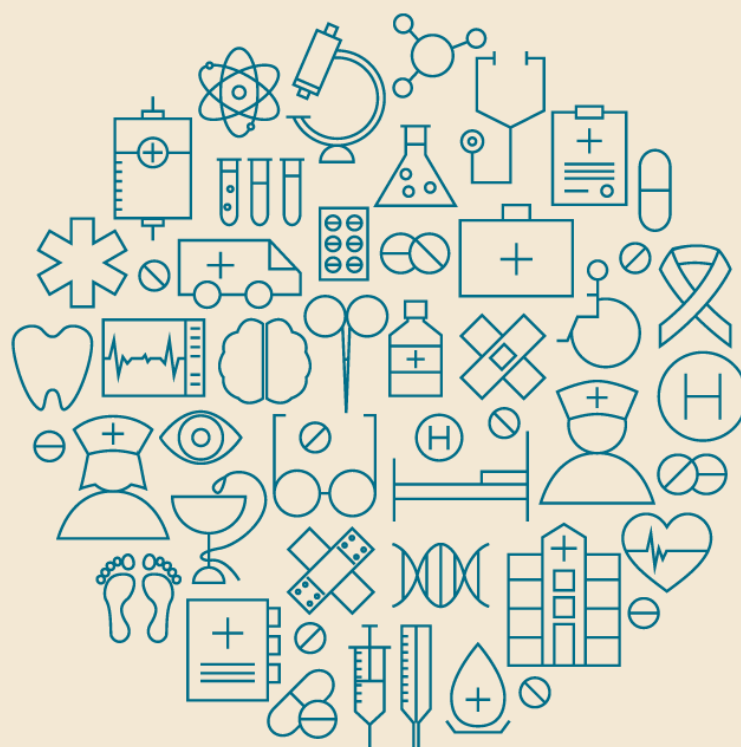


Radioembolização hepática para metástases de câncer colorretal



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

Radioembolização hepática para metástases de câncer colorretal

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.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia	Erro! Indicador não definido.
4.1. Descrição	12
4.2. Ficha técnica	12
5. Análise da evidência.....	14
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	14
5.2. Avaliação crítica da demanda	15
5.3. Resultados dos estudos incluídos	19
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	20
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	21
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	23
5.7. Implementação	24
5.8. Considerações finais.....	24
6. Referências	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento .5	
Tabela 2: Pergunta estruturada pelo proponente (PICO)	14
Tabela 3: Avaliação dos estudos comparativos selecionados pelo proponente	15
Tabela 4: Pergunta estruturada pelo proponente (PICO)	16
Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	21
Tabela 6 Impacto orçamentário total	22
Tabela 7 Impacto orçamentário incremental	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linhas de tratamento, considerando a inclusão da tecnologia.....	11
Figura 2: Fluxograma da seleção das evidências	18

LISTA DE ANEXOS

Anexo I Análise de Parecer Técnico Científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol	
Anexo II Estratégias de busca utilizadas no relatório	
Anexo III Quadro-resumo das características dos estudos excluídos (radioembolização na primeira linha)	

Anexo IV Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

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

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CCR câncer colorretal

CCRM câncer colorretal com metástases

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group

ECR Ensaio clínico randomizado

FOLFOX esquema de quimioterapia composto por oxaliplatina e fluoruracila

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)

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

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da radioembolização hepática para metástases de câncer colorretal, visando avaliar sua incorporação no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.10s76Z4PUzV3U	9682066	Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Radioembolização hepática

Indicação: Metástases hepáticas de câncer colorretal, não ressecáveis, em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia sistêmica.

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer com maior incidência, representando mais de 1,85 milhão de novos casos registrados no ano de 2018. O CCR é mais frequente em homens com idade superior a 50 anos de idade, com incidência ajustada para a idade de 87 casos / 100.000 habitantes por ano. Pacientes com metástases hepáticas colorretais apresentam um prognóstico particularmente desfavorável, em virtude da possibilidade de insuficiência hepática causada pelas metástases hepáticas. Apenas 10 a 20% dos pacientes com CCRm apresentam metástases hepáticas abordáveis cirurgicamente no momento da apresentação. Na saúde suplementar, as seguintes modalidades de tratamento são contempladas: esclerose percutânea, quimioembolização, enucleação de metástases hepáticas, quimioterapia por cateterização ou sistêmica e capecitabina.

Pergunta: O proponente desenvolveu a seguinte pergunta de pesquisa: ‘A radioembolização hepática, em comparação com melhores cuidados de suporte, pode estender o tempo de vida de pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal em estágio avançado, apresentando tumores hepático-dominantes e irressecáveis, que sejam intolerantes ou refratários à quimioterapia sistêmica?’

Evidências científicas: Foi identificado um ensaio clínico randomizado avaliando o tratamento com radioembolização hepática associado à quimioterapia protraída (fluoruracila), em participantes intolerantes à quimioterapia convencional, em comparação com o mesmo esquema de fluoruracila. Não houve aumento de sobrevida global com a utilização de radioembolização hepática (HR = 0,92, IC95% 0,47 a 1,78, 44 participantes, evidência de baixa certeza). O tratamento com radioembolização hepática associou-se ao aumento de sobrevida livre de progressão (HR = 0,51, IC 95% 0,28 a 0,94, 44 participantes, evidência de baixa certeza). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de pacientes apresentando resposta objetiva (RR = 5.45, IC95% = 0.28, 107.47, evidência de muito baixa certeza). Qualidade de vida não foi avaliada ou relatada. Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas em relação ao número de pacientes apresentando eventos adversos grau 3 e 4 (RR = 0,17, IC95% = 0,02 a 1,33, 42 participantes, evidência de baixa certeza).

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade, com modelo de transição de estados, comparando radioembolização hepática aos melhores cuidados de suporte. O

desfecho de efetividade utilizado foram QALYs. Foram considerados os custos diretos assistenciais. As fontes de informação para a estimativa de custos foram os dados da ANS, disponíveis no Portal Brasileiro de Dados Abertos. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 131.797,37/QALY. A análise econômica apresentada apresenta importantes limitações, com destaque para a utilização de um único estudo não randomizado como fonte única das medidas de efetividade e ausência de análises de sensibilidade.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS. O *market share* adotado foi de 10%, com incrementos de 10% ao ano. Foram inseridos os custos totais relacionados ao tratamento com radioembolização, de acordo com os valores apresentados pelo proponente. Os custos relacionados aos melhores cuidados de suporte e apresentados na proposta foram inseridos nos dois braços em comparação. O impacto orçamentário incremental esperado em um ano é de R\$ 619.284,39 e o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 9.289.265,83. Análises de sensibilidade determinísticas evidenciaram, no melhor cenário, impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 447.773,72 e acumulado em 5 anos de R\$ 6.716.605,80. No pior cenário, o impacto orçamentário incremental em um ano é de R\$ 820.853,41 e acumulado em 5 anos de R\$ 12.312.801,22. Os custos do tratamento foram realizados com a cotação do dólar em 04/04/2019. 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.

Experiência internacional: O NICE alerta que as evidências sobre a segurança da radioembolização de metástases hepáticas irresssecáveis do câncer colorretal indicam a possibilidade de complicações sérias. Em pessoas que não toleram quimioterapia ou apresentam metástases hepáticas refratárias à quimioterapia, há evidências limitadas de eficácia. Para indivíduos que podem ser tratados com quimioterapia, as evidências sobre a sobrevida geral e a qualidade de vida não indicam benefícios.

Considerações Finais: Os resultados de um ensaio clínico randomizado não evidenciam aumento da sobrevida global com a radioembolização hepática em associação com quimioterapia protraída, quando comparada com o mesmo esquema de quimioterapia isoladamente. Estes achados são baseados em evidência de baixa certeza.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer colorretal (CCR) é atualmente uma questão de saúde pública em todo o mundo, representando o terceiro tipo de câncer com maior incidência, o que representa mais de 1,85 milhão de novos casos registrados no ano de 2018. O CCR é mais frequente em homens com idade superior a 50 anos de idade, com incidência ajustada para a idade de 87 casos / 100.000 habitantes por ano. No ano de 2018, o Brasil registrou 47.617 novos casos e 21.359 óbitos e o CCR representou a 3ª maior incidência e 4ª maior mortalidade por câncer na população¹.

Em pacientes com CCR e metástases (CCRm), o tempo médio de sobrevida não ultrapassa 12 meses, quando não há instituição de tratamento². Pacientes com metástases hepáticas colorretais apresentam um prognóstico particularmente desfavorável, em virtude da possibilidade de insuficiência hepática causada pelas metástases hepáticas³.

A ressecção cirúrgica ou a ablação local das metástases hepáticas tem o potencial de aumentar a sobrevida global. Entretanto, apenas 10 a 20% dos pacientes com CCRm apresentam metástases hepáticas abordáveis cirurgicamente no momento da apresentação⁴. Além disso, a recorrência de metástases é comum no CCRm, ocorrendo em até 75% dos pacientes submetidos à ressecção de metástases hepáticas colorretais, não sendo infrequente a ocorrência de novas metástases hepáticas⁵.

3.2. Tratamento recomendado

De acordo com o Consenso Brasileiro de Tratamento Multidisciplinar de Metástase Hepática de Origem Colorretal, publicado em 2016, o tratamento de metástases hepáticas sem possibilidade de ressecção, à primeira vista, deve seguir as recomendações abaixo⁶:

- Casos de progressão devem ser discutidos em reunião multidisciplinar na presença de cirurgião com expertise em cirurgia hepatobiliar, oncologista clínico, radiologista intervencionista e radiologista.
- A ressecção de metástases hepáticas deve ainda ser considerada neste cenário, após discussão multidisciplinar, em pacientes selecionados que não apresentem outros fatores de mau prognóstico e condições clínicas e cirúrgicas favoráveis. Apesar do pior prognóstico, pacientes com progressão após quimioterapia, podem ainda se beneficiar de hepatectomia atingindo sobrevidas superiores às aquelas observadas com quimioterapia isolada.

- Quimioterapia de segunda linha é recomendada para paciente com outros fatores de risco ou condições clínicas e/ou cirúrgicas desfavoráveis.
- Discussões em ambiente multidisciplinar são ainda recomendadas para avaliação de abordagem cirúrgica de acordo com evolução após o tratamento de 2ª linha.
- Os esquemas quimioterápicos devem ser escolhidos pela maior taxa de resposta (TR) apresentada devido à correlação entre TR e ressecção: o KRAS e NRAS selvagem: FOLFOX ou FOLFIRI com Panitumumabe ou Cetuximabe ou FOLFOXIRI com ou sem Bevacizumabe ou FOLFOX, XELOX, FOLFIRI com ou sem bevacizumabe; o KRAS ou NRAS mutado: FOLFOXIRI com ou sem bevacizumabe, FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI com ou sem bevacizumabe;

Para o tratamento paliativo, definido para casos de doença não passível de ressecção R0, mesmo após terapia de conversão, com objetivo de aumentar a sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão e controlar dos sintomas do câncer, com o mínimo de efeitos colaterais, as seguintes recomendações são feitas:

- O protocolo de quimioterapia inicial pode incluir uma fluoropirimidina em monoterapia, fluoropirimidina associada a oxaliplatina ou irinotecano ou a combinação das três classes de drogas. Após melhor resposta, pode ser mantido a pleno, revertido para monoterapia (manutenção) ou interrompido (intervalo livre de quimioterapia), conforme condições clínicas e resposta ao tratamento.
- Para agentes biológicos (aflibercept, bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe), não há evidência definitiva de qual sequência ou combinação com quimioterápicos seja superior. Cetuximabe e panitumumabe são exclusivos para RAS selvagem e regorafenibe utilizado após exposição a todas as demais classes de drogas.
- Quando optado por quimioembolização, DEBIRI é o agente de escolha em doença exclusivamente ou predominantemente hepática.

Este consenso não fornece recomendações a respeito do tratamento com radioembolização.

O tratamento do câncer colorretal com metástases hepáticas no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) foi definido na Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014.

As opções terapêuticas para paciente com câncer de cólon com metástases (estágio IV) são:

- Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica;
- Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática;
- Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

Para pacientes com câncer de reto e metástases, as diretrizes do Ministério da Saúde incluem, como opções terapêuticas:

- Ressecção paliativa anterior baixa ou amputação abdominoperineal;
- Ressecção de metástase hepática ou pulmonar;
- Quimiorradioterapia paliativa;
- Quimioterapia paliativa;
- Radioterapia paliativa.

Observa-se que o tratamento cirúrgico pode ser indicado com intenção curativa para casos selecionados de doentes com metástase hepática, ou com finalidade paliativa, sempre na dependência das condições do doente e da reserva funcional do órgão acometido.

Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a 40%⁷.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal metastático, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se as características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital responsável pelo atendimento ao doente.

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);
- quimioembolização para tratamento de tumor hepático;
- enucleação de metástases hepáticas;

- enucleação de metástases hepáticas por videolaparoscopia;
- quimioterapia por cateter;
- quimioterapia sistêmica;
- capecitabina.

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: Linhas de tratamento, considerando a inclusão da tecnologia



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-hepática. As técnicas de radioembolização seletiva visam a minimizar a exposição à radiação potencialmente prejudicial a tecidos orgânicos saudáveis.

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 aplicação Ref6.

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 $32,5 \pm 2,5 \mu\text{m}$.

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 hepática para metástases hepáticas de câncer colorretal, 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 2**.

Tabela 2: Pergunta estruturada pelo proponente (PICO)

População	Pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer colorretal em estágio avançado, com tumores hepático-dominantes, irrissecáveis, em pacientes apresentando refratariedade ou intolerância à quimioterapia
Intervenção (tecnologia)	Radioembolização hepática (CBHPM 4.08.14.21-1)
Comparação	Melhores cuidados de suporte (MCS)
Desfechos (outcomes)	Anos de Vida ganhos
Tipo de estudo	Não especificado

Pergunta: O uso da radioembolização hepática é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal em estágio avançado, apresentando tumores hepático-dominantes e irrissecáveis, que sejam intolerantes ou refratários à quimioterapia sistêmica, quando comparado aos melhores cuidados de suporte?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (via PubMed), Biblioteca Cochrane, BIREME – Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde e LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (via Bireme), o proponente selecionou 28 referências (três estudos comparativos e 25 estudos não comparativos). Os critérios de inclusão de estudos não foram apresentados no parecer técnico-científico do proponente. Os critérios de exclusão mencionados foram: indicação diferente, não ter apresentando dados originais sobre desfechos clínicos de radioembolização hepática utilizando microesferas para radioembolização como monoterapia, não ter sido considerado relevante para o PTC.

Não houve relato sobre a avaliação de 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:

- Estratégia de busca, por não terem sido utilizados termos comuns para descrever a população e a intervenção (somente o vocabulário controlado). Nota-se ainda a utilização do filtro 'humans', filtros de restrição de idioma, e filtros do tipo NOT.
- Critérios de elegibilidade, em virtude de ausência de explicitação dos critérios de inclusão e ambiguidade dos critérios de exclusão;
- Seleção dos estudos, em virtude de ausência de documentação dos estudos excluídos e da inclusão de estudos nos quais a radioembolização foi utilizada concomitantemente à quimioterapia, e comparada à quimioterapia isolada, extrapolando, portanto, o PICO proposto.
- Avaliação do risco de viés, em virtude de ausência de avaliação do risco de viés nos estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou referências relacionadas a estudos randomizados e não randomizados (comparativos e não comparativos). A avaliação dos estudos comparativos encontra-se na **Tabela 3**. As referências relacionadas a estudos não randomizados não foram incluídas neste relatório.

Tabela 3: Avaliação dos estudos comparativos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Hendlisz et al. 2010 ⁸	X	
Bester et al. 2012 ⁹		Estudo não randomizado
Seidensticker et al. 2012 ¹⁰		Estudo não randomizado

O único estudo randomizado incluído pelo proponente (Hendlisz et al. 2010) comparou o tratamento combinado de radioembolização hepática com esquema protraído de 5-Fluorouracil ao mesmo esquema de 5-Fluorouracil. A pergunta PICO do proponente identificava a população como pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer colorretal em estágio avançado, com tumores hepático-dominantes, irresssecáveis, em pacientes apresentando refratariedade ou intolerância à quimioterapia, e elencava o tratamento comparador como sendo melhores cuidados de suporte

(tratamento paliativo). Considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, para refletir o novo PICO elaborado, descrito na **Tabela 4**.

Tabela 4: Pergunta estruturada pelo proponente (PICO)

População	Pacientes com metástases hepáticas originadas de câncer colorretal em estágio avançado, com tumores hepático-dominantes, irresssecáveis
Intervenção (tecnologia)	Radioembolização hepática, associada ou não à quimioterapia
Comparação	Mesmo regime de quimioterapia (se aplicável) ou melhores cuidados de suporte
Desfechos (outcomes)	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Resposta objetiva do tumor Qualidade de vida Eventos adversos graves Eventos adversos de qualquer natureza
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO apresentado na **Tabela 4**, com limite da busca nas bases de dados a seguinte: data de publicação até 04/05/2019. Foram realizadas buscas no PubMed e na Cochrane Library (CENTRAL) (**Anexo II**).

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos randomizados comparando a eficácia e segurança da radioembolização hepática com ítrio 90 em associação ou não com quimioterápicos, em relação ao uso do mesmo esquema de quimioterapia ou aos melhores cuidados de suporte;
- Inclusão de participantes com metástases hepáticas de câncer colorretal em estágio avançado, apresentando tumores hepático-dominantes e irresssecáveis.

Os critérios de exclusão foram:

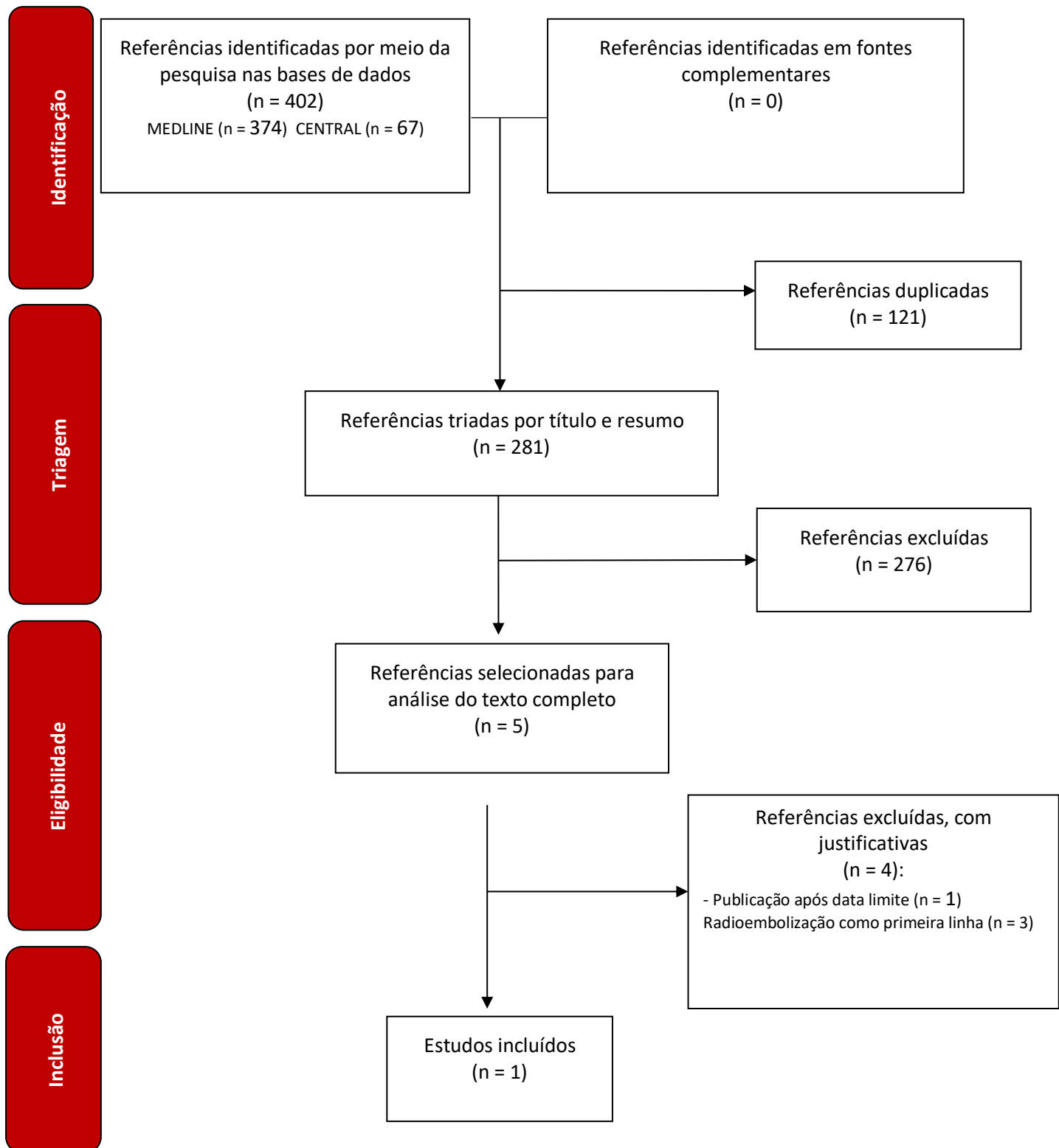
- Data de publicação posterior à data limite de 04/05/2019.

Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 2**. Houve inclusão de um estudo⁸ e exclusão de quatro referências, após a leitura do texto na íntegra, em virtude da utilização da radioembolização hepática como primeira linha de tratamento¹¹⁻¹³ ou de publicação em data posterior à data limite de 04/05/2019¹⁴.

Os resultados dos estudos randomizados avaliando a eficácia e segurança da radioembolização hepática como primeira linha, em associação com quimioterapia, não foram considerados nas conclusões deste relatório, por tratar-se de população diferente da definida pelo proponente. Estes resultados representam, entretanto, evidências relevantes a respeito da tecnologia sob investigação, e, portanto, optou-se por apresentá-los no **Anexo III**.

Figura 2 – Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo IV** descreve as principais características do ECR incluído 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.

Os resultados do ECR foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos graves.

A certeza da evidência foi avaliada para cada desfecho, seguindo as recomendações do GRADE¹⁵.

Sobrevida global:

O estudo Hendlisz 2010 comparou a radioembolização associada à 5-fluoruracila com o tratamento isolado com 5-fluoruracila⁸. Não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à sobrevida global, sendo a sobrevida média de 10 meses no grupo radioembolização + 5-fluoruracila e de 7,3 meses no grupo 5-fluoruracila (HR = 0,92, IC95% 0,47 a 1,78, 44 participantes). A certeza da evidência foi considerada baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos primários e imprecisão, pelo baixo número amostral (**Anexo IV**).

Sobrevida livre de progressão:

A sobrevida livre de progressão foi maior no grupo tratado com radioembolização associada à 5-fluoruracila (4,5 meses), em comparação com o grupo 5-fluoruracila (2,1 meses) (HR = 0,51, IC 95% 0,28 a 0,94, 44 participantes). A certeza da evidência foi considerada baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos primários e imprecisão, pelo baixo número amostral (**Anexo IV**).

Resposta objetiva:

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de pacientes apresentando resposta objetiva. (RR = 5.45, IC95% = 0.28, 107.47). A certeza da evidência foi considerada muito baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos primários e imprecisão (rebaixamento em dois níveis) (**Anexo IV**).

Qualidade de vida:

A qualidade de vida não foi relatada no único ensaio clínico randomizado identificado.

Eventos adversos graves:

Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas em relação ao número de pacientes apresentando eventos adversos grau 3 e 4 entre o grupo radioembolização associada à 5-fluoruracila e 5-fluoruracila isoladamente no estudo Hendlitz 2010 (RR = 0,17, IC95% = 0,02 a 1,33, 42 participantes). A certeza da evidência foi considerada baixa, em virtude de limitações metodológicas dos estudos primários e imprecisão, pelo baixo número amostral (**Anexo IV**).

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-utilidade, 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 V** 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 aos melhores cuidados de suporte, sob a perspectiva da saúde suplementar. O desfecho de efetividade utilizado foram anos de vida ajustados para qualidade de vida relacionada à saúde (QALY). Foram considerados os custos diretos assistenciais. 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. Adicionalmente, foram considerados os custos associados aos últimos ciclos de vida antes do óbito, nos dois braços de tratamento custos relacionados ao tratamento de eventos adversos, particularmente de grau ≥ 3 , com potencial de demandar hospitalização. Custos associados aos melhores cuidados de suporte não foram considerados na análise, por incorrerem nos dois braços em comparação. As fontes de informação para a estimativa de custos foi base nacional aberta da ANS, disponíveis no Portal Brasileiro de Dados Abertos.

As características do caso base utilizado não foram explicitamente relatadas, dificultando a avaliação do alinhamento entre a definição do caso base com a população alvo definida na proposta.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 131.797,37/ QALY, conforme **Tabela 5**:

Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Radioembolização hepática	Anos de vida: 2,38 QALY: 1,43	Anos de vida: 0,95 QALY: 0,74	R\$ 100.533,18	R\$ 97.916,84	R\$ 131.797,37
Melhores cuidados de suporte	Anos de vida: 1,03 QALY: 0,69		R\$ 2.616,33		

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

- O modelo leva em consideração os dados de eficácia do estudo não randomizado Bester 2012⁹, que relatou dados de sobrevida global, mas não de sobrevida livre de progressão. Os proponentes assumiram a premissa arbitrária que o número de pacientes que ainda não haviam transitado para o estado de saúde “morte” estaria dividido em partes iguais (50%-50%) entre pacientes com ou sem progressão tumoral. Deve-se considerar a possibilidade de que esta premissa não seja verdadeira e que tenha enviesado os resultados. Adicionalmente, os dados do modelo pressupõem diferenças em termos de sobrevida global, o que não foi demonstrado pelo único ECR incluído no PTC do proponente.
- Não foi considerada a possibilidade de um segundo tratamento com radioembolização para a composição dos custos.
- 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 relatados o horizonte temporal ou a aplicação das taxas de desconto.

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 VI** do presente documento.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se o número de indivíduos com cobertura pelo setor privado de saúde brasileiro, adotando-se critérios epidemiológicos de incidência de câncer colorretal, presença de metástases ressecáveis exclusivas ou predominantemente localizadas no fígado, chegando-se a um total de 308 pacientes elegíveis para o procedimento. O fluxograma de seleção encontra-se apresentado no documento elaborado pelo proponente (Figura 9, página 64).

Os custos de tratamento incluíram honorários da equipe de saúde (R\$3.635,96), custo dos exames na fase de *work up* (R\$ 5.531,59), custo das microesferas (R\$ 82.775,00), outros materiais utilizados no procedimento (R\$ 3.586,21), TC para PET oncológico (R\$ 560,22). Os custos totalizaram R\$ 100.533,18 no grupo tratado com radioembolização e R\$ 2.616,33 no grupo de melhores cuidados de suporte, embora não tenha havido a documentação inequívoca da composição destes custos.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS.

O *market share* adotado inicialmente no cenário alternativo, com incorporação da radioembolização, foi de 10%, com incrementos de 10% ao ano. Foram inseridos os custos totais relacionados ao tratamento com radioembolização (honorários médicos, fase de *work up*, implantação das esferas, TC para PET oncológico), de acordo com os valores apresentados pelo proponente. Os custos relacionados aos melhores cuidados de suporte e apresentados na proposta foram inseridos nos dois braços em comparação. Em ambos os casos, as unidades de recursos utilizadas foi de 0,2, a fim de diluir os custos do tratamento nos cinco anos da análise.

O impacto orçamentário incremental esperado em um ano é de R\$ 619.284,39 e impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 9.289.265,83.

Os valores obtidos encontram-se apresentados nas **Tabelas 6 e 7**.

Tabela 6 Impacto orçamentário total

Período	Cenário de Referência		Cenário Alternativo	
2021	R\$	161.165,93	R\$	780.450,32
2022	R\$	161.165,93	R\$	1.399.734,71
2023	R\$	161.165,93	R\$	2.019.019,09
2024	R\$	161.165,93	R\$	2.638.303,48
2025	R\$	161.165,93	R\$	3.257.587,87

Total	R\$	805.829,64	R\$	10.095.095,47
--------------	-----	------------	-----	---------------

Tabela 7 Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário Alternativo - Referência
2021	619.284,39
2022	1.238.568,78
2023	1.857.853,17
2024	2.477.137,56
2025	3.096.421,94
Total	9.289.265,83

Adicionalmente, foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas, com variação do número de pacientes elegíveis e do custo de tratamento em mais ou menos 15% dos valores base. No melhor cenário, com redução de 15% dos pacientes elegíveis e dos custos de tratamento, o impacto orçamentário incremental esperado em um ano é de R\$ 447.773,72 e impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 6.716.605,80. No pior cenário, com aumento de 15% dos pacientes elegíveis e dos custos de tratamento, o impacto orçamentário incremental esperado em um ano é de R\$ 820.853,41 e impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 12.312.801,22.

Deve-se ressaltar que o custo das microesferas de ítrio é sujeito às flutuações cambiais. Os custos do tratamento foram realizados com a cotação do dólar em 04/04/2019 (1 US\$ = R\$ 3,85). 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.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) alerta que as evidências sobre a segurança da radioembolização de metástases hepáticas irresssecáveis do câncer colorretal indicam a possibilidade de complicações sérias, embora estas sejam bem reconhecidas e pouco frequentes. Em pessoas que não toleram quimioterapia ou apresentam metástases hepáticas refratárias à

quimioterapia, há evidências limitadas de eficácia, especialmente para desfechos clinicamente significativos, como qualidade de vida. Para este perfil de pacientes, o NICE recomenda que esse procedimento seja usado apenas mediante disposições especiais para governança clínica, consentimento e auditoria ou no contexto de pesquisa. Para indivíduos que podem ser tratados com quimioterapia, as evidências sobre a sobrevida geral e a qualidade de vida não indicam benefícios.

Portanto, para este perfil de pacientes, o NICE recomenda que esse procedimento seja usado apenas no contexto da pesquisa. O NICE recomenda que a seleção do paciente seja feita por uma equipe multidisciplinar especializada em câncer hepatobiliar, capacitada para oferecer uma gama completa de opções de tratamento para essa condição e que o procedimento seja realizado apenas por médicos com treinamento específico em radioembolização, incluindo técnicas para minimizar o risco de danos ao tecido circundante.

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 hepática para tratamento de metástases hepáticas de câncer colorretal é baseada em um ensaio clínico randomizado, comparando a radioembolização em associação com quimioterapia protraída (fluoruracila), com o mesmo esquema de quimioterapia, isoladamente. Os resultados não evidenciam benefícios clinicamente significativos do tratamento com radioembolização hepática em associação com quimioterapia, quando avaliados sobrevida global, taxa de participantes com resposta objetiva.

O tratamento com radioembolização se associou a aumento da sobrevida livre de progressão. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, em relação aos eventos adversos graves. Entretanto, todos os achados foram baseados em evidências de baixo nível de certeza, e, portanto, estudos futuros poderão vir a modificar estas estimativas de efeito. Não houve avaliação ou relato dos efeitos do tratamento sobre a qualidade de vida dos participantes.

Cabe ressaltar que os ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia e segurança da radioembolização em associação com o esquema FOLFOX, como primeira linha de tratamento (estudos FIREFOX, SIRFLOX e FIREFOX-global^{11,12}), em comparação com o esquema FOLFOX isoladamente, não evidenciaram diferenças estatisticamente entre os grupos de tratamento, em relação à sobrevida global (HR = 1,04; IC95% = 0,90 a 1,19; I^2 = 0%; 1103 participantes), sobrevida livre de progressão (HR = 0,90; IC 95% 0,79 a 1,02; I^2 = 0%; 1103 participantes) e qualidade de vida. Eventos adversos graves foram mais frequentes em pacientes tratados com radioembolização e esquema FOLFOX, quando comparados ao grupo com tratamento isolado com FOLFOX (RR = 1,26, IC95% = 1,12 a 1,43, I^2 não relatado, 1103 participantes).

6. REFERÊNCIAS

1. 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
2. Kumar R, Jain K, Beeke C, et al. A population-based study of metastatic colorectal cancer in individuals aged ≥ 80 years: findings from the South Australian Clinical Registry for Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer*. 2013;119(4):722-728. doi:10.1002/cncr.27802
3. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1999;86(2):158-169. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01013.x
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225-1239. doi:10.1634/theoncologist.2012-0121
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
6. Torres OJM, Marques MC, Santos FN, et al. Consenso Brasileiro de Tratamento Multidisciplinar de Metástase Hepática de origem colorretal. Módulo 3: Controvérsias e Metástases Irressecáveis. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):173-179.
7. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*. 2007;16(1):71-83. doi:10.1016/j.suronc.2007.05.001
8. Hendlisz A, Van Den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3687-3694. doi:10.1200/JCO.2010.28.5643
9. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: Comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(1):96-105. doi:10.1016/j.jvir.2011.09.028

10. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):1066-1073. doi:10.1007/s00270-011-0234-7
11. Wolstenholme J, Fusco F, Gray A, et al. Quality of life in patients with liver metastases from colorectal cancer treated with first-line selective internal radiotherapy (SIRT): EQ-5D, EORTC QLQ-C30 and LMC21 results from the FOXFIRE study. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:S37. doi:10.1016/j.ejso.2018.01.568
12. Wasan HS, Gibbs P, Sharma N, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1159-1171. doi:10.1016/S1470-2045(17)30457-6
13. Virdee PS, Winter H, Rassam J, Goldin R, Wasan HS, Sharma RA. Hepatic resection following selective internal radiotherapy in the FOXFIRE clinical trial: survival, safety, and histopathology. *Br J cancer Conf 2018 Natl cancer Res Inst cancer Conf NCRI 2018 United kingdom*. 2018;119(1):42. doi:10.1038/s41416-018-0299-z
14. Wolstenholme J, Fusco F, Gray AM, et al. Quality of life in the FOXFIRE, SIRFLOX and FOXFIRE-global randomised trials of selective internal radiotherapy for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2019;147(4):1078-1085. doi:10.1002/ijc.32828
15. The GRADE Working Group. *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*. (Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, eds.); 2013. guidelinedevelopment.org/handbook.

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: Radioembolização hepática para metástases de câncer colorretal

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		2
Autores	2	Identifica os autores.	X				2
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				3
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.			X		
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				6-11
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				28
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		28
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		X			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				28-29
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		X			28-29
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		29
	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			

	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.					
	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		29-51
	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				29-51
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				70-82

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	Parcial	O relatório traz a identificação do autor, porém sem os dados de contato do mesmo. Os dados do proponente encontram-se disponíveis no formulário.
4.1	Parcial	Foi apresentado o resumo executivo, porém o mesmo não é estruturado.
7.2	Parcial	Não foram utilizados termos comuns para descrever a população e a intervenção (somente o vocabulário controlado). Nota-se ainda a utilização do filtro 'humans', filtros de restrição de idioma, e filtros do tipo NOT.
7.3	Não	A data em que a busca foi realizada não foi indicada.
7.5	Não	A busca empregou restrição de idioma.
8.1	Não	Os critérios de inclusão não foram apresentados.
8.2	Parcial	Os critérios de exclusão foram apresentados, porém alguns são subjetivos (ex: 'nao consideradas relevante para este PTC').
8.3	Não	Não há uma definição clara dos desenhos de estudo considerados.

8.5	Não	Não há uma lista unificada dos estudos incluídos.
8.6	Não	Não apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.
9.2	Não	Não foi apresentada avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.
9.3	Parcial	Os resultados dos estudos incluídos foram apresentadas de forma completa, porém pouco estruturada, dificultando a avaliação dos principais resultados.
10	Não	Os resultados dos estudos incluídos não foram discutidos
11	Não	As conclusões e recomendações do PTC não foram claramente apresentadas.
12	Não	As recomendações do PTC não foram claramente apresentadas.
13	Não	Não são feitas recomendações para ações futuras.
14	Não	Os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar não foram indicados.

Anexo II: Estratégias de busca utilizadas no relatório

Busca PubMed

#1 "Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (Colorectal Neoplasm) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) OR (Colorectal Cancer) OR (Cancer, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Cancers) OR (Colorectal Tumors) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Tumors, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal)

#2 "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR (Metastases, Neoplasm) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastasis) OR (Metastases) OR (Metastasis, Neoplasm)

#3 #1 AND #2

#4 "Microspheres"[Mesh] OR Microsphere OR Microbeads OR Microbead OR (Latex Particles) OR (Latex Particle) OR (Particle, Latex) OR (Particles, Latex) OR (Latex Spheres) OR (Latex Sphere) OR (Sphere, Latex) OR (Spheres, Latex) OR (Latex Beads) OR (Bead, Latex) OR (Beads, Latex) OR (Latex Bead) OR "Yttrium Radioisotopes"[Mesh] OR (Radioisotopes, Yttrium) OR radioembolization OR radioembolization OR (selective internal radiation therapy) OR SIRT OR (transarterial radioembolization) OR TARE

#5 #3 AND #4

Busca CENTRAL -Cochrane Library

#1 "Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR (Colorectal Neoplasm) OR (Colorectal Cancers) OR (Cancer, Colorectal) OR (Neoplasm, Colorectal) OR (Carcinomas, Colorectal) OR (Colorectal Carcinoma) OR (Tumors, Colorectal) OR (Cancers, Colorectal) OR (Colorectal Tumor) OR (Tumor, Colorectal) OR (Neoplasms, Colorectal) OR (Colorectal Cancer) OR (Carcinoma, Colorectal) OR (Colorectal Carcinomas) OR (Colorectal Tumors)

#2 "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR (Metastasis, Neoplasm) OR (Metastases) OR (Metastasis) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastases, Neoplasm)

#3 #1 AND #2

#4 "Microspheres"[Mesh] OR Microbead OR Microbeads OR Microsphere OR (Spheres, Latex) OR (Latex Sphere) OR (Sphere, Latex) OR (Latex Spheres) OR (Latex Bead) OR (Latex Beads) OR (Beads, Latex) OR (Bead, Latex) OR (Particle, Latex) OR (Latex Particle) OR (Particles, Latex) OR (Latex Particles) OR "Yttrium Radioisotopes"[Mesh] OR (Radioisotopes, Yttrium) OR radioembolization OR radioembolization OR (selective internal radiation therapy) OR SIRT OR (transarterial radioembolization) OR TARE

#5 #3 AND #4

ANEXO III – Quadro-resumo das características dos estudos excluídos (radioembolização na primeira linha)

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Limitações
FOXFIRE ¹² Ensaio clínico randomizado Multicêntrico	Pacientes elegíveis para quimioterapia sistêmica como tratamento de primeira linha.	Intervenção: Radioembolização + esquema FOLFOX (oxaliplatina 85 mg /m ² por 2 h, L-leucovorina 175 mg, infusão de L-leucovorina 350 mg por 2h e fluoruracila de 400 mg /m ² seguido de 2400 mg /m ² infusão contínua de fluoruracila por 46 h) Comparador: Esquema FOLFOX isoladamente	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos	Sobrevida global: HR = 1,04 (IC95% 0,83 a 1,31) Sobrevida livre de progressão: HR = 0,87 (IC95% 0,69 a 1,09) Taxa de participantes com resposta objetiva relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-global): RR = 1,15, IC95% = 1,06 a 1,24) Qualidade de vida: Grupo tratado com radioembolização apresentou piora da qualidade de vida (EQ-5D): -0,07 aos 12 meses, porém sem diferença estatisticamente significativa (p=0,06) Eventos adversos relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs	Estudo aberto (ausência de cegamento de equipe e participantes e avaliadores de desfecho). Outras fontes de viés: comparador envolveu regime de quimioterapia ligeiramente diferente, o que pode ter influenciado principalmente nos desfechos de segurança. Cointervenções possíveis: bevacizumabe e cetuximabe

				(FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-global): RR = 1,26, IC95% = 1,12 a 1,43)	
SIRFLOX ¹² Ensaio clínico randomizado Multicêntrico	Pacientes elegíveis para quimioterapia sistêmica como tratamento de primeira linha.	<p>Intervenção:</p> <p>Radioembolização + esquema FOLFOX (oxaliplatina a 85 mg/m² por 2 horas, 200 mg de leucovorina e bolus fluoruracila de 400 mg/m², seguida de infusão contínua de 2400 mg/m² por 46 horas)</p> <p>Comparador:</p> <p>Esquema FOLFOX isoladamente, com redução da dose de oxaliplatina para 85 mg/m² para 60 mg/m² por três ciclos coincidentes com a administração da SIRT e por dois ciclos subsequentes</p>	<p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de progressão</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Sobrevida global: HR = 1,06 (IC95% 0,87 a 1,28)</p> <p>Sobrevida livre de progressão: HR = 0,97 (IC95% 0,81 a 1,17)</p> <p>Taxa de participantes com resposta objetiva relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-global): RR = 1,15, IC95% = 1,06 a 1,24)</p> <p>Eventos adversos relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-global): RR = 1,26, IC95% = 1,12 a 1,43)</p>	<p>Estudo aberto (ausência de cegamento de equipe e participantes e avaliadores de desfecho).</p> <p>Outras fontes de viés: comparador envolveu regime de quimioterapia ligeiramente diferente, o que pode ter influenciado principalmente nos desfechos de segurança. Cointervenções possíveis: bevacizumabe</p>
FOXFIRE-Global ¹² Ensaio clínico randomizado Multicêntrico	Pacientes elegíveis para quimioterapia sistêmica como tratamento de primeira linha.	<p>Intervenção:</p> <p>Radioembolização + esquema FOLFOX (oxaliplatina a 85 mg/m² por 2 horas, 200 mg de leucovorina e bolus fluoruracila de 400 mg/m², seguida de infusão contínua de 2400 mg/m² por 46 horas)</p> <p>Comparador:</p>	<p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de progressão</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Sobrevida global: HR = 0,95 (IC95% 0,67 a 1,36)</p> <p>Sobrevida livre de progressão: HR = 0,79 (IC95% 0,59 a 1,06)</p> <p>Taxa de participantes com resposta objetiva relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-</p>	<p>Estudo aberto (ausência de cegamento de equipe e participantes e avaliadores de desfecho).</p> <p>Outras fontes de viés: comparador envolveu regime de quimioterapia ligeiramente diferente, o que pode ter influenciado principalmente nos desfechos de segurança.</p>

		Esquema FOLFOX isoladamente, com redução da dose de oxaliplatina para 85 mg/m ² para 60 mg/m ² por três ciclos coincidentes com a administração da SIRT e por dois ciclos subsequentes		global): RR = 1,15, IC95% = 1,06 a 1,24) Eventos adversos relatados de forma agrupada entre os 3 ECRs (FOXFIRE, SIRFLOX, FOXFIRE-global): RR = 1,26, IC95% = 1,12 a 1,43)	Cointervenções possíveis: bevacizumabe
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

Anexo IV - Quadro-resumo das características do estudo incluído

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Limitações
Hendlisz 2010 ⁸ Ensaio clínico randomizado Bélgica	Pacientes com adenocarcinoma histologicamente comprovado do cólon ou reto metastatizado apenas para o fígado, não passível de cirurgia curativa ou ablação local e resistente ou intolerante à quimioterapia padrão (FU, oxaliplatina e irinotecano) (n = 46)	Intervenção: Radioembolização + 225 mg /m ² de FU IV por 14 dias, seguidos por 1 semana de descanso. Posteriormente, FU (300 mg /m ² por 14 dias a cada 3 semanas) até a progressão. Comparador: Infusão intravenosa de fluorouracil (300 mg /m ² , dias 1-14, a cada 3 semanas) até a progressão.	Tempo até a progressão Sobrevida global Eventos adversos	Tempo até a progressão: HR = 0,51 (IC 95% 0,28 a 0,94) Sobrevida global 10 meses x 7,3 meses HR = 0,92 (0,47 a 1,78) Eventos adversos (grau 3 e 4): RR = 0,10 (IC95% = 0,01 a 0,75)	Estudo aberto (ausência de cegamento de equipe e participantes e avaliadores de desfecho). Métodos para manutenção do sigilo de alocação incertos. Outras fontes de viés: comparador envolveu regime de quimioterapia ligeiramente diferente, o que pode ter influenciado principalmente nos desfechos de segurança.

FU: Fluoruracila, HR: Hazard Ratio, RR: relative risk

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

[illegible]

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			
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.					
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				59
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			X		59
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				68
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		59
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				68

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				60-63
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		59
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				65
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		61-63
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				68
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		X			

Discussão						
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			X	69
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			70-82

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
3	Parcial	Apresenta resumo não estruturado.
5	Não	Não foram descritas as características da população da análise principal (caso-base)
8	Parcial	Os grupos comparados foram relatados, entretanto, não há justificativas sobre a não inclusão de comparadores como regimes de quimioterapia protraídos. Este comparador foi incluído no PTC do proponente.

9	Não	Não há menção ao horizonte temporal da análise de custo-efetividade.
10	Não	Não há menção à aplicação de taxas de desconto.
12	Parcial	As justificativas sobre a escolha de um estudo observacional, em detrimento do estudo randomizado, foi explorada superficialmente.
15	Parcial	Foram relatados o câmbio e a data de obtenção do valor cambial, entretando não houve relato sobre o cálculo de paridade de poder de compra.
17	Não	Não foram descritos métodos analíticos, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.
18	Parcial	Foram apresentadas tabelas para mostrar os valores dos insumos. Entretanto, os valores de probabilidade de transição entre os estados de saúde não foram apresentados. Não foram realizadas análises probabilísticas.
20	Não	Não foram descritos os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.
21	Parcial	As limitações da análise e a generalização dos achados não foram discutidas.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo VI: 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 de metástases hepáticas de câncer colorretal

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				14-24
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				24-28
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				28
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				63
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				66
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				63
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				61-63
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.					

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				59
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	X				59
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				65
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.		X			
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				67
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		69
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.					

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
6	Não	As cotas de mercado não foram apresentadas.
7	Não	O cenário de referência não foi descrito.
8	Não	O cenário de referência não foi descrito.
20	Não	O impacto orçamentário por cenário não foi apresentado, considerando-se que ambos os braços receberiam melhores cuidados de suporte.
22	Parcial	Não foram discutidas as limitações da análise.

