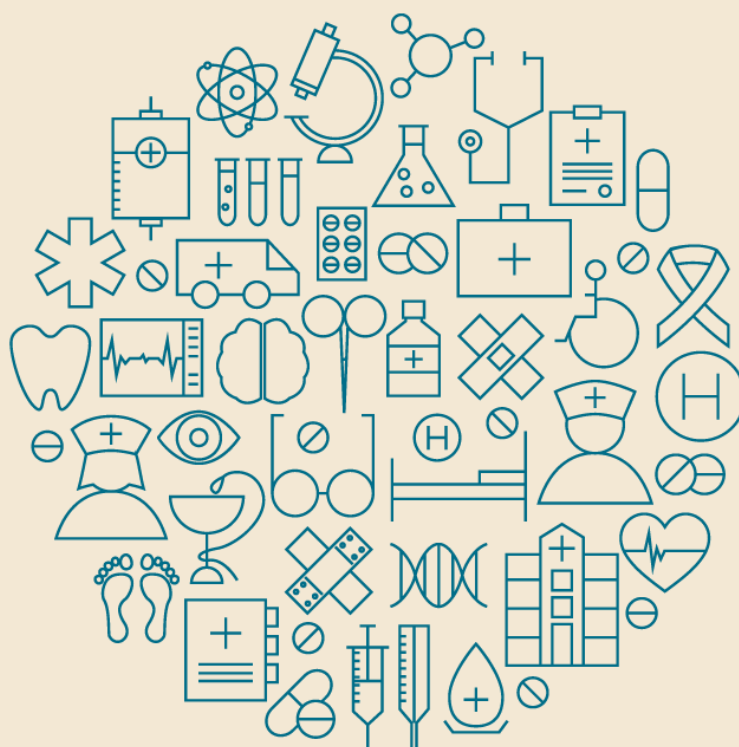


Radioembolização hepática para carcinoma hepatocelular



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

<p>Radioembolização hepática para carcinoma hepatocelular</p>
--

Elaborado por:

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

São Paulo - SP

Julho/2020

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

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
3.2. Tratamento recomendado.....	12
4. A Tecnologia	18
4.1. Descrição	18
4.2. Ficha técnica	18
5. Análise da evidência.....	20
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	20
5.2. Avaliação crítica da demanda	21
5.3. Resultados dos estudos incluídos	23
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	25
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	27
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	30
5.7. Implementação	30
5.8. Considerações finais.....	30
6. Referências	32

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Linha de tratamento atual e após a inclusão da tecnologia no rol17

Figura 2 População elegível de acordo com a proposta apresentada27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento ...8

Tabela 2 Recomendações da EASL para o tratamento do CHC13

Tabela 3 Modalidades terapêuticas recomendadas pelo PCDT do Ministério da Saúde16

Tabela 4 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....20

Tabela 5 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....21

Tabela 6 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da radioembolização hepática do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente26

Tabela 7 Parâmetros de custo e fontes de dados28

Tabela 8 Impacto orçamentário total, por cenário29

Tabela 9 Impacto orçamentário incremental29

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

Anexo II: Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo III: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

Anexo IV: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CHC Carcinoma hepatocelular

EASL European Association for the Study of the Liver

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ECR Ensaio clínico randomizado

GRADE *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HR *Hazard ratio*

IC Intervalo de confiança

INCA Instituto Nacional do Câncer

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

PICO População, intervenção, comparador e desfecho (*outcome*)

QALY *Quality adjusted life years* (anos de vida ajustados à qualidade de vida)

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RR Risco relativo

SIRT Selective Internal Radiation Therapy

TACE Transarterial chemoembolization (quimioembolização transarterial)

TARE Transarterial Radioembolization (radioembolização transarterial)

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, aos aspectos de custo-efetividade e ao impacto orçamentário da radioembolização hepática para carcinoma hepatocelular, visando avaliar sua incorporação no Rol (**Tabela 1**).

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.18nvxcglvzGGE	9738567	Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Radioembolização hepática

Indicação: Carcinoma hepatocelular

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é um câncer maligno que se desenvolve nos hepatócitos do parênquima hepático. Em virtude do comprometimento da função hepática, o CHC pode impactar negativamente sobre os vários processos metabólicos, afetando negativamente a qualidade de vida e reduzindo a sobrevida dos pacientes.

A radioembolização hepática, também denominada Terapia de Radiação Seletiva Interna (*Selective Internal Radiation Therapy* ou SIRT) ou Radioembolização Transarterial (*Transarterial Radioembolization* ou TARE), é definida como a infusão de microesferas revestidas com ítrio-90 (Y-90), um isótopo emissor de energia beta, pela artéria hepática. Em função da hipervascularização dos tumores encontrada no CHC, as microesferas injetadas por via intra-arterial se distribuem principalmente na área do tumor e, assim, entregam a radiação beta de alta energia e baixa penetração, para reduzir o risco de afetar o parênquima hepático circunvizinho.

Pergunta: O proponente apresentou a seguinte pergunta norteadora: ‘A radioembolização hepática é um tratamento mais eficaz, seguro e econômico do que o sorafenibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, predominantemente intra-hepático e irressecável, quando os pacientes são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática?’

Evidências científicas: Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando o tratamento com radioembolização ao tratamento com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, predominantemente intra-hepático e irressecável. Não houve diferenças em relação à sobrevida global (HR= 1,12, IC 95% 0,97 a 1,30; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$, certeza da evidência muito baixa), à qualidade de vida relacionada à saúde nos dois estudos (resultados não agrupados em metanálise), em relação à sobrevida livre de progressão (resultados não agrupados em metanálise), em relação à resposta parcial (RR=0,94, IC 95% 0,84 a 1,05; 748 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$, certeza da evidência muito baixa). A ocorrência de eventos adversos graves foi menor no grupo radioembolização em um estudo (20,8% versus 35,2%, $p=0,0016$), porém no outro ECR ocorreram 13 mortes relacionadas ao tratamento no grupo

radioembolização versus 12 mortes relacionadas ao tratamento no grupo sorafenibe (resultados não agrupados em metanálise). O tratamento com sorafenibe se associou a menor risco de eventos adversos não graves (reação cutânea mão-pé, erupção cutânea, diarreia e hipertensão. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao risco de apresentar hipoalbuminemia e fadiga (certeza da evidência baixa).

Avaliação econômica: O proponente apresentou um modelo de transição de estados para a avaliação da custo-efetividade da radioembolização hepática em relação ao sorafenibe. O desfecho de efetividade utilizado foi o número de vidas salvas, e o horizonte temporal de 2 anos. A fonte de informação para o desfecho de efetividade foi um único ensaio clínico randomizado. Foram considerados os custos diretos assistenciais. As fontes de informação para a estimativa de custos foi base nacional aberta da ANS, disponíveis no Portal Brasileiro de Dados Abertos. A estimativa de razão de custo-efetividade incremental do proponente foi de -R\$ 4.422,82/vida salva. Entretanto, o modelo apresentado possui limitações importantes, com destaque para a utilização do número absoluto de participantes vivos em cada braço no ECR, sem considerar a significância estatística dos resultados. Destaca-se que a análise agrupada dos dois ensaios clínicos randomizados disponíveis não evidencia diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevida global. Diante destas limitações, considerou-se que as estimativas apresentadas para a razão de custo-efetividade incremental podem não ser representativas do cenário real.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente apresentou limitações em relação ao cálculo da população alvo e ao cálculo do custo do tratamento comparador. Considerando-se estas limitações, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário. O impacto orçamentário total obtido no cenário alternativo foi de R\$ R\$ 962.022,82 no primeiro ano e de R\$ 5.280.710,34 em cinco anos. O impacto orçamentário incremental, em relação ao tratamento com o sorafenibe, foi de R\$ 19.208,98 no primeiro ano e de R\$ 309.169,56 em cinco anos.

Experiência internacional: O NICE recomenda a radioembolização hepática entre as alternativas de tratamento do carcinoma hepatocelular, embora reconheça a existência de incertezas quanto à sua eficácia em comparação com outras modalidades de tratamento. A resposta rápida com revisão de literatura publicada em 2016 pela CADTH aponta que muitas revisões sistemáticas encontradas concluíram que o tratamento de radioembolização para pacientes com carcinoma hepatocelular é efetivo e/ou seguro. Entretanto, não foram encontradas recomendações a respeito de sua utilização no Canadá.

Considerações Finais: Em relação ao tratamento com sorafenibe, atualmente disponível na saúde suplementar, a radioembolização hepática não parece trazer vantagens em relação à sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e resposta parcial. A certeza destas evidências é considerada muito baixa, e, portanto, as estimativas de efeito podem vir a ser modificadas com novos estudos. O tratamento com sorafenibe se associou a menor risco de eventos adversos não graves (reação cutânea mão-pé, erupção cutânea, diarreia e hipertensão), porém estas evidências são de baixa certeza.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um câncer maligno que se desenvolve nos hepatócitos do parênquima hepático, levando ao comprometimento de processos metabólicos e, em última instância, ao comprometimento da qualidade de vida e à redução da sobrevida¹.

Segundo dados da OMS, em 2018 o câncer de fígado foi o sexto tipo de câncer mais incidente, com incidência de 9,3 novos casos para cada 100.000 habitantes ao ano, ocupando a quarta posição em relação à mortalidade, com 8,5 mortes registradas a cada 100.000 habitantes ao ano. No Brasil, em homens com idade igual ou superior a 50 anos, o câncer de fígado tem uma incidência de 28,6 casos e 27,2 mortes a cada 100.000 indivíduos ao ano².

Os principais fatores de risco para o CHC são infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV), alimentos contaminados por aflatoxina, abuso de álcool, obesidade, tabagismo e diabetes tipo 2², além de esteatose hepática não alcoólica, caracterizada pelo acúmulo prejudicial de gordura no fígado. Por ser uma doença silenciosa, assim como seus fatores de risco, o diagnóstico do CHC tende a ser tardio, o que limita a eficácia dos tratamentos disponíveis para a doença³.

O estágio inicial do CHC (BCLC estágios 0 ou A) é definido como presença de tumor único < 2 cm e Child-Pugh A (BCLC 0); ou tumores únicos com mais de 2 cm de diâmetro ou até três nódulos com menos de 3 cm de diâmetro, ECOG-0 e função hepática preservada (BCLC A). CHC intermediário (BCLC estágio B) corresponde a tumores multinodulares assintomáticos sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática. O CHC avançado (estágio C da BCLC) é definido como tumores sintomáticos, ECOG 1 a 2, invasão macrovascular (invasão segmentar ou portal) ou disseminação extra-hepática (envolvimento linfonodal ou metástases). O estágio BCLC D corresponde à presença de sintomas importantes ou Child-Pugh C⁴.

3.2. Tratamento recomendado

A escolha terapêutica deve ser orientada por fatores como presença ou não de cirrose e estadiamento do carcinoma hepatocelular.

A *European Association for the Study of the Liver* (EASL) traz recomendações em relação ao tratamento do CHC apresentadas na **Tabela 2**⁴:

TABELA 2 Recomendações da EASL para o tratamento do CHC

Ressecção hepática:

- A ressecção cirúrgica é recomendada como tratamento de escolha em pacientes com CHC sem cirrose hepática (evidência baixa; recomendação forte).
- As indicações para ressecção do CHC em pacientes cirróticos devem se basear na avaliação composta multiparamétrica da função hepática, presença ou não de hipertensão portal, extensão da hepatectomia, volume esperado do remanescente hepático futuro, status de desempenho e presença de comorbidades (evidência alta; recomendação forte).
- Ressecção hepática é recomendada para CHC único de qualquer tamanho e, em particular, para tumores > 2 cm, quando a função hepática é preservada e o volume hepático remanescente é mantido (evidência moderada; recomendação forte).
- Pacientes com CHC manifestando dois ou três nódulos dentro dos critérios de Milão pode ser elegível para ressecção hepática de acordo com o estado funcional do paciente, presença de comorbidades e preservação da função hepática e volume remanescente (evidência baixa; recomendação fraca).
- Presença de invasão macrovascular relacionada ao CHC é uma contraindicação para ressecção hepática (evidência moderada).
- Terapias neoadjuvantes ou adjuvantes não são recomendadas porque não foi comprovado que melhoram o resultado dos pacientes tratados com ressecção (evidência alta; recomendação forte).

Transplante hepático:

- O transplante hepático é recomendado como a opção de primeira linha para o CHC dentro dos critérios de Milão, com contraindicação para a ressecção (evidência alta; recomendação forte).
- Invasão vascular do tumor e as metástases extra-hepáticas são uma contraindicação absoluta para a transplante hepático no CHC (evidência alta).

- Em candidatos a transplante hepático com CHC, o uso de terapias loco-regionais pré-transplante (neoadjuvante) é recomendado.

Ablação local e radioterapia externa:

- A ablação térmica com radiofrequência é o padrão de atendimento para pacientes com tumores BCLC 0 e A não adequados para cirurgia (alta evidência; forte recomendação). A ablação térmica em tumores únicos de tamanho de 2 a 3 cm é uma alternativa à ressecção cirúrgica com base em fatores técnicos (localização do tumor), condições hepáticas e extra-hepáticas dos pacientes.
- Em pacientes com CHC em estágio muito inicial (BCLC-0), a ablação por radiofrequência em locais favoráveis pode ser adotada como terapia de primeira linha, mesmo em pacientes cirúrgicos (evidência moderada; recomendação forte).
- A ablação por micro-ondas mostrou resultados promissores para controle e sobrevivência local (evidência baixa). Outras terapias ablativas estão sob investigação.
- A injeção de etanol é uma opção em alguns casos em que a ablação térmica não é tecnicamente viável, especialmente em tumores <2 cm (evidência alta; recomendação forte)
- A radioterapia por feixe externo está sob investigação. Até o momento, não há evidências robustas para apoiar essa abordagem terapêutica no tratamento do CHC (evidência baixa; recomendação fraca).

Quimioembolização (*transarterial chemoembolisation* ou TACE) ou a radioembolização transarterial (*transarterial radioembolisation* ou TARE):

- O TACE é recomendado para pacientes com BCLC estágio B e deve ser realizado de maneira seletiva (evidência alta; recomendação forte). TACE não deve ser utilizado em pacientes com doença hepática descompensada, disfunção avançada do fígado e/ou rim, invasão vascular macroscópica ou disseminação extra-hepática (evidência alta; recomendação forte).
- O TARE / SIRT usando microesferas de ítrio-90 foi investigado em pacientes com BCLC A antes do transplante hepático, em pacientes com BCLC-B comparado ao TACE e em pacientes com BCLC C em comparação ao sorafenibe. Os dados atuais mostram um bom

perfil de segurança e controle local do tumor, mas não demonstram benefícios gerais de sobrevida em comparação com o sorafenibe em pacientes com BCLC B e C. O subgrupo de pacientes beneficiados pelo TARE precisa ser definido (evidência moderada).

Terapias sistêmicas:

- O sorafenibe é a terapia sistêmica de primeira linha padrão para o CHC. É indicado para pacientes com função hepática bem preservada (Child-Pugh A) e com tumores avançados BCLC C) ou tumores em estágio inicial em progressão ou inadequados para terapias locorregionais (evidência alta; recomendação forte).
- O lenvatinibe mostrou-se não inferior ao sorafenibe e também pode ser recomendado na terapia de primeira linha para o CHC. É indicado para pacientes com função hepática bem preservada (classe Child-Pugh A), bom estado funcional e com tumores avançados BCLC C, sem invasão da veia porta ou em CHC com progressão ou inadequação para terapias locorregionais (evidência alta; recomendação forte).
- Pacientes no estágio BCLC D, que não são candidatos ao transplante de fígado, devem receber apoio paliativo, incluindo tratamento da dor, nutrição e apoio psicológico. Em geral, eles não devem ser considerados para ensaios clínicos (evidência baixa; recomendação forte).

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde do Brasil recomenda o tratamento cirúrgico para pacientes com condições clínicas e extensão tumoral compatíveis com realização de cirurgia. Em pacientes cirróticos, apenas os casos com classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta são candidatos à ressecção hepática com segurança. O transplante hepático é uma opção terapêutica para doentes que apresentem inicialmente tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicial.

Nos casos em que a condição clínica do doente não é compatível com a realização de cirurgia radical ou quando se aguarda a realização de transplante hepático, outros procedimentos para tratamento locorregional podem resultar em regressão tumoral, sendo citados (i) a ablação química por injeção

percutânea, indicada para doentes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm; (ii) a ablação por radiofrequência, indicada para lesão tumoral de até 4 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta, em localização acessível; (iii) a quimioembolização arterial, em pacientes com doença irrissecável e com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas⁵.

O PCDT recomenda as opções terapêuticas apresentadas na Tabela 3, de acordo com a classificação BCLC (Tabela 3).

TABELA 3 Modalidades terapêuticas recomendadas pelo PCDT do Ministério da Saúde

Estágio da doença (BCLC)	Modalidade Terapêutica
Estágio 0	<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção cirúrgica • Injeção percutânea de etanol • Ablação por radiofrequência
Estágio A	<ul style="list-style-type: none"> • Ressecção cirúrgica • Transplante hepático • Injeção percutânea de etanol • Ablação por radiofrequência
Estágio B	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estágio C	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia paliativa
Estágio D	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral

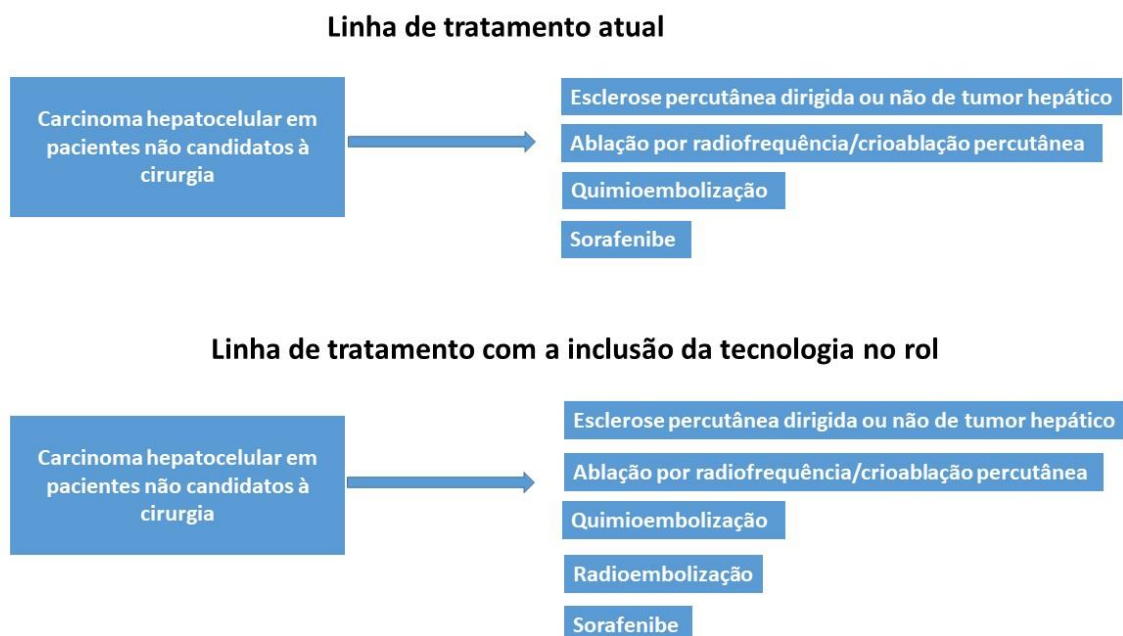
Fonte: Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. *Ministério Da Saúde*. 2014;1:356.

O rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar de 2018 contempla, além do tratamento cirúrgico e quimioterápico, as seguintes modalidades de tratamento:

- esclerose percutânea dirigida ou não de tumor hepático (alcoólização);
- ablação por radiofrequência/crioablação percutânea do câncer primário hepático guiada por ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada (com diretriz de utilização);
- ablação por radiofrequência/crioablação do câncer primário hepático por laparotomia (com diretriz de utilização);
- ablação por radiofrequência/crioablação do câncer primário hepático por videolaparoscopia (com diretriz de utilização);
- quimioembolização para tratamento de tumor hepático;
- sorafenibe.

O fluxo de tratamento antes e após a incorporação da radioembolização hepática, considerando-se os tratamentos atualmente incluídos no rol da ANS, está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 Linha de tratamento atual e após a inclusão da tecnologia no rol



4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A radioembolização hepática é uma terapia locorregional que consiste na administração de microesferas revestidas com radioisótopos por via arterial intra-hepática⁶. As técnicas de radioembolização seletiva visam a minimizar a exposição à radiação potencialmente prejudicial a tecidos orgânicos saudáveis⁶.

4.2. Ficha técnica

Atualmente, existem dois produtos comerciais registrados no Brasil para a radioembolização hepática:

a) Nome do produto: SIR-SPHERES® MICROESFERAS E SISTEMA DE ENTREGA

Nome técnico: Sementes para irradiação

Número de registro: 80102511187

Autorização: 8010251

Processo: 25351.403509 / 2012-55

Validade: 20/01/2014

Apresentação/Modelo: SIR-Y001, SIR-D001, SIR-V001, SIR-H001, SIR-B002, SIR-S001.

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / Proprietário: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA (04.718.143/0001-94)

Fabricante: Sirtex Wilmington LLC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Sirtex Medical Limited - AUSTRÁLIA

SIR-Spheres® Y-90 microesferas de resina é fornecido em um frasco estéril contendo 3 GBq \pm 10% de Y-90 (no momento da calibração), impregnados em 40-80 milhões de microesferas contidas em um volume de 5 ml de água para injeção. Cada frasco é enviado dentro de um recipiente de chumbo com

uma espessura mínima de 6,4 mm e este conjunto está contido dentro de uma unidade de empacotamento tipo A. Tais materiais devem ser armazenados no recipiente de transporte em temperatura ambiente (15-25 ° C) e só deverão ser abertos no momento da aplicação⁶.

A data de calibração do conteúdo radioativo e as informações de expiração são citadas no rótulo do frasco. A vida útil de cada unidade SIR-Spheres[®] fornecida é de 24 horas após o tempo de calibração. O diâmetro da partícula também é validado antes do envio, para estar na faixa de $32,5 \pm 2,5 \mu\text{m}^6$.

b) Nome do produto: Microesferas de vidro de Ítrio-90 TheraSphere

Nome técnico: Micropartículas Para Embolização

Número de registro: 80117580519

Autorização: 8011758

Processo: 25351.341796/2016-99

Validade: 06/03/2027

Apresentação/Modelo: nenhum modelo encontrado

Classificação de Risco: IV - RISCO MÁXIMO

Nome da empresa / proprietário: EMERGO BRAZIL IMPORT IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE PRODUTOS MEDICOS HOSPITALARES LTDA

Fabricante: BIOCOMPATIBLES UK LIMITED - REINO UNIDO

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da radioembolização para carcinoma hepatocelular, 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 na **Tabela 4**.

TABELA 4 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com carcinoma hepatocelular irrissecável, intermediário ou avançado, fígado-dominante, que são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática
Intervenção (tecnologia)	Radioembolização hepática
Comparação	Sorafenibe
Desfechos (outcomes)	Tempo de sobrevida, Tempo para Progressão do Tumor, Taxa de Resposta Global, Taxa de Resposta intra-hepática; Efeitos Adversos, HR-QoL
Tipo de estudo	Não informado

Pergunta: O uso da radioembolização hepática é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma hepatocelular irrissecável, intermediário ou avançado, fígado-dominante, que são inadequados, refratários ou intolerantes à quimioembolização hepática, quando comparados ao sorafenibe?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE (via PubMed), Cochrane, Bireme e LILACS, o proponente selecionou cinco referências. Os critérios de inclusão e de exclusão dos estudos descritos não foram explicitados no parecer técnico-científico apresentado pelo proponente.

O proponente não apresentou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados.

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo I**, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO, em virtude da ausência de definição do desenho de estudo elegível para o parecer técnico-científico;
- Estratégia de busca, em virtude da ausência de utilização dos descritores oficiais das bases;
- Critérios de elegibilidade, pela restrição por idioma de publicação e pela ausência de relato dos critérios de inclusão e exclusão;
- Avaliação do risco de viés, pela ausência de avaliação do risco de viés nos estudos incluídos;
- Estudos incluídos, pela inclusão de um estudo não comparativo.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente os ensaios clínicos randomizados. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Tabela 5**.

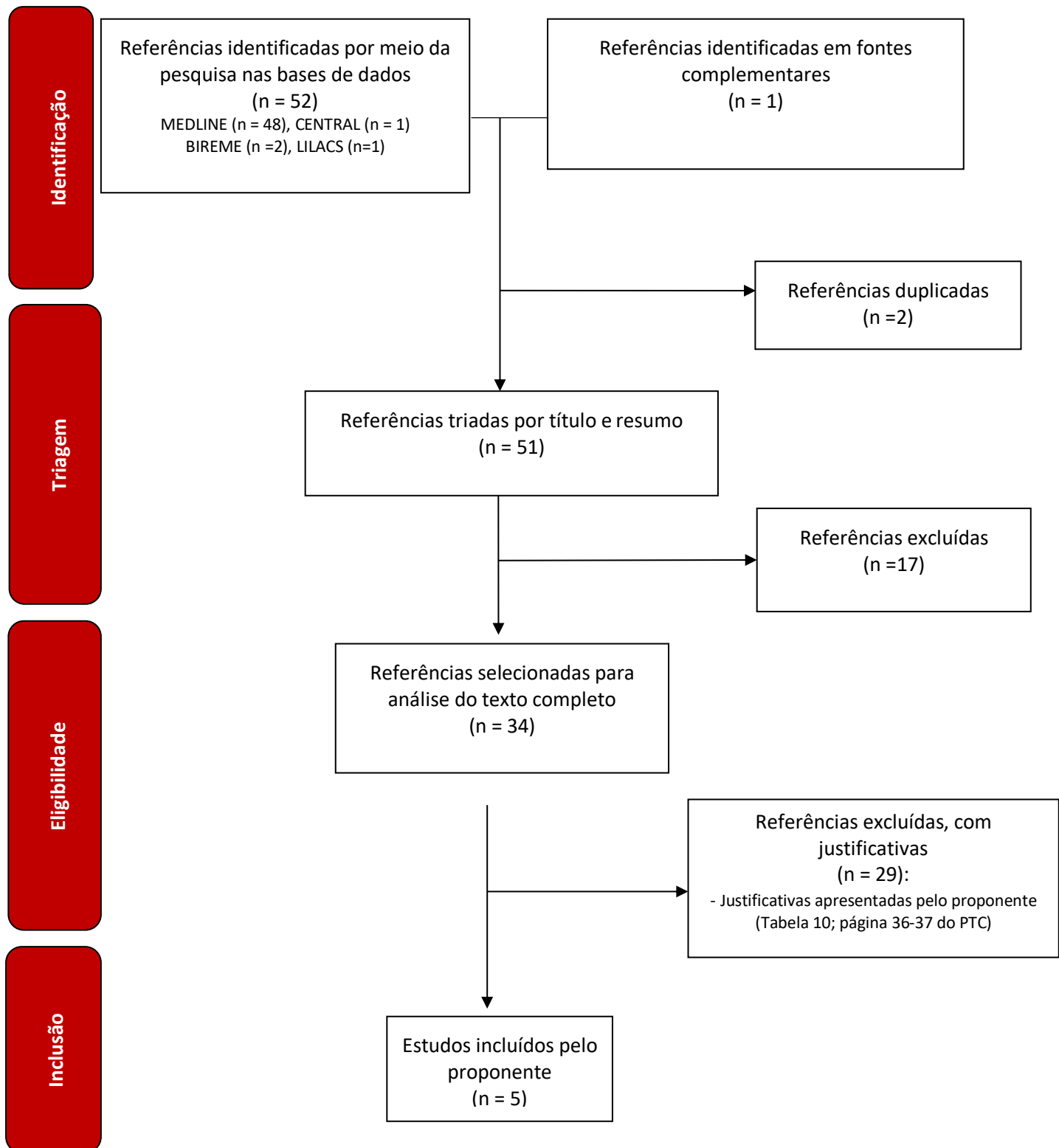
TABELA 5 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Vilgrain 2017 ⁷	X	
Chow 2018 ⁸	X	
de la Torre 2016 ⁹		Estudo observacional
Gramenzi 2015 ¹⁰		Estudo observacional
Estudo ENRY		Estudo não comparativo

Uma revisão sistemática Cochrane recentemente publicada, com buscas atualizadas em setembro de 2019 não incluiu outros ensaios clínicos randomizados, além dos estudos Vilgrain 2017 e Chow 2018, apresentados pelo proponente¹¹. Desta forma, considerou-se desnecessária a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Logo, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

O fluxograma da seleção das evidências pelo proponente, de acordo com os dados apresentados no parecer técnico-científico, encontra-se na **Figura 2**.

Figura 2 Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo II** descreve as principais características dos dois 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 (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) limitações metodológicas.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: mortalidade por todas as causas, qualidade de vida relacionada à saúde, tempo até a progressão do tumor, taxa resposta parcial, eventos adversos graves, eventos adversos não graves.

Mortalidade por todas as causas:

A mortalidade por todas as causas aos seis meses no estudo Chow 2018 foi de 33,3% no grupo de radioembolização versus 33,5% no grupo de sorafenibe; a mortalidade por todas as causas em um ano no grupo de radioembolização foi de 62,7% contra 53,0% no grupo de sorafenibe. A mortalidade por todas as causas não foi relatada especificamente em Vilgrain 2017. Com base nas curvas de sobrevida fornecidas na publicação final de Vilgrain 2017, a sobrevida em um ano entre os participantes do estudo no grupo de radioembolização foi de 40% versus 38% no grupo sorafenibe. A metanálise destes resultados evidenciou $RR = 1,12$ (IC 95% 0,97 a 1,30; $p = 0,11$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$), evidenciando a ausência de superioridade da radioembolização em relação ao sorafenibe. A certeza da evidência foi considerada muito baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos, imprecisão estatística e risco de viés de publicação.

Qualidade de vida relacionada à saúde:

A qualidade de vida relacionada à saúde foi relatada em ambos os estudos. Em Chow 2018, a qualidade de vida relacionada à saúde foi relatada de acordo com o questionário EuroQol-5-Dimension (EQ-5D). Não houve diferenças no índice EQ-5D entre os grupos radioembolização e sorafenibe ao longo do estudo. Vilgrain 2017 relatou qualidade de vida de acordo com o questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) (QLQ- C30; versão 3) e seu módulo específico de carcinoma hepatocelular. Os autores do estudo mostraram que o subescore global do estado de saúde foi melhor no grupo de radioembolização do que no grupo sorafenibe (efeito de grupo $p = 0,0048$; efeito de tempo $p < 0,0001$). A certeza da evidência foi considerada muito baixa,

em virtude de limitações metodológicas dos estudos, imprecisão estatística e risco de viés de publicação.

Tempo até a progressão do tumor:

O tempo médio para progressão do tumor no grupo de radioembolização foi de 6,1 meses versus 5,4 meses no grupo sorafenibe em Chow 2018. O tempo para progressão do tumor não foi relatado em Vilgrain 2017. No entanto, a sobrevida mediana livre de progressão foi relatada como 4,1 meses (IC95% 3,8 a 4,6) no grupo de radioembolização versus 3,7 meses (IC95% 3,3 a 5,4) no grupo sorafenibe no estudo Vilgrain 2017. A certeza da evidência foi considerada muito baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos, imprecisão estatística e risco de viés de publicação.

Resposta parcial:

Vilgrain 2017 e Chow 2018 avaliaram a resposta parcial do tumor. O risco relativo para resposta parcial foi de 0,94 (IC 95% 0,84 a 1,05; $p = 0,27$; 748 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$), evidenciando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A certeza da evidência foi considerada muito baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos, imprecisão estatística e risco de viés de publicação.

Eventos adversos graves:

Menos participantes no grupo radioembolização apresentaram eventos adversos graves no grupo de radioembolização do que no grupo sorafenibe no estudo Chow 2018: 27 (20,8%) no grupo de radiomebolização versus 57 (35,2%) no grupo sorafenibe ($p = 0,0016$). Vilgrain 2017 relatou 13 mortes relacionadas ao tratamento no grupo de radioembolização versus 12 mortes relacionadas ao tratamento no grupo sorafenibe. No estudo Vilgrain 2017, no entanto, não houve relato de outras formas de eventos adversos graves (ou seja, aqueles com risco de vida ou aqueles que levaram à hospitalização). A certeza da evidência foi considerada muito baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos, imprecisão estatística e risco de viés de publicação.

Eventos adversos não graves:

Eventos adversos menos frequentes no grupo radioembolização foram: reação cutânea mão-pé: (RR 0,02, IC 95% 0,00 a 0,06; $p < 0,001$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$), erupção cutânea (RR 0,11, IC 95% 0,04 para 0,34; $p < 0,001$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$), diarreia (RR 0,11, IC 95% 0,04 a 0,34; p

<0,001; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 63\%$) e hipertensão (RR 0,10, IC 95% 0,01 a 0,88; $p = 0,04$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 59\%$).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ocorrência de fadiga (RR 0,42, IC 95% 0,17 a 1,02; $p = 0,06$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 60\%$) e de hipoalbuminemia (RR 1,08, IC 95% 0,84 a 1,38; $P = 0,56$; 734 participantes; 2 ECR; $I^2 = 0\%$), entre os grupos radioembolização e sorafenibe.

A certeza da evidência foi considerada baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos e risco de viés de publicação.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

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

O proponente apresentou um modelo de transição de estados (doença sem progressão, doença com progressão e morte), para a avaliação da custo-efetividade da radioembolização hepática em relação ao sorafenibe, sob a perspectiva da saúde suplementar. O desfecho de efetividade utilizado foi o número de vidas salvas, e o horizonte temporal, mencionado nas tabelas, foi de 2 anos. A fonte de informação para o desfecho de efetividade foi o ensaio clínico randomizado conduzido por Vilgrain e colaboradores. Foram considerados os custos diretos assistenciais. No grupo sorafenibe foram considerados os custos com a medicação e os custos com relacionados com o manejo de eventos adversos. No grupo da radioembolização foram considerados os custos associados com a fase de preparo para o procedimento (*work up*), assim como os custos das microesferas e do manejo de eventos adversos. O valor das microesferas foi calculado para conversão direta de dólar americano para reais, na data de 04/04/2019. As fontes de informação para a estimativa de custos foi base nacional aberta da ANS, disponíveis no Portal Brasileiro de Dados Abertos.

O caso base utilizado envolveu:

- CHC intermediário ou avançado (classes BCLC-B ou C)
- Tumor irresssecável de localização exclusiva ou predominantemente intra-hepática;
- Bom escore de status de desempenho (escores ECOG 0 - 2);
- Expectativa de vida acima de 3 meses

- Função hepática adequada (bilirrubina sérica <2mg /dL)

A definição do caso base encontra-se alinhada com a população alvo definida na proposta.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de - 4.422,82/ano de vida salvo, conforme **Tabela 6**:

Tabela 6: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da radioembolização hepática do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (pacientes vivos)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Radioembolização hepática	71	3	R\$99.175,10	-R\$13.268,48	-R\$4.422,82/vida salva
Sorafenibe	68		R\$112.443,58		

A análise econômica apresentada pelo proponente apresenta importantes limitações, comprometendo a confiança nas estimativas. Pode-se destacar as seguintes limitações:

- A medida adotada para avaliação da efetividade clínica (pacientes vivos /vidas salvas) levou apenas em consideração o número absoluto de participantes vivos em cada braço no estudo de Vilgrain e colaboradores, sem considerar a significância estatística dos resultados. Destaca-se que a análise agrupada dos dois ensaios clínicos randomizados disponíveis não evidencia diferenças estatisticamente significativa em relação à sobrevida global.
- Não foi considerada a possibilidade de um segundo tratamento com radioembolização para a composição dos custos.
- Considerou-se a manutenção do tratamento com sorafenibe em pacientes com progressão da doença, o que pode ter superestimado o valor do tratamento com o sorafenibe.
- O valor das microesferas foi calculado para conversão direta de dólar americano para reais, sem utilização do método de paridade de poder de compra.
- Não foram relatadas a aplicação das taxas de desconto.

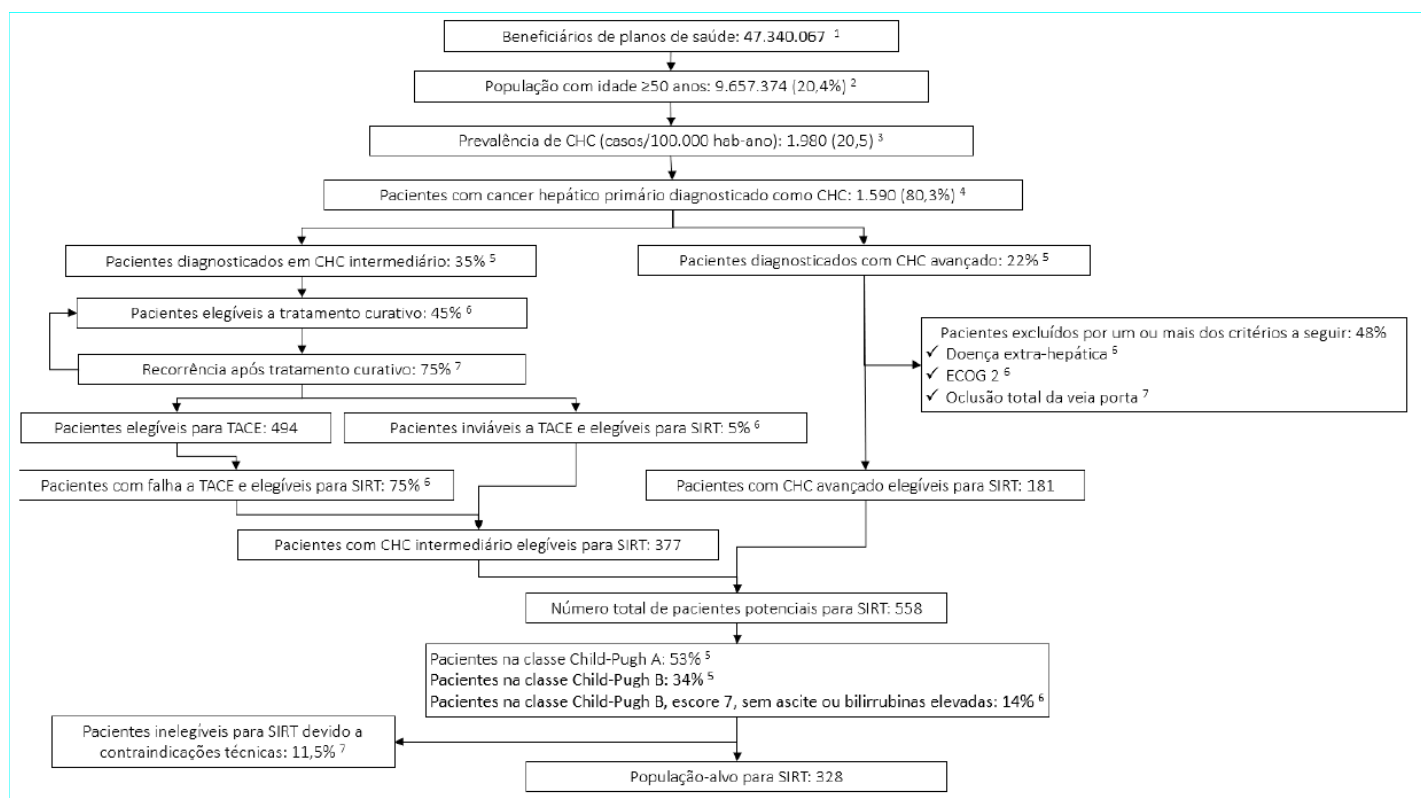
Diante destas limitações, considerou-se que as estimativas apresentadas para a razão de custo-efetividade incremental podem não representar o cenário real.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

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

Para a estimativa do número de pacientes elegíveis, o proponente utilizou critérios sociodemográficos e epidemiológicos, conforme representados na **Figura 2**, levando a uma população elegível de 328 casos.

Figura 2: População elegível de acordo com a proposta apresentada



Fonte: Proposta apresentada pela Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

A análise de impacto orçamentária apresentada possui algumas limitações:

1. Parte-se da premissa que apenas 80,3% dos pacientes com CHC têm diagnóstico do tumor, o que dificilmente ocorre no cenário dos tumores moderados e avançados.

2. O custo do tratamento com sorafenibe encontra-se provavelmente hiperestimado, em virtude do tempo de tratamento. Para a nova avaliação de impacto orçamentário, estimou-se um tempo médio de tratamento de 5,5 meses, de acordo com os dados apresentados no relatório de incorporação do sorafenibe pela CONITEC.

Considerando-se estas limitações, é provável que o cálculo do impacto orçamentário seja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, parâmetros e fontes de dados os apresentados na **Tabela 7**. De uma maneira geral, foram utilizados os mesmos dados da proposta, com exceção dos pontos 1 e 2 relacionados acima. O número de unidades de recursos utilizados nos dois braços de tratamento foi dividido pelos cinco anos de horizonte temporal, sem considerar o momento de utilização do mesmo.

Tabela 7 Parâmetros de custo e fontes de dados

Parâmetro	Valor	Referência
Prevalência	20,5 casos/ 100.000 habitantes a partir dos 50 anos	Bray 2018 ²
Proporção de pacientes com doença intermediária ou avançada	57%	Carrilho 2010 ¹²
Pacientes não elegíveis para cirurgia (CHC intermediário) ou sem contraindicações para radioembolização (CHC avançado)	55%	Opinião de especialistas (proposta)
Pacientes não elegíveis à embolização química (TACE)	5%	Opinião de especialistas (proposta)
Market share (radioembolização)	Ano 1: 10%, ano 2: 20%, ano 3: 30%, ano 4: 40%, ano 5:50%	Premissa
Custo do tratamento mensal com sorafenibe	R\$ 14526,68 (800 mg/dia, duas caixas ao mês)	CMED PF ICMS 18%
Tempo médio de utilização de sorafenibe	5,5 meses	CONITEC
Exames e procedimentos sorafenibe	R\$382,35	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)
Custos do tratamento com radioembolização US\$ 1 = R\$ 3,85	Honorários R\$3.635,96 Work up R\$ 5.531,59	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)

	Implante de microesferas R\$90.557,24	
Custo de manejo de eventos adversos 1 e 2 (sorafenibe)	R\$705,25	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)
Custo de manejo de eventos adversos 3 e 4 (sorafenibe)	R\$2.843,14	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)
Custo de manejo de eventos adversos 1 e 2 (radioembolização)	R\$476,57	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)
Custo de manejo de eventos adversos 3 e 4 (radioembolização)	R\$ 1.329,29	Portal Brasileiro de Dados Abertos (proposta)

Utilizando-se estes parâmetros, o impacto orçamentário total obtido no cenário alternativo foi de R\$ R\$ 962.022,82 no primeiro ano e de R\$ 5.280.710,34 em cinco anos (**Tabela 8**). O impacto orçamentário incremental, em relação ao tratamento com o sorafenibe foi de R\$ 19.208,98 no primeiro ano e de R\$ 309.169,56 em cinco anos (**Tabela 9**).

Tabela 8 Impacto orçamentário total, por cenário

Período	Cenário de Referência Sorafenibe (R\$)	Cenário Alternativo Incorporação radioembolização (R\$)
2021	R\$ 942.813,84	R\$ 962.022,82
2022	R\$ 968.175,80	R\$ 1.007.627,22
2023	R\$ 993.705,89	R\$ 1.054.443,48
2024	R\$ 1.019.872,30	R\$ 1.102.988,22
2024	R\$ 1.046.972,95	R\$ 1.153.628,61
Total	R\$ 4.971.540,78	R\$ 5.280.710,34

Tabela 9 Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário Alternativo – Referência (R\$)
2021	R\$ 19.208,98
2022	R\$ 39.451,42
2023	R\$ 60.737,59

2024	R\$	83.115,92
2024	R\$	106.655,65
Total	R\$	309.169,56

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a radioembolização hepática entre as alternativas de tratamento do carcinoma hepatocelular, embora reconheça a existência de incertezas quanto à sua eficácia em comparação com outras modalidades de tratamento. A resposta rápida com revisão de literatura publicada em 2016 pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) aponta que muitas revisões sistemáticas encontradas concluíram que o tratamento de radioembolização para pacientes com carcinoma hepatocelular é efetivo e/ou seguro. Entretanto, não foram encontradas recomendações a respeito de sua utilização no Canadá.

5.7. Implementação

A implementação da radioembolização hepática no cenário nacional pode vir a ser desafiada por diversas barreiras, como ausência de médicos com treinamento específico em seu uso e em técnicas para minimizar o risco de efeitos colaterais do procedimento em regiões menos desenvolvidas do país, dificuldades na importação e logística do radiofármaco, disponibilidade de estrutura hospitalar para a realização de procedimento de radiologia intervencionista. Os pacientes candidatos a esta modalidade de tratamento devem ser avaliados quanto à possibilidade de shunt hepatopulmonar, situação que consiste em contraindicação para o procedimento.

Por fim, deve-se considerar que o custo das microesferas de ítrio é sujeito às flutuações cambiais e, frente à recente valorização do dólar americano nos últimos meses, o impacto orçamentário do tratamento com radioembolização para as operadoras de saúde pode vir a ser maior do que o estimado no presente relatório.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da radioembolização para tratamento do carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, predominantemente intra-hepático e irresssecável, é baseada em dois ensaios clínicos randomizados, que evidenciam ausência de

diferenças em termos de efetividade da radioembolização hepática em relação ao tratamento com sorafenibe (certeza da evidência muito baixa) e menor ocorrência de eventos adversos não sérios no grupo tratado com a radioembolização (certeza da evidência baixa).

6. REFERÊNCIAS

1. Chedid MF, Kruehl CRP, Pinto MA, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(4):272-278.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Oncoguia. Carcinoma Hepatocelular - CHC: White Paper. https://www.vencerocancer.org.br/wp-content/uploads/2018/04/11-%0AFolder_Carcinoma_Hepatocelular_2018.pdf. Published 2017. Accessed June 19, 2020.
4. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. *Ministério Da Saúde*. 2014;1:356. <http://old.cremerj.org.br/publicacoes/148.PDF>.
6. SIRTEx. <https://www.sirtex.com/us/patients/about-sir-spheres-microspheres/>. Accessed June 19, 2020.
7. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-1636. doi:10.1016/S1470-2045(17)30683-6
8. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-1921. doi:10.1200/JCO.2017.76.0892
9. de la Torre MA, Buades-Mateu J, de la Rosa PA, et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver Int*. 2016;36(8):1206-1212. doi:10.1111/liv.13098
10. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for

intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: A cohort study with propensity score analysis. *Liver Int.* 2015;35(3):1036-1047. doi:10.1111/liv.12574

11. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1). doi:10.1002/14651858.CD011313.pub3
12. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, de Mattos AA. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285-1290. doi:10.1590/S1807-59322010001200010

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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

Estudo em análise: (inserir o título)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		X			
Autores	2	Identifica os autores.	X				2
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				3
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.			X		8-10
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				8-10
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				14
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				14

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				35
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		35
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		X			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				34
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		X			34
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.		X			
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		X			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.		X			
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.		X			
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				37-38
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				36-37

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				38-47
	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				38-47
	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				38-47
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		69-76
-------------	----	--	--	---	--	-------

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Estas informações não foram apresentadas no relatório, porém encontram-se disponíveis no formulário preenchido pelo proponente.
4.1	Parcial	O documento contém um resumo executivo, porém o mesmo foi elaborado de forma não estruturada.
7.2	Parcial	Não foram utilizados os descritores oficiais descrevendo a população e a intervenção.
7.3	Não	Não houve relato da data de busca nas bases de dados.
7.5	Não	A busca se restringiu as publicações em inglês, espanhol ou português
8.1	Não	Não foram apresentados os critérios para inclusão de estudos.
8.2	Não	Não foram apresentados os critérios para exclusão de estudos.
8.3	Não	Não houve indicação a respeito dos desenhos de estudo considerados elegíveis.
8.4	Não	Houve inclusão de estudo não comparativo.

9.2	Não	Não houve avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.
10	Não	Os resultados dos estudos incluídos não foram discutidos.
11	Não	As conclusões e recomendações do PTC não foram claramente apresentadas.
12	Não	Não foram formuladas recomendações, com base na relevância clínica dos resultados encontrados.
13	Não	Não foram formuladas recomendações para ações futuras.
14	Não	Não houve indicação dos contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.

ANEXO II – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados HR ou RR (IC95%)	Limitações metodológicas
Chow 2018 ECR 11 países asiáticos	Pacientes com CHC localmente avançado (BCLC B ou C, sem doença extra-hepática) sem indicação cirúrgica. (n = 360, predomínio de pacientes do sexo masculino)	Radioembolização por microesferas de ítrio-90 (182 participantes) comparada à monoterapia com sorafenibe (178 participantes)	Sobrevida global; sobrevida livre de progressão (de acordo com RECIST); taxa de resposta tumoral	Sobrevida global em 1 ano: HR 1,1 (0,9 a 1,35) Controle parcial do tumor: RR 0,98 (0,77 a 1,25) Eventos adversos: Fadiga: RR 0,25 (0,1 a 0,63) Síndrome mão-pé: RR 0,01 (0 a 0,1) Rash cutâneo: RR 0,03 (0 a 0,55) Diarreia: RR 0,05 (0,01 a 0,21) Hipertensão: RR 0,03 (0 a 0,41) Hipoalbuminemia: RR 1,09 (0,41 a 2,93)	Estudo realizado sem cegamento de equipe e participantes Alto risco de relato seletivo de desfecho (A taxa de ressecção hepática e a taxa de transplante hepático foram relatadas como desfechos no clinicaltrials.gov do estudo, mas não podem ser encontradas na publicação final).

<p>Vilgrain 2017 ECR Mediana de follow up de 27,9 meses (radiomebolização) e 28,1 meses (sorafenibe).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com CHC, ECOG 0 ou 1, Child-Pugh A ou B7, doença localmente avançada (estágio BCLC C) <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • novo carcinoma hepatocelular não elegível para ressecção cirúrgica, transplante de fígado ou ablação térmica <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • carcinoma hepatocelular com 2 ciclos de quimioembolização transarterial sem sucesso <p>(n= 459 pacientes)</p>	<p>Radioembolização por microesferas de ítrio-90 comparada à monoterapia com sorafenibe (400 mg duas vezes ao dia)</p>	<p>Sobrevida global; sobrevida livre de progressão (RECIST); taxa de controle de doenças; taxa de resposta; qualidade de vida</p>	<p>Sobrevida global em 1 ano: HR 1,15 (0,94 a 1,41) Controle parcial do tumor: RR 0,93 (0,81 a 1,05) Eventos adversos: Fadiga: RR 0,62 (0,32 a 1,22) Síndrome mão-pé: RR 0,02 (0 a 0,12) Rash cutâneo: RR 0,14 (0,04 a 0,48) Diarreia: RR 0,17 (0,12 a 0,23) Hipertensão: RR 0,2 (0,09 a 0,48) Hipoalbuminemia: RR 1,08 (0,83 a 1,39)</p>	<p>Risco incerto para sigilo de alocação, alto risco de cegamento de participantes, equipe e avaliadores de desfecho (estudo aberto), alto risco de relato seletivo de desfecho (o desfecho de custos com tratamento foram relatados no clinicaltrials.gov, mas não foram apresentados na publicação principal do estudo)</p>
---	--	--	---	---	---

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC: Carcinoma hepatocelular; ECR: Ensaio clínico randomizado; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; RECIST: Response

Evaluation Criteria in Solid Tumours; RR: Risco relativo

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

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

Estudo em análise: Radioembolização Hepática para carcinoma hepatocelular

Seção/Item	Item n°	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				2
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			X		10
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				14
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				52-53

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X				53
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				53
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			X		58
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			X		64
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		64
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, 55, 60
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		52
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		
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		58
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		54, 55, 60
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		64
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				65

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	66-68
Outros						
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X			3
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X			69-76

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	A avaliação econômica foi apresentado no mesmo documento do parecer técnico-científico e, portanto, não apresenta um título indicando tratar-se de avaliação econômica.
3	Parcial	É apresentado um resumo executivo no início do documento, porém não estruturado e com omissão de algumas informações.
8	Parcial	O comparador utilizado na avaliação é explicitado, porém sem referências às justificativas para a escolha do mesmo.

9	Parcial	A tabela 24 indica a utilização de horizonte temporal de 2 anos, mas esta informação não foi apresentada no texto.
10	Não	Não houve menção à utilização de taxas de desconto para a avaliação econômica.
11	Parcial	A tabela 24 indica a utilização do desfecho 'vidas preservadas', embora os estudos citados no PTC não tenham evidenciado aumento da sobrevida global na comparação com o sorafenibe.
12	Não	Embora estejam disponíveis dois ensaios clínicos randomizados, apenas um serviu como fonte de informação para a avaliação econômica. Não foram apresentadas justificativas para a escolha de um estudo em detrimento do outro.
15	Parcial	Foi informada a data da taxa de conversão, porém aparentemente não foi utilizado o método de paridade de poder de compra.
17	Parcial	A estrutura do modelo foi apresentada (Figura 9), entretanto não foi declarado se o modelo utilizado foi o modelo de Markov.
18	Parcial	As estimativas de custo foram justificadas. As estimativas de efetividade foram consideradas inapropriadas, já que os estudos não evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Não foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas.
19	Parcial	A razão de custo-efetividade incrementais é apresentada, porém não foram apresentados os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados para cada alternativa.
21	Parcial	Não foram discutidas as limitações do modelo e os aspectos de generalização para a população brasileira, no âmbito da saúde suplementar.

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

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

Estudo em análise: Radioembolização Hepática para carcinoma hepatocelular

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				14-21
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				14
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				14
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				14
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				61
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			X		
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.		X			

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.		X			
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				X	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				X	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				56-57
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				57
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				57
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				53-56 60
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.					55, 60
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
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				62
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				62
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				3
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				69-76

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	Há o relato do que o <i>market share</i> inicial utilizado tenha sido de 10%, com aumentos graduais ao longo dos cinco anos. Entretanto, não há relato da magnitude dos incrementos ao longo dos anos, ou do <i>market share</i> final.
7	Não	Não há descrição do cenário referência.
8	Não	Não há descrição do cenário alternativo.
22	Não	Não foram discutidas as limitações da análise.

