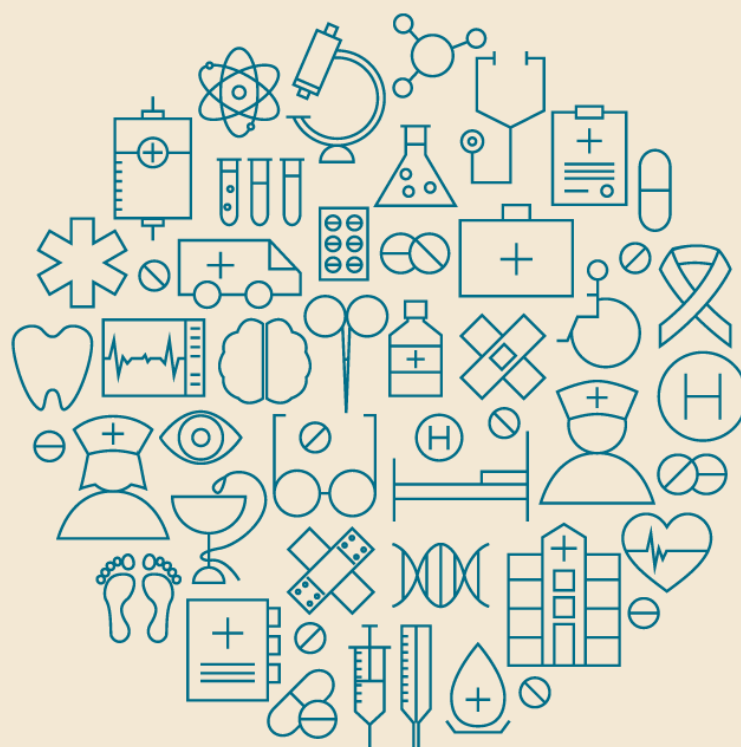


Termoablação para metástases hepáticas



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

Termoablação para metástases hepáticas

Elaborado por:

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

São Paulo - SP

Abril/2020

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

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	6
2. Resumo Executivo.....	7
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	10
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
5. Análise da evidência.....	10
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos	21
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	23
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	24
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	29
5.7. Implementação	29
5.8. Considerações finais.....	30
6. Referências	30

LISTA DE QUADROS

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

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente.

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica.

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 08/05/2020).

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

Quadro 6. Resultados dos desfechos os estudos incluídos

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com metástases hepáticas, atendidos pela saúde suplementar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia). Cenário 1.

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia). Cenário 2.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão conservadora (25% em 5 anos), apresentada pelo proponente.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão otimista (50% em 5 anos), apresentada pelo proponente.

Tabela 6. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão conservadora (25% em 5 anos) proposta por este relatório de avaliação crítica

LISTA DE ANEXOS

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

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

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

1. APRESENTAÇÃO

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

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.33ghQZFEC/Tig	9685981	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Termoablação (radiofrequência).

Indicação: ‘Pacientes com metástases hepáticas de tumores primários colorretal, pulmão, mama, pâncreas, estômago, melanoma e neuroendócrino, sendo estes candidatos ao tratamento cirúrgico e que, entretanto, apresentem contraindicações (abdome hostil, lesão central que requeira grande ressecção cirúrgica e comorbidades que possam aumentar a morbidez e mortalidade intra ou pós-operatória) e que tenham lesões metastáticas, menores que 3,5 cm, até 5 lesões no fígado, sendo que os pacientes devem apresentar boa função hepática e doença predominantemente localizada no fígado (estádio clínico IV).’ (FormSus 9685981_Termoablação hepática) **Proposta de incorporação DUT:** ‘acrescentar na DUT já existente (RN Nº 428) a Termo ablação para metástase hepática em lesões inferiores a 3,5 cm, em até 5 lesões, em pacientes com boa função hepática e com doença predominantemente localizada no fígado’ (FormSus 9685981_Termoablação hepática).

Introdução: informações da tecnologia e condição clínica apresentada pelo proponente nas páginas 12 a 26 do documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC).

Pergunta: PICO proposto neste relatório de avaliação clínica: (P) Pacientes com metástase hepática; (I): Termoablação percutânea (crioablação ou radiofrequência); (C) Cirurgia, radioterapia, quimioterapia; (O): Sobrevida global; sobrevida livre de doença; sobrevida livre de progressão; recidiva; qualidade de vida; eventos adversos/complicações.

Evidências científicas: Duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada foram incluídas. As evidências apresentadas neste relatório tratam principalmente da efetividade da radiofrequência em comparação com quimioterapia e cirurgia em pacientes com metástases hepáticas de origem colorretal. Uma revisão sistemática (09 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) incluiu dois ensaios clínicos randomizados e 26 estudos observacionais comparativos. De modo geral, a evidência proveniente de um único ensaio clínico randomizado mostrou sobrevidas similares entre a radiofrequência + quimioterapia quando comparada a quimioterapia em 30 meses, e superioridade da radiofrequência em 8 anos. A evidência dos estudos observacionais mostrou que a radiofrequência é inferior a hepatectomia tanto em sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão. A taxa de complicações foi menor no grupo radiofrequência (evidência de estudos observacionais). Quanto as técnicas de crioablação, uma revisão sistemática Cochrane (16 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) atualizada em 2019 não encontrou ensaios clínicos randomizados que

avaliaram a crioablação percutânea em pacientes com qualquer tipo de metástase hepática. A qualidade das estimativas é limitada, por não haverem ensaios clínicos suficientes para responder as perguntas deste relatório de avaliação crítica. Recomenda-se cautela para realizar conclusões de superioridade, não-inferioridade ou inferioridade entre a termoablação percutânea (radiofrequência e crioablação) em pacientes com metástases hepáticas.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade comparando a termoablação com a cirurgia. Ressalta-se que qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto, principalmente para o subgrupo de foco do proponente (pacientes com tumores pequenos), como apresentado na solicitação de alteração de DUT. Dentre outras limitações, os resultados foram relatados de maneira incompleta o que impossibilitou a interpretação correta dos RCEI apresentado. Para os dois cenários propostos, a termoablação e a cirurgia tiveram efetividades muito próximas, e um custo adicional muito grande com a cirurgia, o que levou o proponente a concluir que não há dominância da cirurgia em comparação com a termoablação.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da termoablação foi apresentado em comparação com o cenário atual assumido pelo proponente (cirurgia), em um horizonte temporal de cinco anos. Ressalta-se que qualquer conclusão das AIO apresentadas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto, principalmente para o subgrupo de foco do proponente (pacientes com tumores pequenos), como apresentado na solicitação de alteração de DUT. O resultado da análise de impacto orçamentária apresentada pelo proponente, considerando uma difusão de 25% da termoablação em 5 anos (difusão conservadora), mostrou em uma economia R\$ -174.884.357,80.

Experiência internacional: O NICE avaliou em 2009 a radiofrequência para pacientes com metástases colorretais no fígado. A recomendação é de que existem evidências para apoiar o uso da radiofrequência em (a) Pacientes que não podem realizar ressecção cirúrgica e/ou (b) Pacientes com cirurgia prévia. Ressalta-se que a população considerada nesta recomendação é bem mais restrita do que a proposta na alteração de DUT. Também foi encontrada uma avaliação de 2010 que considerou crioablação para tratamento de metástases hepáticas. A recomendação é de que a técnica parece segura em pacientes com prognóstico ruim, porém as evidências de efetividade são insuficientes. Não foram encontradas avaliação realizada pelo CADTH.

Considerações Finais: Este relatório de avaliação crítica incluiu duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada que avaliou o uso da termoablação em pacientes com metástases hepáticas. A maior parte da fonte de evidência primária é proveniente de estudos observacionais comparativos, que estão em nível de evidência menor. Nas revisões sistemáticas, apenas dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos onde a intervenção investigada foi radiofrequência e um ensaio clínico foi incluído utilizando crioablação (porém em cirurgia aberta, e portanto, fora do PICO desta análise crítica). Todas as outras estimativas de efetividade foram baseadas em estudos observacionais. A população considerada pela proposta de alteração de DUT é muito heterogênea. Não é limitado o tipo de tumor primário que originou as metástases hepáticas e as evidências encontradas se referem principalmente a tumores de origem colorretal. O prognóstico e efeitos da termoablação em metástases de outros sítios primários podem ser muito distintos, e não foram avaliados extensivamente pela literatura. A evidência de estudos observacionais sugere que a termoablação pode ser inferior a cirurgia para alguns desfechos clínicos importantes, mas com menor taxa de complicações cirúrgicas. Algumas premissas e parâmetros utilizados pelo proponente nas avaliações econômicas não foram justificadas ou não são adequadas e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Estudos clínicos futuros são necessários para melhor se avaliar a termoablação em pacientes com metástases hepáticas, principalmente em metástases de origem não colorretal.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 12 a 15 do documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 16 a 19 do documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC)

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, radioterapia interna seletiva, cirurgia e termoablação __ FormSus __. 9685981_Termoablação hepática).

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não foi apresentado no documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 20 a 26 do documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da TERMOABLAÇÃO, para METÁSTASES HEPÁTICAS, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 24.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

População	Pacientes com metástase hepática
------------------	----------------------------------

Intervenção (tecnologia)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência), laparoscopia, percutânea ou por cirurgia aberta
Comparação	Hepatectomia, lobectomia.
Desfechos (outcomes)	Sobrevida global (SG); Sobrevida livre de doença (SLD); Sobrevida livre de progressão (SLP); Recidiva; Complicações.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com e sem metanálise

Pergunta: “Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida global?” / “Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de doença?” / “Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na sobrevida livre de progressão?” / “Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia na taxa de recidiva?” / “Qual o impacto da termoablação comparado a cirurgia, radioterapia, infusão arterial hepática e quimioterapia em complicações?”

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases PUBMED e SCOPUS, o proponente selecionou 19 revisões sistemáticas. Apesar de não ser apresentado no PICO e nem nos critérios de elegibilidade, os autores avaliaram a qualidade metodológica e discutiram diretrizes clínicas. Também foi realizada uma análise de subgrupo utilizando-se estudos observacionais, apesar de não estar delineado a proposta de inclusão de estudos com desenhos observacionais na pergunta estruturada.

Também ressalta-se que a tecnologia proposta para incorporação do FORMSUS é a termoablação (radiofrequência / crioablação) percutânea. Citado em “Nome do procedimento em tabela profissional: Ablação percutânea de tumor hepático (qualquer método)” (retirado do __ FormSus ___9685981_Termoablação hepática). No entanto, as evidências apresentadas pelo proponente incluíram também ablação por cirurgia aberta (como evidenciado na pergunta estruturada descrita acima).

Também há uma inconsistência entre as perguntas apresentadas pelo proponente e o PICO. No PICO apresentado no quadro 4 (página 27, 9685981_558451_PTC) o proponente ressalta apenas o uso do comparador cirurgia (hepatectomia/lobectomia), porém nas perguntas chaves apresentadas em

seguida (páginas 27 e 28) e nos estudos incluídos são considerados outros comparadores, como radioterapia, infusão arterial e quimioterapia.

Apesar do foco da alteração de DUT ser pacientes com tumores pequenos (‘menores que 3,5 cm, até 5 lesões no fígado, sendo que os pacientes devem apresentar boa função hepática e doença predominantemente localizada no fígado’) a maior parte das evidências apresentadas não limitou as análises para esta sub-população, e devem ser encaradas como fonte de evidência indireta.

Os critérios de elegibilidade dos estudos estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 25):

“Foi conduzida um overview de revisões sistemáticas. Dessa forma, revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálises que incluíssem pacientes com metástase hepáticas para uma das modalidades de intervenção supracitadas foram incluídas. Tendo em vista a necessidade de afunilar a evidência a pacientes com lesões pequenas, uma análise de subgrupo foi conduzida, considerando estudos primários comparativos contemplados pelas revisões sistemáticas.”

- Critério de exclusão de artigos: não apresentado.

As ferramentas utilizadas pelo demandante foram condicionadas pelo desenho de estudo: Ensaios clínicos (ROB-2) e *guidelines* (AGREE II).

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados na Tabela 3 (página 34) e Figura 2 (página 35) e páginas 34 a 37 do documento apresentado pelo demandante (9685981_558451_PTC).

5.2. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como checklist no **Anexo 1** e está detalhada a seguir.

Foram feitas alterações no PICO para a avaliação crítica (**Quadro 3**). Foi respeitada a hierarquia das evidências e consideradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Vale ressaltar que o PICO apresentado pelo proponente teve foco apenas no comparador cirurgia.

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica

População	Pacientes com metástase hepática
Intervenção (tecnologia)	Termoablação percutânea (crioablação ou radiofrequência)
Comparação	Cirurgia, radioterapia, quimioterapia
Desfechos (outcomes)	Sobrevida global; Sobrevida livre de doença; Sobrevida livre de progressão; Recidiva; Qualidade de vida; Eventos adversos/ Complicações.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos randomizados.*

* Para evitar a inclusão de revisões sistemáticas redundantes e desatualizadas, foram consideradas apenas revisões com busca atualizada pela Cochrane Library (<2 anos). Caso nenhuma evidência tivesse sido incluída, a busca seria ampliada para a revisão sistemática mais atualizada. Se a revisão sistemática também considerou estudos observacionais, os resultados relatados foram focados apenas nos ensaios clínicos randomizados.

Considerando a alteração no tipo de estudo considerado e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para MEDLINE e para mais três fontes adicionais (Cochrane Library, Embase e Epistemonikos). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019]. Filtros validados do MEDLINE (*clinical queries filters*) foram utilizados para encontrar ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

O **Quadro 4** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/05/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2019].

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 08/05/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane Library	Não realizada	-	#1 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees	331

			<p>#2 MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees</p> <p>#4 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) OR Cryotherapy</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees</p> <p>#7 (Neoplasm Metastasis) OR (Metastases, Neoplasm) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastasis) OR (Metastases) OR (Metastasis, Neoplasm)</p> <p>#8 #6 OR #7</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Liver] explode all trees</p> <p>#10 Liver OR Livers OR Hepatic OR Hepatics</p> <p>#11 #9 OR #10</p> <p>#12 #8 AND #11</p> <p>#13 #12 AND #5</p>	
Epistemonikos	Não realizada	-	<p>(title:(Ablation OR Radiofrequency OR Cryosurgery OR Thermoablation OR Thermal ablation) OR abstract:(Ablation OR Radiofrequency OR Cryosurgery OR Thermoablation OR Thermal ablation)) AND (title:(Liver OR Livers OR Hepatic OR Hepatics) OR abstract:(Liver OR Livers OR Hepatic OR Hepatics))</p>	423

Embase	Não realizada	-	<p># 1 'ablation therapy'/exp OR 'radiofrequency ablation'/exp OR 'cryotherapy'/exp OR (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Cryosurgery) OR (Cryoablation) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) OR (Cryotherapy) OR (Cryotherapies) OR (Therapy, Cold) OR (Cold Therapies) OR (Therapies, Cold) OR (Cold Therapy) #2 'liver'/exp OR liver OR livers OR hepatic OR hepatics #3 'metastasis'/exp OR (Neoplasm Metastasis) OR (Metastases, Neoplasm) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastasis) OR (Metastases) OR (Metastasis, Neoplasm) #4 #2 AND #3 #5 #4 AND #1 #6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #7 #6 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*</p>	471
--------	---------------	---	--	-----

MEDLINE	<p>#1 (thermoablation[TIAB] OR "Thermal ablation"[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[MH] OR cryosurgery[TIAB] OR cryosurgery[TIAB] OR cryotherapy[TIAB] OR cryotherapy[MH] OR cryoablation[TIAB])</p> <p>#2 (systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])</p> <p>#3 (meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysestype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysismoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta</p>	2127	<p>#1 "Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR (Neoplasm Metastasis) OR (Metastases, Neoplasm) OR (Neoplasm Metastases) OR (Metastasis) OR (Metastases) OR (Metastasis, Neoplasm)</p> <p>#2 "Liver"[Mesh] OR Liver OR Livers OR Hepatic OR Hepatics</p> <p>#3 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[Mesh] OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment)</p> <p>#4 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#5 (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND</p>	<p>#5 = 55</p> <p>#6 = 1417</p>
---------	--	------	--	---------------------------------

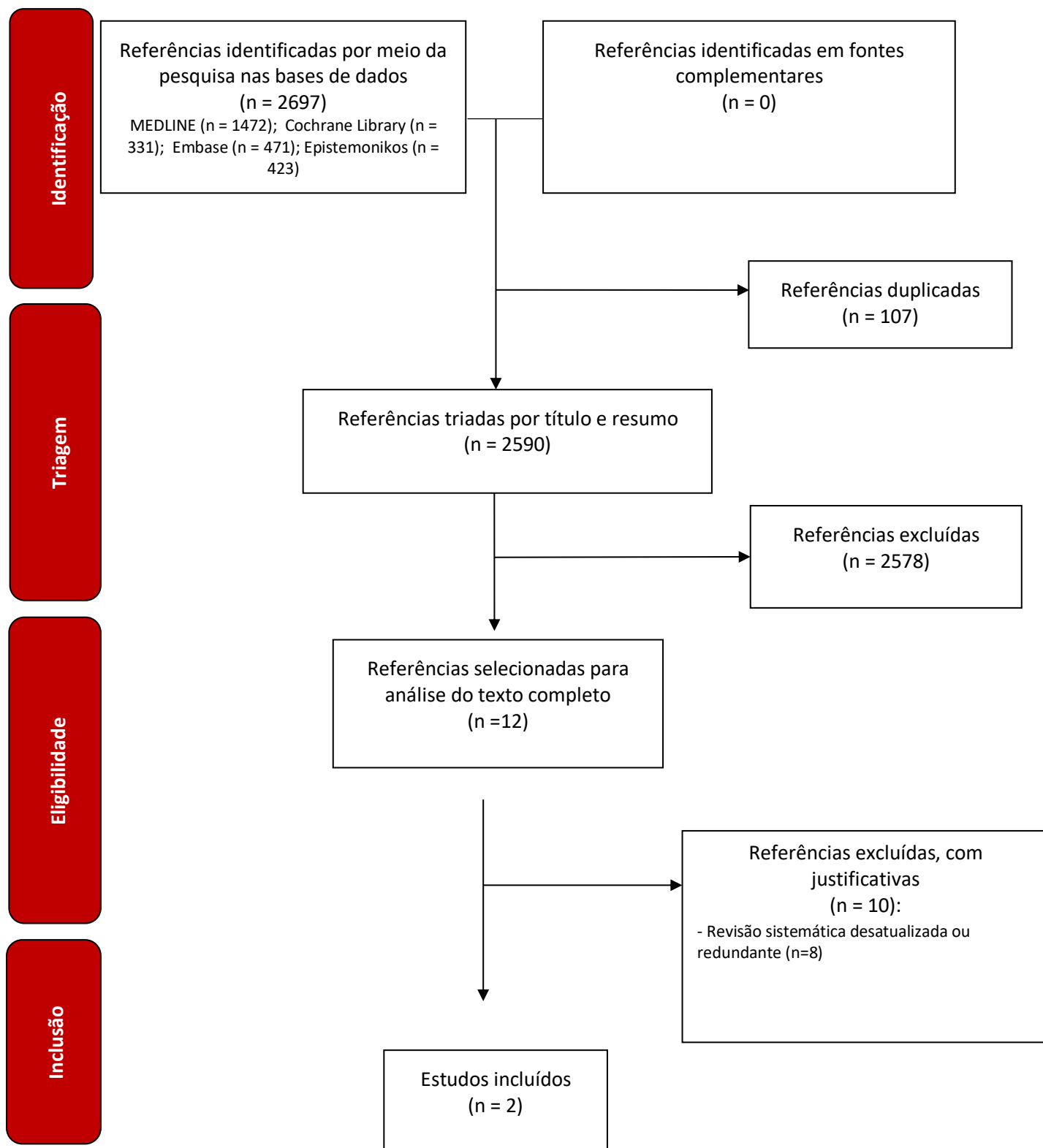
	analysistrade[TIAB] OR meta analysiv[TIAB] OR meta analysixs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analystsicians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta- analysis as topic"[MeSH] OR Meta- Analysis[PT]) #4 letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT] #5 (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) #6 #1 and (#2 or #3) not #4 not #5		controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) #5 (#1 AND #2 AND #3) AND #4 #6 (#1 AND #2 AND #3) AND #5	
--	---	--	---	--

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos, respeitando-se o novo PICO proposto para esta análise crítica.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de

todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



Com base na pergunta PICO utilizada pelo proponente e pelos seus critérios de inclusão, o proponente incluiu 19 estudos (todas as referências de revisões sistemáticas, que em sua maioria consideraram estudos observacionais). Com base na nova busca e PICO utilizado para esta avaliação crítica, foram adicionadas 2 revisões sistemáticas (uma Cochrane e uma não Cochrane) e excluídos os 17 revisões sistemáticas. Os motivos de exclusão das 17 revisões estão detalhadas a seguir, porém isto ocorreu principalmente por terem incluídos estudos redundantes com a revisão sistemática mais atualizada [Meijerink 2018]. **Quadro 5** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	Meijerink 2018	Sim	Sim
2	van Amerongen 2017	Sim	Não (considerou apenas estudos observacionais)
3	Han 2016	Sim	Não (considerou apenas estudos observacionais)
4	Saif 2016	Sim	Não (Estudos redundantes com Meijerink)
5	Huo 2015	Sim	Não (considerou apenas estudos observacionais)
6	Wu 2015	Sim	Não (Estudos redundantes)
7	Xu 2015	Sim	Não (Estudos redundantes)
8	Loveman 2014	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
9	Bala 2013	Sim	Sim (Foi incluída a versão mais atualizada da revisão, de 2019).

10	Cirotchi 2012	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
11	Weng 2012	Sim	Não (considerou apenas estudos observacionais)
12	Pathak 2011	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
13	Razafindratsira 2011	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
14	Wu 2011	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
15	Wong 2010	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
16	Stang 2009	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
17	Fedorowicz 2008	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
18	Sutherland 2006	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)
19	Tandan 1997	Sim	Não (Busca desatualizada/estudos redundantes)

Nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado foi encontrado comparando diretamente as intervenções para pacientes com metástases hepáticas pequenas, como proposta pela alteração de DUT. Portanto, as evidências apresentadas se referem a qualquer tipo de metástase, e devem ser encaradas como evidências indiretas para o PICO proposto. Os proponentes realizaram uma análise de subgrupo (página 49, tabela 12) com estudos observacionais que consideraram tumores pequenos, no entanto, ressalta-se que esta análise tem baixo nível de evidência e portanto pouca confiabilidade.

A maior parte da fonte de evidência primária é proveniente de estudos observacionais comparativos, que estão em nível de evidência menor. Nas revisões sistemáticas, apenas dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos onde a intervenção investigada foi radiofrequência e um ensaio clínico foi incluído utilizando crioablação (porém em cirurgia aberta, e portanto, fora do PICO desta análise crítica). Todas as outras estimativas de efetividade foram baseadas em estudos observacionais.

Também ressalta-se que a população considerada pela proposta de alteração de DUT é muito heterogênea. Não é limitado o tipo de tumor primário que originou as metástases hepáticas. As

evidências encontradas se referem principalmente a tumores de origem colorretal. O prognóstico e efeitos da termoablação em metástases de outros sítios primários podem ser muito distintos, e não foram avaliados extensivamente pela literatura.

Recomenda-se **cautela** para realizar conclusões de superioridade, não-inferioridade ou inferioridade entre a termoablação percutânea (radiofrequência e crioablação) em pacientes com metástases hepáticas.

O **Anexo 2** descreve as principais características das revisões sistemáticas incluídas nesta avaliação crítica. Vale ressaltar que menos estudos foram incluídos quando comparados ao documento submetido pelo proponente (9685981_558451_PTC). O motivo disto é a exclusão de estudos primários observacionais e ensaios clínicos já incluídos nas revisões sistemáticas.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos.

Quadro 6. Resultados dos desfechos os estudos incluídos

Desfecho/Estudo	Meijerink, 2018 (revisão sistemática que incluiu dois ECRs e 26 estudos observacionais comparativos)	Bala, 2019 (revisão sistemática que incluiu apenas um ensaio clínico randomizado)*
Sobrevida global	<i>Radiofrequência + Quimioterapia vs. Quimioterapia (Baseado nos resultados do ensaio clínico EORTC-CLOCC)</i> - SG (30 meses) Grupo radiofrequência + QT 61.7% (95% IC 48.2% a 73.9%) - SG (30 meses) Grupo QT 57.6% (95% IC 44.1% a 70.4%) SG em 8 anos: HR = 0.58; IC 95% 0.38 a 0.88	-

	<i>Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(Baseado em 10 estudos comparativos; n = 1824)</i> HR = 1,78; IC 95% 1,35 a 2,33 (Favorece hepatectomia)	
Sobrevida livre de doença	<i>Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(Baseado em 5 estudos comparativos; n = 1253)</i> HR = 1,49; IC 95% 1,23 a 1,81 (Favorece hepatectomia) <i>Radiofrequência + Hepatectomia parcial vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(baseado em 4 estudos comparativos; n = 1261)</i> HR = 1,14; IC 95% 0,82 a 1,60	-
Sobrevida livre de progressão	<i>Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(Baseado em 3 estudos comparativos; n = 406)</i> HR = 5,36; IC 95% 1,64 a 17,52 <i>Radiofrequência + Hepatectomia parcial vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(baseado em 2 estudos comparativos; n = 465)</i> HR = 1,64; IC 95% 1,22 a 2,20	
Recidiva	-	-
Qualidade de vida	-	-
Eventos adversos/Complicações	<i>Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial</i> <i>(Baseado em 10 estudos comparativos; n = 1769)</i> Risco Relativo = 0,47; IC 95% 0,28 a 0,78 (Favorece radiofrequência)	-

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade (9685981_511504_AES), 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 3** do presente documento.

Ressalta-se que qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto, principalmente para o subgrupo de foco do proponente (pacientes com tumores pequenos), como apresentado na solicitação de alteração de DUT.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: Markov
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: *life-time*
- População-alvo: Pacientes com metástase hepática
- Comparador: cirurgia
- Taxa de desconto anual: 5%/ano
- Desfecho de efetividade: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão
- Uso de recursos: recursos diretos (procedimento inicial, acompanhamento pós-intervenção, eventos adversos, monitoramento pré-progressão e cuidado paliativo).
- Custos: foi utilizado um estudo publicado na literatura como fonte de custos [Loveman 2014].
O custeio de cada recurso foi apresentado pelo proponente, nas páginas 58-59 do documento submetido (9685981_511504_AES).

As principais limitações do modelo apresentados pelo proponente são: (1) o desfecho de efetividade foi baseado estudos únicos e não baseado em sínteses. Não foi apresentada no relato da CE a avaliação da qualidade de tais estudos ; (2) limitação do desfecho para sobrevida global e livre de progressão (ausência de medidas de utilidade); (3) não aplicação de taxa de desconto; (4) não justificativa da escolha apenas do comparador 'cirurgia'; (5) custos adaptados e convertidos de um cenário do Reino Unido.

Ressalta-se que a apresentação dos resultados do proponente está mal relatada e não está claro qual é o desfecho apresentados nos resultados do cenário 1 (pag 62) e cenário 2 (pag 63). Não há uma discussão sobre a interpretação da RCEI em luz dos desfechos de efetividade, e portanto é muito difícil de tirar qualquer conclusão das análises apresentadas.

Também ressalta-se que nos gráficos (Figuras 5, 7, 8 e 10) a legenda de efetividade está “QALY”. Provavelmente houve um erro de digitação na construção do gráfico, uma vez que o desfecho QALY não foi considerado e nem mencionado na apresentação dos métodos e parâmetros da análise.

A melhor opção seria contato com os autores do documento para esclarecimento de quais desfechos o cenário 1 e 2 (e consequentemente as Figuras 5, 7, 8 e 10) se tratam, para melhor interpretação dos resultados obtidos.

Ademais, foi apresentado um limiar de custo efetividade de R\$ 5.000, bem abaixo do normalmente utilizado e que não foi referenciado (este aspecto é mais discutido no relatório de avaliação crítica), porém pela magnitude dos RCEI isto provavelmente impacta muito pouco nas conclusões.

Ressalta-se que os dados de custo foram referenciados de um estudo do Reino Unido e adaptados para a análise.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou razões de custo efetividade incremental (RCEI) para os 2 desfechos considerados que estão apresentadas na **Tabela 1 e 2. Ressalta-se que não está claro qual desfecho esta análise se refere.**

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia). Cenário 1.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Termoablação	0,78	-0,01	38.517	39.976	-3.774.589*
Cirurgia	0,79		78.493		

* os autores apresentam um limiar de custo efetividade muito baixo [R\$ 5.000], porém pelo valor extremo da RCEI, a conclusão é a mesma independente de limiares maiores.

Nas páginas 62 e 63 no documento apresentado pelo proponente foram apresentados estimativas de incerteza do modelo para o cenário 1, por meio de uma curva de aceitabilidade e dispersão de

simulações de RCEI pelo método de monte-carlo. As conclusões do modelo se mantêm com as análises de sensibilidade apresentadas.

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (comparação: radiofrequência versus cirurgia). Cenário 2.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Termoablação	0,78	-0,01	38.504	39.996	- 3.790.927*
Cirurgia	0,79		78.500		

* os autores apresentam um limiar de custo efetividade muito baixo [R\$ 5.000], porém pelo valor extremo da RCEI, a conclusão é a mesma independente de limiares maiores.

Nas páginas 66 e 67 no documento apresentado pelo proponente foram apresentados estimativas de incerteza do modelo para o cenário 2, por meio de uma curva de aceitabilidade e dispersão de simulações de RCEI pelo método de monte-carlo. As conclusões do modelo se mantêm com as análises de sensibilidade apresentadas.

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 4** do presente documento.

Ressalta-se que qualquer conclusão das AIO deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto, principalmente para o subgrupo de foco do proponente (pacientes com tumores pequenos), como apresentado na solicitação de alteração de DUT.

A AIO propriamente inicia-se na página 67 do documento submetido pelo proponente (9685981_558454_AIO) e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: pacientes com metástases hepáticas.

- 2) Modelo: apresentado na figura 11. Para a AIO proposta por este relatório de avaliação crítica, utilizou-se a planilha padrão da ANS.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso termoablação (participação progressiva).
- 6) Comparador: cirurgia.
- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam cirurgia. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que a termoablação estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos (aumento de 5% no *Market Share* por ano, totalizando 25% em 5 anos). Também foi apresentada uma análise com uma difusão maior da nova tecnologia (totalizando 50% em 5 anos). A **Tabela 3** apresenta a progressão estimada de participação no mercado (difusão conservadora). Para a AIO proposta por este relatório, foi utilizada a difusão conservadora.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Cirurgia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	5%	10%	15%	20%	25%
Cirurgia	95%	90%	85%	80%	75%

- 8) Delimitação da população de interesse: Baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e uma estimativa epidemiológica. Vale ressaltar a dificuldade técnica de se estimar a população elegível para o tratamento, uma vez que a população é muito heterogênea (considerando-se que diversos tipos de câncer podem metastizar para o fígado e que a probabilidade disto ocorrer é variável entre os diferentes tipos de tumores). O proponente utilizou um método de regressão com baseado na premissa de que 35% dos casos de câncer apresentam metástases hepáticas. No final, foi assumido que 25% dos casos da metástase hepática seriam elegíveis, porem não está referenciado como este valor foi obtido. Provavelmente assumiu-se que

apenas 25% dos pacientes com metástase hepática teriam tumores pequenos e então seriam elegíveis, mas esta não é a população definida na AIO e esta estimativa não foi referenciada ou justificada. Para a AIO proposta neste relatório, foi considerada a mesma estimativa proposta pelo proponente.

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com metástases hepáticas, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
Ano 1	16048
Ano 2	16418
Ano 3	16764
Ano 4	17089
Ano 5	17395

- 9) Custos considerados: foi utilizado um estudo publicado na literatura como fonte de custos [Loveman 2014]. O custeio de cada recurso foi apresentado pelo proponente, nas páginas 58-59 do documento submetido (9685981_558454_AIO). Não se utilizou as medidas de custo de recorrência e eventos adversos pela incerteza das estimativas e pelo fato da planilha padrão da ANS ser estática. Ressalta-se que o principal componente desta estimativa é baseada no custeio da agulha de radiofrequência, mas que pode ser substancialmente mais cara no mercado.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente está apresentada nas **tabelas 4 e 5**.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão conservadora (25% em 5 anos) apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	1.259.768.000	1.227.691.208	-32.076.792
Ano 2	1.288.813.000	1.223.139.568	-65.673.432
Ano 3	1.315.974.000	1.215.384.060	-100.589.940

Ano 4	1.341.486.500	1.204.780.172	-136.706.328
Ano 5	1.365.507.500	1.191.564.896	-173.942.604
	6.571.549.000	6.062.559.904	-508.989.096

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão otimista (50% em 5 anos)
apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	1.259.768.000	1.195.574.420	-64.193.580
Ano 2	1.288.813.000	1.157.466.136	-131.346.864
Ano 3	1.315.974.000	1.114.834.116	-201.139.884
Ano 4	1.341.486.500	1.068.073.844	-273.412.656
Ano 5	1.365.507.500	1.017.700.792	-347.806.708
	6.571.549.000	1.318.150.936,93	-1.017.899.692

A AIO proposta por este relatório de avaliação crítica esta apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Análise de impacto orçamentário (termoablação), difusão conservadora (25% em 5 anos)
proposta por este relatório de avaliação crítica

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	418.209.275,20	407.181.900,02	-11.027.375,18
Ano 2	427.851.438,20	405.288.197,22	-22.563.240,98
Ano 3	436.868.163,60	402.310.040,95	-34.558.122,65
Ano 4	445.337.631,10	398.366.839,88	-46.970.791,22
Ano 5	453.311.960,50	393.547.132,74	-59.764.827,76
	2.181.578.468,60	2.006.694.110,80	-174.884.357,80

Vale ressaltar que o principal parâmetro das análises de AIO (tanto à proposta pelo proponente quanto a proposta por este relatório de avaliação crítica) é o custeio do probe de radiofrequência. No entanto, espera-se que a valoração deste recurso seja heterogênea e possa ser substancialmente maior do que

a estimada pelo proponente, o que iria impactar na análise, fazendo com que houvesse gasto e não economia com a nova tecnologia.

Deste modo, recomenda-se que qualquer possibilidade de incorporação desta tecnologia seja precedida por um estudo mais acurado por parte da ANS da disseminação, acesso e custeio dos componentes utilizados para a realização dos procedimentos propostos.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE avaliou em 2009 a radiofrequência para pacientes com metástases colorretais no fígado (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg327>). A recomendação é de que a existem evidências para apoiar o uso da radiofrequência em (a) Pacientes que não podem realizar ressecção cirúrgica e/ou (b) Pacientes com cirurgia prévia. Ressalta-se que a população considerada nesta recomendação é bem mais restrita do que a proposta na alteração de DUT. Também foi encontrada uma avaliação de 2010 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg369/chapter/1-Guidance>) que considerou crioablação para tratamento de metástases hepáticas. A recomendação é de que a técnica parece segura em pacientes com prognóstico ruim, porém as evidências de efetividade são insuficientes. As recomendações foram publicadas em 2009 e 2010, e a maior parte das evidências de efetividade e segurança são de referências posteriores e portanto não foram consideradas nestes *guidelines*.

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*
Não encontrada avaliação pelo CADTH.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. Apesar da tecnologia proposta ser para uma indicação específica, sua possível incorporação poderá levar a um uso da tecnologia para outras indicações.

5.8. Considerações finais

Este relatório de avaliação crítica incluiu duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada que avaliou o uso da termoablação em pacientes com metástases hepáticas. A maior parte da fonte de evidência primária é proveniente de estudos observacionais comparativos, que estão em nível de evidência menor. Nas revisões sistemáticas, apenas dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos onde a intervenção investigada foi radiofrequência e um ensaio clínico foi incluído utilizando crioablação (porém em cirurgia aberta, e portanto, fora do PICO desta análise crítica). Todas as outras estimativas de efetividade foram baseadas em estudos observacionais. A população considerada pela proposta de alteração de DUT é muito heterogênea. Não é limitado o tipo de tumor primário que originou as metástases hepáticas e as evidências encontradas se referem principalmente a tumores de origem colorretal. O prognóstico e efeitos da termoablação em metástases de outros sítios primários podem ser muito distintos, e não foram avaliados extensivamente pela literatura. A evidência de estudos observacionais sugere que a termoablação pode ser inferior a cirurgia para alguns desfechos clínicos importantes, mas com menor taxa de complicações cirúrgicas. Algumas premissas e parâmetros utilizados pelo proponente nas avaliações econômicas não foram justificadas ou não são adequadas e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Estudos clínicos futuros são necessários para melhor se avaliar a termoablação em pacientes com metástases hepáticas, principalmente em metástases de origem não colorretal.

6. REFERÊNCIAS

Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, et al. Cryotherapy for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 10;7:CD009058. doi: 10.1002/14651858.CD009058.pub3.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Loveman J, Clegg AJ, Picot J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(7):1-283.

Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018 Aug;41(8):1189-1204. doi: 10.1007/s00270-018-1959-3.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Anexo 1: 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

Termoablação para metástases hepáticas (9685981_558451_PTC)

Seção/Item	Item n°	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				02
Autores	2	Identifica os autores.	x				02
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				02
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				10-11
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				10-11
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			-
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			x		27

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			28-29
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			82-83
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			-
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.		x			-
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			-
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.			x		28
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		27
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		27
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				Tab 1 (pags 30-31)

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Apêndice IV
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				30-31
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				34
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		38-50
	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				38-50
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		50
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		50
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				75-80

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 nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	<p>A tecnologia proposta para incorporação do FORMSUS é a termoablação (radiofrequência / crioablação) percutânea. Citado em “Nome do procedimento em tabela profissional: Ablação percutânea de tumor hepático (qualquer método)” (retirado do __ FormSus __ 9685981_Termoablação hepática). No entanto, a pergunta estruturada pelo proponente incluiu também ablação por cirurgia aberta (como evidenciado na pergunta estruturada descrita acima).</p> <p>Também há uma inconsistência entre as perguntas apresentadas pelo proponente e o PICO. No PICO apresentado no quadro 4 (página 27, 9685981_558451_PTC) o proponente ressalta apenas o uso do comparador cirurgia (hepatectomia/lobectomia), porém nas perguntas chaves apresentadas em seguida (páginas 27 e 28) e nos estudos incluídos são considerados outros comparadores, como radioterapia, infusão arterial e quimioterapia.</p>
7.1-7.5	Não	As estratégias de busca foram limitadas a poucas bases. A justificativa de substituir o Embase pelo Scopus não é recomendada, pois existe uma diferença temporal de inclusão de estudos do Embase no Scopus. Não está claro se houve limitação de data ou idioma na busca. Bases importantes de revisão sistemática não foram consideradas (Cochrane <i>library</i>).
8.1 e 8.3	Parcial	Os autores buscaram por <i>guidelines</i> em diversas bases, apesar de não estarem englobados na pergunta estruturada. Também foi realizada uma análise de subgrupo utilizando-se estudos observacionais, apesar de não ter sido previsto na pergunta de pesquisa ou métodos apresentados.
8.4	Parcial	Apesar de terem sido consideradas revisões sistemáticas (maior nível de evidência para perguntas de intervenção), muitas das revisões consideradas incluíram apenas estudos observacionais, e portanto com baixo nível de evidência.

9.3	Parcial	Os autores incluíram 19 revisões sistemáticas, que por sua vez, consideraram os mesmos estudos primários. São apresentados as estimativas de efeitos de todas as revisões, e portanto, são redundantes por se basearem nos mesmos estudos primários em quase sua totalidade. Não está claro no resultado de qual revisão sistemática ao autor se baseou para tomar as conclusões, e qual critério foi utilizado. Não houve comparação direta entre os estudos incluídos das revisões, para se avaliar o <i>overlap</i> entre as estimativas. Ressalta-se que a revisão sistemática mais atualizada, incluiu todos os estudos primários de diversas revisões incluídas.
10, 11 e 12	Não/Parcial	As discussões e conclusões do relatório de efetividade são apresentadas muito brevemente e não consideram as limitações citadas acima.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos de interesse relatados	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
Meijernik, 2017	Revisão sistemática, Holanda	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico randomizado, estudos secundários e estudos observacionais (comparativos e não comparativos) que avaliaram a radiofrequência em pacientes com metástases colorretais no fígado Amostra total: 48 estudos (dois ensaios clínicos randomizados, 26 estudos	Intervenção: Radiofrequência e Ablação por micro-ondas	Sobrevida global Qualidade de vida	09/16 AMSTAR-2 [Shea 2017]	Não relatado

			observacionais comparativos, 15 guidelines e 10 séries de casos).	Comparadores: Quimioterapia e Cirurgia	Sobrevida livre de doença Sobrevida livre de progressão Eventos adversos		
Bala, 2019	Revisão sistemática Cochrane, Polônia	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio clínico randomizado que compararam crioablação com outras intervenções para pacientes com metástases hepáticas <p>Amostra total de interesse: 1 ensaio clínico randomizado (porém o estudo se refere a crioablação por cirurgia aberta, e não está englobado na proposta do PICO desta avaliação crítica).</p>	<p>Intervenção: Crioablação</p> <p>Comparadores: Qualquer intervenção sistêmica ou cirúrgica</p>	<p>Sobrevida global</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Sobrevida livre de doença</p>	16/16 AMSTAR-2 [Shea 2017]	Não houve financiamento

					Sobrevida livre de progressão Eventos adversos		
--	--	--	--	--	--	--	--

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		56
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			55
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			x		55
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			x		55
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				55
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				55
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		56
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		58

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		Tabela 15 (pag 61) e Tabela 16 (pag 65)
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		Tabela 15 (pag 61) e Tabela 16 (pag 65)
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				Páginas 62 a 64 e páginas 66 a 67.
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		67
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2

Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				75-80
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

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 apresentada em documento único junto com a análise de efetividade e a AIO.
5	Parcial	Apesar do foco da análise de efetividade ser para pacientes com lesões pequenas, isto não está claro nos critérios apresentados para a análise de CE (página 56).
6	Parcial	Não foram descritos características essenciais do contexto da saúde suplementar que poderiam ser relevantes para as escolhas dos parâmetros do modelo.
7	Parcial	Descreve parcialmente a perspectiva e quais seriam os custos relevantes para a saúde suplementar.
8	Parcial	Não está claro o motivo de outros comparadores relevantes para a saúde suplementar não terem sido consideradas, como por exemplo quimioterapia ou radioterapia. No entanto, é plausível considerar o comparador “cirurgia” como o mais adequado para a análise de CEA, apesar de não ter sido justificado a escolha pelos autores.
11	Parcial	A escolha dos desfechos de efetividade parecem relevantes, apesar de não ter sido utilizado uma medida de utilidade, como por exemplo o QALY. No entanto, tanto a sobrevida global quanto a sobrevida livre de progressão são relevantes clinicamente, e conclusões adequadas podem ser tomadas por meio da sua utilização. Faltou apresentar alguma justificativa para a não utilização do QALY (como por exemplo, a

		ausência de dados de utilidade na população de interesse). Existe um relato imparcial dos resultados do estudo (checar itens 18 e 19) com ambiguidade do relato apresentado.
12	Parcial	Os autores utilizaram quatro estudos [Majundar 2017, Meikerink 2018, Ryerson 2016, White 2007] como referência única para as medidas de efetividade utilizadas no modelo de Markov. Não está claro o motivo da escolha e nem foi apresentado uma medida de avaliação da qualidade destes estudos.
14	Parcial	Os dados de custo foram utilizados do Reino Unido, e adaptados pelo proponente para o cenário brasileiro.
18 e 19	Parcial	<p>Não está claro qual é o desfecho apresentados nos resultados do cenário 1 (pag 62) e cenário 2 (pag 63). Não há uma discussão sobre a interpretação da RECI em luz dos desfechos de efetividade, e portanto é muito difícil de tirar qualquer conclusão das análises apresentadas.</p> <p>Também ressalta-se que nos gráficos (Figuras 5, 7, 8 e 10) a legenda de efetividade está “QALY”. Provavelmente houve um erro de digitação na construção do gráfico, uma vez que o desfecho QALY não foi considerado e nem mencionado na apresentação dos métodos e parâmetros da análise.</p> <p>A melhor opção seria contato com os autores do documento para esclarecimento de quais desfechos o cenário 1 e 2 (e consequentemente as Figuras 5,7,8 e 10) se tratam, para melhor interpretação dos resultados obtidos.</p> <p>Ademais, foi apresentado um limiar de custo efetividade de R\$ 5.000, bem abaixo do normalmente utilizado e que não foi referenciado (este aspecto é mais discutido no relatório de avaliação crítica).</p>
21	Parcial	Não discute as limitações da análise. Não discute a validade externa da análise considerando o comparador utilizado na análise de custo-efetividade. Também não discute a ausência de desfechos de utilidade e as implicações da escolha dos desfechos de sobrevida (geral e livre de progressão).

Anexo 4: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Termoablação para metástases hepáticas (9685981_558454_AIO)

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		67
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		68
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		68
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				70
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				70
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				69-70
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				69-70
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				69-70

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		68
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		58-59
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		58-59
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				68
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				71
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				71
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				2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				75-80

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
---------	---------------	---------------

1	Parcial	Não está claro o motivo de apenas uma parcela (25%) de pacientes com metástases hepáticas serem considerados elegíveis ao tratamento.
2 e 3	Parcial	Indiretamente descrito na apresentação dos cenários. Não justifica o por que foi utilizado apenas a cirurgia como comparador, e outras tecnologias como quimioterapia ou radioterapia não terem sido consideradas.
11	Parcial	O proponente utilizou um método de regressão com baseado na premissa de que 35% dos casos de câncer apresentam metástases hepáticas. No final, foi assumido que 25% dos casos da metástase hepática seriam elegíveis, porém não está referenciado como este valor foi obtido. Provavelmente assumiu-se que apenas 25% dos pacientes com metástase hepática teriam tumores pequenos e então seriam elegíveis, mas esta não é a população definida na AIO e esta estimativa não foi referenciada ou justificada.
14 e 15	Parcial	Os dados de custo foram utilizados do Reino Unido, e adaptados pelo proponente para o cenário brasileiro.

