor=: 0,24</p> <p>b) médio prazo: 30-180 dias Fotovaporização: n=6 (4,4%) RTUP: n=4 (3,5%); p-valor =: 0,75</p> <p>c) longo prazo: >180 dias Fotovaporização: n=3 (2,1%) RTUP: n=3 (2,6%); p-valor = 0,80</p> <p><u>Eventos adversos - hematúria prolongada - curto prazo: <30 dias</u> Fotovaporização: n=15 (10,7%) RTUP: n=14 (12,3%); p-valor = 0,70</p> <p><u>Necessidade de reintervenção</u> Fotovaporização: n=6 (4,3%) RTUP: n=11 (10%); p-valor = 0,09</p> <p><u>Reintervenção devido a sangramento (casos)</u> Fotovaporização: n=0 (0%) RTUP: n=3 (2,6%); p-valor = 0,09</p>	
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			- Taxa de Incontinência de urgência pós-operatória unidade: mediana de casos (%)	<u>Taxa de Incontinência de urgência pós-operatória (%)</u> Fotovaporização: n=3 (2,1%) RTUP: n=3 (2,6%); p-valor = 0,80	
Limitações: Natureza retrospectiva do estudo e a variação de tempo de seguimento entre os grupos em comparação.					
Bach et al., 2016 Estudo Observacional Prospectivo multicêntrico Alemanha	População com obstrução prostática benigna N= 2648 (N= 468 no grupo com fotovaporização; N=798 no grupo com ressecção transuretral da prostática e N=1382 enucleação com laser de túlio) Duração: 4 anos (janeiro de 2011 a dezembro de 2014). Usuários de anticoagulantes e/ou antiplaquetário foi de 31,1% na fotovaporização e 29,4% na RTUP.	Fotovaporização seletiva da próstata com GreenLight XPS 180W X Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP)	<u>Desfechos:</u> - International Prostate Symptom Score – IPSS unidades: média de pontos ± desvio padrão - International Prostate Symptom Score -Quality of Life (IPSS-QoL – pontos) unidades: média de pontos ± desvio padrão - Taxa máxima de fluxo urinário (Qmax) – pré e pós-operatória unidade: média de mL/s ± desvio padrão - Urina residual pós micção – pré e pós-operatória unidade: média de mL ± desvio padrão	<u>Resultados:</u> <u>IPSS</u> <u>Baseline</u> Fotovaporização: 22,0 ± 6,0 RTUP: 20,4 ± 7,5; p < 0,01 <u>IPSS-QoL</u> <u>não esclarece se é baseline ou pós tratamento</u> Fotovaporização: 4,3 ± 1,0 RTUP: 3,8 ± 1,7; p < 0,01 <u>Qmax pré-operatória</u> Fotovaporização: 10,4 ± 5,6 RTUP: 12,3 ± 9,0; p –valor não significativo <u>Qmax pós-operatória</u> Fotovaporização: 18,2 ± 9,6 RTUP: 18,8 ± 9,6; p –valor não significativo <u>Urina residual pós micção pré-operatória</u> Fotovaporização: 162,0 ± 180,9 RTUP: 187,4 ± 305,6; p = 0,011	Ferramenta ROBINS-I: Viés global <u>Moderado</u> . Comentário: Não há informação sobre cegamento dos avaliadores do desfecho, assim não é possível descartar um possível viés na mensuração dos resultados.

			<p>- Tempo de internação hospitalar unidade: média de dias \pm desvio padrão</p> <p>- Tempo de operação por volume de próstata unidade: média de minutos \pm desvio padrão</p> <p>- Reintervenção devido a presença de tecido residual e obstrução persistente unidade: número de casos</p> <p>- Reintervenção devido a sangramento unidade: número de casos</p>	<p><u>Urina residual pós micção pós-operatória</u> Fotovaporização: $47,8 \pm 123,6$ RTUP: $44,8 \pm 114,6$; $p < 0,001$</p> <p><u>Tempo de internação hospitalar</u> Fotovaporização: $2,8 \pm 1,7$ RTUP: $4,4 \pm 2,7$; $p < 0,001$</p> <p><u>Tempo de operação por volume de próstata</u> <u>a) próstata < 40 ml</u> Fotovaporização: 44 RTUP: 37; $p < 0,001$</p> <p><u>b) próstata entre 40 e 79 ml</u> Fotovaporização: 63 RTUP: 57; $p < 0,001$</p> <p><u>c) próstata ≥ 80 ml</u> Fotovaporização: 97 RTUP: 61,5; $p < 0,001$</p> <p><u>Reintervenção devido a presença de tecido residual e obstrução persistente</u> Fotovaporização: $n = 0$ RTUP: 18; p-valor não avaliado.</p> <p><u>Reintervenção devido a sangramento nos pacientes com uso de anticoagulantes</u> Fotovaporização: $n = 7$</p>	
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

			<p>- Incontinência pós-operatória unidade: casos (%)</p> <p>- Eventos adversos unidades: casos (%)</p>	<p>RTUP: n=17; p-valor não avaliado</p> <p><u>Incontinência pós-operatória</u> Fotovaporização: n=10 (2,1%) RTUP: n= 13 (1,6%); p-valor não avaliado</p> <p><u>Eventos adversos (casos)</u> Fotovaporização: n=81 (17,3%) RTUP: n= 160 (20,1%); p-valor =0,016</p>	
Limitações: Não há informação sobre cegamento dos avaliadores do desfecho e presença de pacientes com retenção urinária aguda antes das intervenções.					
<p>Thomas et al., 2016 Estudo GOLIATH</p> <p>Ensaio clínico randomizado multicêntrico em nove países da Europa (Alemanha, Áustria, Bélgica, Espanha, França, Holanda, Itália, Reino Unido e Suíça)</p> <p>Para o desfecho</p>	<p>População com obstrução prostática benigna N= 281 pacientes (N= 139 no grupo com fotovaporização; N= 142 no grupo com RTUP)</p> <p>Duração: 2 anos (média de seguimento de 23 meses para ambos os grupos)</p> <p>População por seguimento: - 6 meses: N= 134 no grupo com fotovaporização e N= 131 no grupo com RTUP; - 12 meses: N= 131 no grupo com fotovaporização e N= 127 no grupo com RTUP; - 24 meses: N= 128 no grupo com fotovaporização e N= 121 no grupo com RTUP</p>	<p>Fotovaporização seletiva da próstata com GreenLight XPS 180W X Ressecção Transuretral da Próstata (RTUP)</p>	<p><u>Desfechos</u> (baseline, 6, 12 e 24 meses):</p> <p>- International Prostate Symptom Score – IPSS unidades: média de pontos ± desvio padrão</p>	<p><u>Resultados:</u></p> <p><u>IPSS</u> a) baseline Fotovaporização: 21,2 ± 5,9 RTUP: 21,7 ± 6,4 b) 6 meses Fotovaporização: 6,8 ± 5,2 RTUP: 5,6 ± 4,9 diferença (IC95%): 1,2 (-0,0 a 2,4) c) 12 meses Fotovaporização: 6,9 ± 6,0 RTUP: 5,7 ± 5,3 diferença (IC95%): 1,2 (-0,2 a 2,6) d) 24 meses Fotovaporização: 6,9 ± 6,0 RTUP: 5,9 ± 6,1 diferença (IC95%): 1,0 (-0,5 a 2,5)</p>	<p>Ferramenta ROB: Viés global</p> <p>Seleção da sequência aleatória: Risco Baixo</p> <p>Ocultação de alocação: Risco Baixo</p> <p>Cegamento de participantes e profissionais: Risco Incerto</p> <p>Cegamento de avaliadores de desfecho: Risco Baixo</p>

<p>Tempo de internação hospitalar foi utilizado o estudo Bachmann et al., 2014.</p>	<p>Percentual de usuários de anticoagulantes/ antiplaquetário foi de 24,6% em ambos os grupos.</p>		<p>- International Prostate Symptom Score-Qualidade de vida (IPSS-QoL) unidades: média de pontos \pm desvio padrão</p> <p>- Taxa máxima de fluxo urinário (Qmax) unidades: média de mL/s \pm desvio padrão</p> <p>- Tempo de internação hospitalar</p>	<p><u>Qualidade de vida (IPSS-QoL)</u> a) baseline Fotovaporização: $4,6 \pm 1,1$ RTUP: $4,5 \pm 1,4$ b) 6 meses Fotovaporização: $1,5 \pm 1,4$ RTUP: $1,2 \pm 1,2$; p-valor: 0,1 c) 12 meses Fotovaporização: $1,4 \pm 1,4$ RTUP: $1,2 \pm 1,3$; p-valor: 0,2 d) 24 meses Fotovaporização: $1,3 \pm 1,2$ RTUP: $1,2 \pm 1,3$; p-valor: 0,6</p> <p><u>Taxa máxima de fluxo urinário</u> a) baseline Fotovaporização: $9,5 \pm 3,0$ RTUP: $9,9 \pm 3,5$ b) 6 meses Fotovaporização: $23,3 \pm 10,1$ RTUP: $24,3 \pm 11,4$ diferença (IC95%): - 1,0 (-3,7 a 1,8) c) 12 meses Fotovaporização: $22,9 \pm 10,7$ RTUP: $24,7 \pm 10,1$ diferença (IC95%): - 1,7 (-4,5 a 1,0) d) 24 meses Fotovaporização: $21,6 \pm 10,7$ RTUP: $22,9 \pm 9,3$ diferença (IC95%): - 1,3 (-4,0 a 1,4)</p> <p><u>Tempo de internação hospitalar*</u> Fotovaporização: $2,7 \pm 2,6$</p>	<p>Desfechos Incompletos: Risco Baixo</p> <p>Relato de desfecho seletivo: Risco Baixo</p> <p>Outras fontes de viés: Risco Incerto</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>unidades: média de dias \pm desvio padrão</p> <p>- Pacientes livre de complicações unidades: casos (%)</p> <p>- Necessidade de reintervenção <u>unidade: casos (%)</u></p> <p>- Eventos adversos totais unidade: casos (%)</p>	<p>RTUP: $4,0 \pm 2,6$ *os dados originais em Bachmann et al., (2014) foram apresentados em horas e adaptados para dias pela divisão por 24 horas.</p> <p><u>Pacientes livre de complicações</u> a) 6 meses Fotovaporização: 87,3% RTUP: 83,3% diferença (IC95%): 4,0% (-4,6% a 12,6%) b) 12 meses Fotovaporização: 84,7% RTUP: 80,5% diferença (IC95%): 4,3% (-5,0% a 13,6%) c) 24 meses Fotovaporização: 83,6% RTUP: 78,9% diferença (IC95%): 4,7% (-5,0% a 14,4%)</p> <p><u>Necessidade de reintervenção</u> a) 6 meses Fotovaporização: n=5 (3,7%) RTUP: n=7 (5,3%) b) 12 meses Fotovaporização: n=6 (4,6%) RTUP: n=2 (1,6%) c) 24 meses Fotovaporização: n=4 (3,1%) RTUP: n=1 (0,8%)</p> <p><u>Eventos adversos totais (casos)</u> a) 6 meses</p>	
--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

				Fotovaporização: n= 69 (51%) RTUP: n= 64 (48,8%) b) 12 meses Fotovaporização: n= 12 (9,2%) RTUP: n= 5 (3,9%) c) 24 meses Fotovaporização: n= 5 (3,9%) RTUP: n= 2 (1,7%)	
Limitações: Não houve cegamento para os pacientes e os médicos.					

