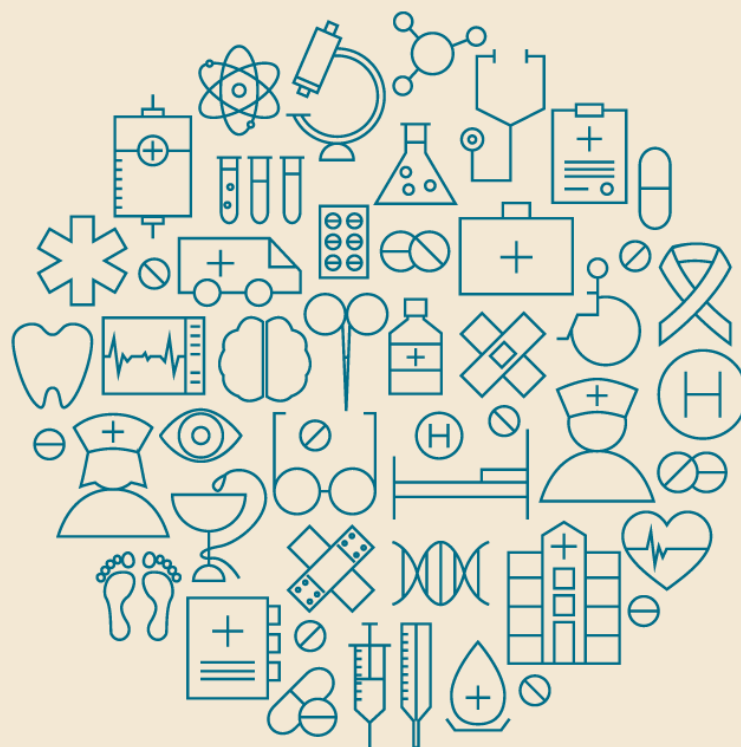


Termoablação para tumores ósseos



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

Termoablação para tumores ósseos

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.....	9
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	11
5.3. Resultados dos estudos incluídos	20
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	21
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	23
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	27
5.7. Implementação	27
5.8. Considerações finais.....	27
6. Referências	27

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 27/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 27/04/2020).

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 tumores ósseos, 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: crioablação versus radioterapia).

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

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (crioablação) apresentada pelo proponente.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência) apresentada pelo proponente.

Tabela 6. Análise de impacto orçamentário (crioablação) proposta por este relatório de avaliação crítica

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência) 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 TUMORES ÓSSEOS, 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
37435.15fYH6W1GBMj2	9676068	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Termoablação (crioablação ou radiofrequência).

Indicação: ‘Pacientes com lesões ósseas neoplásicas primárias ou metastáticas, com dor importante, em uso prolongado de medicações analgésicas com pouca ou nenhuma melhora dos sintomas.’
Informações retiradas do documento submetido pelo proponente __ FormSus __
__9676068_Termoablação para tumores ósseos).

Introdução: informações da tecnologia e condição clínica apresentada pelo proponente nas páginas 11 a 22 do documento submetido pelo proponente (9676068_558451_PTC).

Pergunta: PICO proposto neste relatório de avaliação clínica: (P) Pacientes com tumores ósseos (primários ou metástases); (I): Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea; (C): Cirurgia, radioterapia e quimioterapia; (O): Sobrevida; Mortalidade por todas as causas; Mortalidade específica; Recidiva local; Ocorrência de metástases; Tempo de hospitalização; Dor; Eventos adversos.

Evidências científicas: Estudos comparativos avaliando de maneira completa o PICO proposto não foram encontrados. Duas revisões sistemáticas com qualidade limitada foram incluídas. Uma revisão sistemática (5 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) apresentou resultados não comparativos de 22 estudos indicando que pacientes com metástases apresentaram melhor controle algico e qualidade de vida. Vale ressaltar que esta revisão não delimitou o tipo tumoral e incluiu pacientes com metástases em partes moles. Outra revisão sistemática incluída (6 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) apresentou resultados não comparativos da radiofrequência em pacientes paliativos com metástases em coluna vertebral. Quanto à segurança, os eventos adversos mais frequentes: febre 26.1%; lesão neural 10.6%; dor pós procedimento 9.7% e os eventos adversos graves mais frequentes foi a ocorrência de fraturas ósseas 2.6%. A qualidade das estimativas é limitada, por não haverem estudos comparativos que respondam a pergunta clínica de maneira completa. Cautela deve ser tomada ao generalizar os resultados para a população de interesse, devido a diferentes prognósticos e evolução do curso da doença.

Avaliação econômica: Qualquer análise econômica fica completamente limitada devido à ausência de estudos comparativos robustos entre as alternativas propostas. O proponente apresentou uma análise de custo efetividade, na qual os desfechos apresentados foram: uso de analgésicos, qualidade de vida, resposta completa do tratamento (definido como escore visual analógico = 0). As comparações

utilizadas foram a crioablação *versus* radioterapia e radiofrequência *versus* radioterapia. Limitações importantes quanto a fonte da evidência de efetividade e a validade externa da análise precisam ser consideradas ao se interpretar os resultados.

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 (radioterapia), em um horizonte temporal de cinco anos. Não houve justificativa sobre o *market share* e a utilização do comparador apresentado, não sendo considerados a quimioterapia e a cirurgia. Os dados de custeio foram os mesmo da análise de custo-efetividade. Vale ressaltar que qualquer conclusão monetária deste cenário alternativa fica limitada, devido à ausência de comparadores relevantes para o cenário da saúde suplementar.

Experiência internacional: Não foram encontradas avaliações desta tecnologia para a condição clínica em questão no NICE ou no CADTH.

Considerações Finais: Esta análise crítica não identificou estudos comparativos que respondem de maneira integral pergunta de pesquisa proposta. Foram incluídas duas revisões sistemáticas de estudos que consideram diversos tipos de desenho de estudos, incluindo série de casos, que avaliaram de maneira não comparativa os efeitos da termoablação em subgrupos específicos da pergunta de pesquisa avaliada por este relatório de avaliação crítica. Os resultados destas revisões sistemáticas são fontes indiretas de evidência, uma vez que a proposta de incorporação discutida nesta análise tem foco em pacientes com qualquer tumor ósseo primário ou secundário, em comparação à tecnologias já existentes na ANS que não foram avaliadas adequadamente como comparador. Devido à ausência de dados comparativos de efetividade, qualquer análise econômica é extremamente limitada. Deste modo, algumas premissas da análise de custo-efetividade e impacto orçamentário não foram justificadas pelo proponente e embasadas em evidências de muito baixa qualidade, e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Futuros estudos são essenciais para se estimar a efetividade e segurança da termoablação nesta condição clínica.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 11 a 22 do documento submetido pelo proponente (9676068_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 18 a 27 do documento submetido pelo proponente (9676068_558451_PTC)
- (ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: radioterapia (FormSus 9676068_Termoablação para tumores ósseos).
- (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 (9676068_558451_PTC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 23 a 27 do documento submetido pelo proponente (9676068_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 TUMORES ÓSSEOS, 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 28.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

População	Pacientes com tumores ósseos
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea
Comparação	Cirurgia, radioterapia e quimioterapia
Desfechos (outcomes)	Analgesia; Complicações; Qualidade de vida; Controle tumoral local.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com e sem metanálise

Pergunta: Qual o impacto de termoablação comparado à cirurgia, radioterapia e quimioterapia na analgesia? / Qual o impacto de termoablação comparado à cirurgia, radioterapia e quimioterapia em complicações? / Qual o impacto de termoablação comparado à cirurgia, radioterapia e quimioterapia em qualidade de vida? / Qual o impacto de termoablação comparado à cirurgia, radioterapia e quimioterapia no controle tumoral local?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases PUBMED e SCOPUS, o proponente selecionou 3 referências [Cazzato 2018; Charest-Morin 2016; Ferrer-Mileo 2018]. Apesar de não ser apresentado no PICO e nem nos critérios de elegibilidade, os autores avaliaram e discutiram diretrizes clínicas. Uma das revisões sistemáticas incluídas [Ferrer-Mileo 2018] avaliou crioablação para diversas indicações, principalmente para metástases de partes moles e ósseas. O tumor primário variou também. As outras duas revisões foram focadas em tumores espinais, benignos [Charest-Morin 2016] e malignos [Cazzato 2018]. Deste modo, a evidência apresentada é apenas um subgrupo específico da população apresentada na proposta.

Os critérios de elegibilidade dos estudos estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 29):

“Foi conduzida uma overview de revisões sistemáticas. Dessa forma, revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálises que incluíssem pacientes com lesão óssea primária ou secundária para uma das modalidades de intervenção supracitadas foram incluídas.”

- Critério de exclusão de artigos: não apresentado.

As ferramentas utilizadas pelo demandante foram condicionadas pelo desenho de estudo: Revisões sistemáticas: *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS), proposta pela Cochrane Collaboration.

Diretrizes clínicas: *The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument* (AGREE-II).

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados na Tabela 2 (página 32) e na Figura 2 (página 33) e páginas 32 a 34 do documento apresentado pelo demandante (9676068_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**). As revisões sistemáticas incluídas pelo proponente foram baseadas em estudos observacionais em sua maioria de estudos não comparativos, com menor nível de evidencia quando comparado com ensaios clínicos randomizados, deste modo, na atualização da busca também foram procurados ensaios clínicos randomizados.

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

População	Pacientes com tumores ósseos (primários ou metástases)
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea
Comparação	Cirurgia, radioterapia e quimioterapia
Desfechos (outcomes)	Sobrevida; Mortalidade por todas as causas; Mortalidade específica; Recidiva local; Ocorrência de metástases; Tempo de hospitalização; Dor; Eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos randomizados; revisões sistemáticas de estudos observacionais.*

* 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.

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 27/04/2020) 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 27/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 27/04/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
---------------	--------------------------	------------	-------------------------------	------------

Cochrane Library	Não realizada	-	<p>#1 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees</p> <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 (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)</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Bone Neoplasms] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Femoral Neoplasms] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Spine Neoplasms] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Osteosarcoma] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Osteochondroma] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Osteoma] explode all trees</p> <p>#12 (Osteoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteochondromas) OR (Chondrosteoma) OR (Chondrosteomas) OR (Osteosarcoma) OR (Osteosarcomas) OR (Ewing) OR (Spinal) OR (Bone) OR (Femoral Neoplasm) OR (Neoplasm, Femoral) OR (Neoplasms, Femoral) OR (Bone Neoplasm) OR (Neoplasm, Bone) OR</p>	731
------------------	---------------	---	---	-----

			(Neoplasms, Bone) OR (Bone Cancer) OR (Cancer of the Bone) OR (Cancer of Bone) #13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 #10 #5 AND #13	
Epistemonikos	Não realizada	-	(title:((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:((Bone Neoplasms) OR (Femoral Neoplasms) OR (Spine Neoplasms) OR (Osteosarcoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteoma)) OR abstract:((Bone Neoplasms) OR (Femoral Neoplasms) OR (Spine Neoplasms) OR (Osteosarcoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteoma)))) OR abstract:((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:((Bone Neoplasms) OR (Femoral Neoplasms) OR (Spine Neoplasms) OR (Osteosarcoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteoma)) OR abstract:((Bone Neoplasms) OR (Femoral Neoplasms) OR (Spine Neoplasms) OR (Osteosarcoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteoma))))))	32
Embase	Não realizada	-	#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	717

			(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 'bone tumor'/exp OR 'femur tumor'/exp OR 'osteosarcoma'/exp OR 'osteochondroma'/exp OR 'osteoma'/exp OR 'spine tumor'/exp OR (Osteoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteochondromas) OR (Chondrosteoma) OR (Chondrosteomas) OR (Osteosarcoma) OR (Osteosarcomas) OR (Ewing) OR (Spinal) OR (Bone) OR (Femoral Neoplasm) OR (Neoplasm, Femoral) OR (Neoplasms, Femoral) OR (Bone Neoplasm) OR (Neoplasm, Bone) OR (Neoplasms, Bone) OR (Bone Cancer) OR (Cancer of the Bone) OR (Cancer of Bone) #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #4 '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*	
MEDLINE	#1 thermoablation[TIAB] OR "Thermal ablation"[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR Radio-	1696	#1 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Cryosurgery) OR	#5 = 110 #6 = 421

<p>frequency[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 analysetype[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 analyseses[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 analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta</p>	<p>(Cryoablation) 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) OR "Cryotherapy"[Mesh] OR (Cryotherapy) OR (Cryotherapies) OR (Therapy, Cold) OR (Cold Therapies) OR (Therapies, Cold) OR (Cold Therapy)</p> <p>#2 "Bone Neoplasms"[Mesh] OR "Femoral Neoplasms"[Mesh] OR "Spinal Neoplasms"[Mesh] OR "Osteosarcoma"[Mesh] OR "Osteoma"[Mesh] OR "Osteochondroma"[Mesh] OR (Osteoma) OR (Osteochondroma) OR (Osteochondromas) OR (Chondrosteoma) OR (Chondrosteomas) OR (Osteosarcoma) OR (Osteosarcomas) OR (Ewing) OR (Spinal) OR (Bone) OR (Femoral Neoplasm) OR (Neoplasm, Femoral) OR (Neoplasms, Femoral) OR (Bone Neoplasm) OR (Neoplasm, Bone) OR (Neoplasms, Bone) OR (Bone Cancer) OR (Cancer of the Bone) OR (Cancer of Bone)</p> <p>#3 (((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</p>
--	--

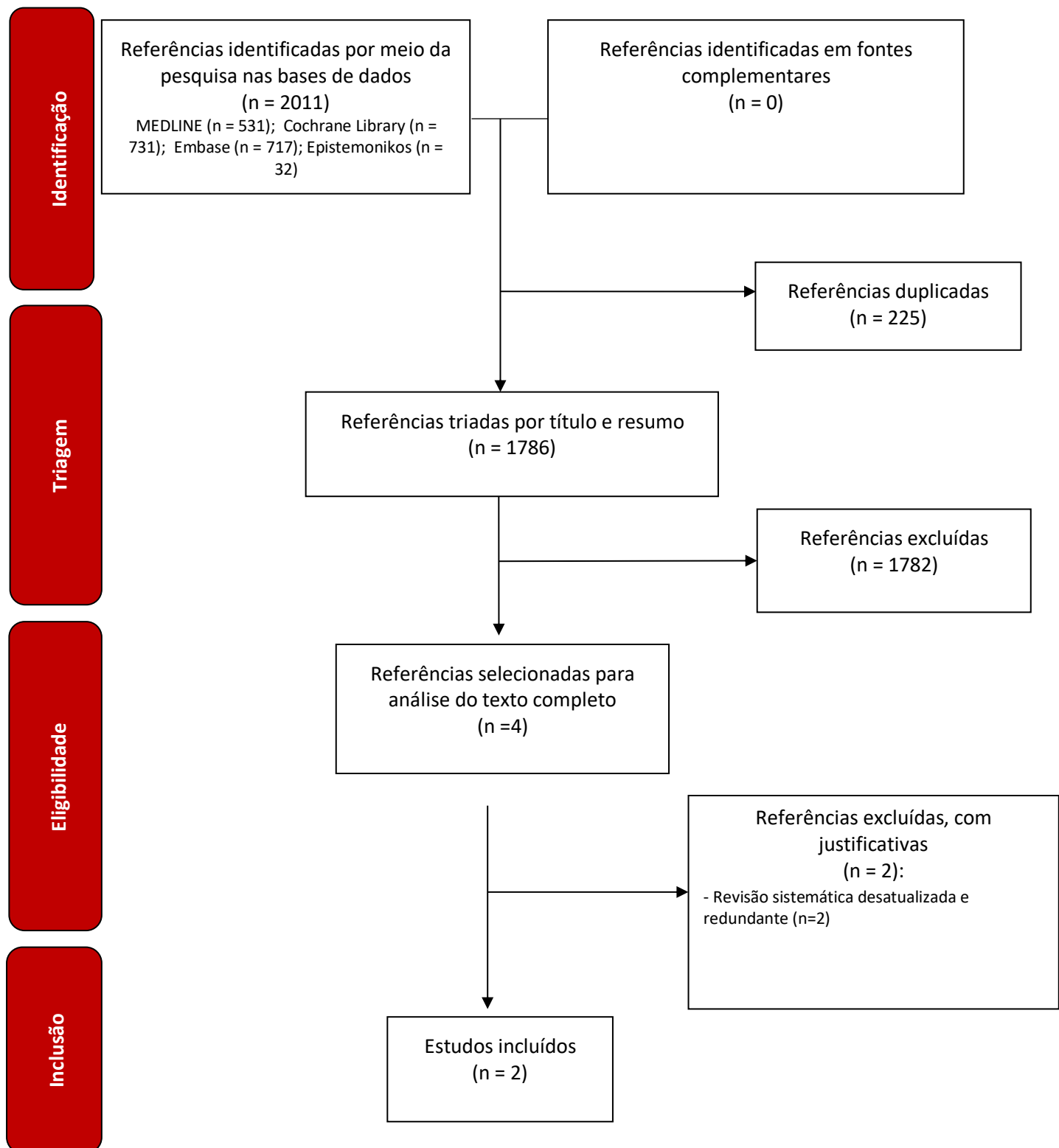
	<p>analysed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB])) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] 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])</p> <p>#4 letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]</p> <p>#5 (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))</p> <p>#6 #1 and (#2 or #3) not #4 not #5</p>		<p>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>#4 {randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))</p> <p>#5 (#1 AND #2) AND #3</p> <p>#6 (#1 AND #2) AND #4</p>	
--	--	--	---	--

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 3 revisões sistemáticas na proposta. Com base na nova busca e PICO utilizado para esta avaliação crítica, foi adicionada uma revisão sistemática mais atualizada e excluídas 2 referências utilizadas pelo proponente por não preencherem o PICO por estarem desatualizadas e incluírem menos estudos do que a revisão sistemática considerada neste relatório de avaliação crítica. **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	Rosian 2018	Não	Sim
2	Ferrer-Mileo 2018	Sim	Sim
3	Cazzato 2018	Sim	Não
4	Charest-Morin 2016	Sim	Não

Nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado foi encontrado completando diretamente o PICO proposto para este relatório de avaliação crítica, que contempla a incorporação de DUT proposta. Os registros incluídos se referem a estudos com subgrupo de interesse (metáteses espinais) ou com metástases em partes moles além de metástases tumorais. O proponente menciona a falta de evidências comparativas para a população de interesse, e cita as incertezas relacionadas às evidências encontradas (página 37 do documento 9676068_558451_PTC): “Não é possível inferir sobre a superioridade, semelhança ou mesmo inferioridade da termoablação sobre cirurgia aberta, radioterapia ou ainda quimioterapia em função da ausência de evidências científicas.”

Pela falta de evidências diretas, incluiu-se uma revisão sistemática que incluiu pacientes dos subgrupos ‘tumores espinais’ e com metástases de partes moles. Ressalta-se que estes estudos respondem parcialmente a pergunta de pesquisa apresentada pelo proponente como base para incorporação da tecnologia. Recomenda-se cautela para realizar generalizações para um contexto mais amplo

(qualquer tumor ósseo, primário ou secundário), como o englobado na proposta de incorporação do DUT.

O **Anexo 2** descreve as principais características das revisões sistemáticas incluídas nesta avaliação crítica. A maior parte dos estudos primários incluídos nestas revisões foram estudos observacionais sem grupo controle, e portanto a certeza da evidência é muito baixa. Vale ressaltar que menos estudos foram incluídos quando comparados ao documento submetido pelo proponente (9676068_558451_PTC). O motivo disto é a exclusão de revisões sistemáticas redundantes e desatualizadas.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos. Desfechos importantes não foram relatados (sobrevida, tempo de hospitalização, progressão tumoral). As evidências encontradas foram focadas principalmente no controle algico de pacientes com metástases ósseas.

Quadro 6. Resultados dos desfechos os estudos incluídos

Desfecho/Estudo	Ferrero-Mileo, 2017 (revisão sistemática que incluiu diversos tipos de estudo)	Rosian, 2018 (revisão sistemática que incluiu diversos tipos de estudo não comparativos)
Sobrevida	-	-
Mortalidade por todas as causas	-	-
Mortalidade específica	-	-
Recidiva	-	-
Progressão tumoral	-	-
Ocorrência de metástases	-	-
Tempo de hospitalização	-	-

Qualidade de vida*	Melhora na qualidade de vida com crioablação: Após 1 mês: 44,2% Após 2 meses: 59,6%	Dois estudos relataram melhora significativa na qualidade de vida de pacientes com radiofrequência.*
Controle da dor*	Diminuição da dor com grupo crioablação: <ul style="list-style-type: none"> • Após 3 meses: 70% • Após 6 meses: 80,9% 	Três estudos relataram melhora significativa da dor em pacientes com radiofrequência.*
Uso de medicação analgésica	-	-
Eventos adversos (“complicações”)**	165 complicações relatadas nos 22 estudos incluídos (Mais comuns: Febre 26.1%; Lesão Neural 10.6%; Dor pós procedimento 9.7%). Eventos adversos graves: Fraturas ósseas: 2.6%, um caso de osteomielite, nenhuma morte associada à intervenção foi relatada.	105 dos 583 pacientes relataram eventos adversos nos 9 estudos incluídos. Enfoque foi realizado para eventos associados ao procedimento apenas: Aumento da dor pós procedimento: 6/583, sintomas neurais 5/583. 4 estudos não relataram eventos associados ao procedimento.

*Este dado é uma análise resultada de estudos sem grupo comparador, e portanto, qualquer conclusão de efetividade não pode ser realizada; ** não há descrição detalhada de eventos adversos no parecer apresentado pelo proponente.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

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

- Modelo: modelo simples com cálculo de RCEI, software não especificado.
- Perspectiva: saúde suplementar

- Horizonte temporal: 12 semanas (caso base)
- População-alvo: pacientes com tumor ósseo
- Comparador: radioterapia
- Taxa de desconto anual: não utilizada
- Desfecho de efetividade: uso de analgésicos, qualidade de vida, resposta completa do tratamento (definido como escore visual analógico = 0).
- Uso de recursos: foram incluídos apenas o consumo de recursos diretos.
- Custos: estimados a partir das tabelas da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos ou especialistas.

Ressalta-se, que qualquer resultado apresentado pelo proponente deve ser interpretada com extrema cautela, uma vez que não há estudos comparativos avaliando as intervenções propostas para a população de interesse neste relatório de avaliação crítica. Qualquer parâmetro de efetividade é baseado em evidência de muito baixa qualidade ou suposições.

Todas as medidas de efetividade utilizadas (tabelas 7,8 e 9/páginas 46 e 47 do documento submetido pelo proponente) não foram referenciadas, porém parecem terem sido extraídas da análise não randomizada de Di Staso 2015 (que avaliou apenas pacientes com metástases ósseas solitárias associadas à dor. Não há evidências na análise de efetividade que suportem os dados utilizados, portanto, reafirma-se a necessidade de cautela na interpretação de qualquer resultado de avaliação econômica apresentado. Vale ressaltar que as medidas de efetividade para o grupo controlador (radioterapia) foi diferente nas análises de crioablação e radiofrequência, e isto não foi justificado. Para a análise de resposta completa (comparação radiofrequência versus radioterapia) foi utilizado um custo diferente para o grupo radioterapia. Também não foi justificado a ausência de outros comparadores relevantes para a pergunta clínica deste relatório (cirurgia e quimioterapia).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada nas **Tabelas 1 e 2**.

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

Item	Efetividade (Uso de analgésico)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Crioablação	50 mg	- 20 mg	29.717,00	-2.659	Dominante
Radioterapia	70 mg		32.376,00		

Item	Efetividade (Score qualidade de vida)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Crioablação	6	1	29.717,00	-2.659	Dominante
Radioterapia	5		32.376,00		
Item	Efetividade (Resposta completa)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Crioablação	32%	20.8%	29.717,00	-2.659	Dominante
Radioterapia	11.2%		32.376,00		

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

Item	Efetividade (Uso de analgésico)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Radiofrequência	60 mg	- 26 mg	23.842,00	-7.688	Dominante
Radioterapia	86 mg		32.376,00		
Item	Efetividade (Resposta completa)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Radiofrequência	53,3%	42,1%	23.842,00	-8.534	Dominante
Radioterapia	11,2%		31.630,00		

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. Vale ressaltar que qualquer AIO desta intervenção deve ser interpretada com cautela, uma vez que não existem evidências sólidas de efetividade comparativa da intervenção proposta para a população considerada na proposta de incorporação do DUT.

A AIO propriamente inicia-se na página 50 do documento submetido pelo proponente (9676068_558454_AIO) e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: pacientes com tumores (metástases) ósseos
- 2) Modelo: modelo probabilístico no Excel. Para esta avaliação crítica, foi proposta uma AIO determinística, utilizando-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 da termoablação (participação progressiva).
- 6) Comparador: radioterapia.
- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam radioterapia. 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 pelo proponente uma análise com uma difusão maior da nova tecnologia (totalizando 30% em 5 anos). A **Tabela 3** apresenta a progressão estimada de participação no mercado. Para este relatório, foi utilizada a mesma taxa de difusão proposta pelo proponente.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado utilizada neste relatório de avaliação crítica.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Radioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	5%	10%	15%	20%	25%
Radioterapia	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. Foi citada uma técnica de regressão para estimativa da população elegível, mas não há referência e detalhamento do método.

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

Ano	Total
Ano 1	8971
Ano 2	9280
Ano 3	9588
Ano 4	9897
Ano 5	10205

- 9) Custos considerados: estimados a partir das tabelas da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos ou especialistas. A análise de custos utilizada neste relatório de avaliação crítica foi a mesma do paciente, apresentada nas páginas (45 a 46 do documento (9676068_558454_AIO)).

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

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (crioablação) apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	1.161.765.306	1.156.994.690	-4.770.615,96
Ano 2	1.201.781.522	1.191.911.649	-9.869.873,18
Ano 3	1.241.668.236	1.226.372.060	-15.296.176,30
Ano 4	1.281.684.453	1.260.632.269	-21.052.184,23
Ano 5	1.321.571.167	1.294.436.993	-27.134.174,51
	6.208.470.684	6.130.347.661	-78.123.024

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência) apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	1.161.765.306	1.152.224.074	-9.541.231,93
Ano 2	1.201.781.522	1.186.976.712	-14.804.809,77
Ano 3	1.241.668.236	1.221.273.335	-20.394.901,73
Ano 4	1.281.684.453	1.255.369.223	-26.315.230,29
Ano 5	1.321.571.167	1.289.010.158	-32.561.009,41
	6.208.470.684	6.104.853.502	-103.617.183

A análise de impacto orçamentário proposta por este relatório de avaliação crítica está apresentada abaixo nas **Tabelas 6 e 7**.

Tabela 6. Análise de impacto orçamentário (crioablação) proposta por este relatório de avaliação crítica (market share 25%)

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	290.445.096,00	289.252.401,55	-1.192.694,45
Ano 2	300.449.280,00	297.981.728,00	-2.467.552,00
Ano 3	310.421.088,00	306.596.914,20	-3.824.173,80
Ano 4	320.425.272,00	315.162.047,40	-5.263.224,60
Ano 5	330.397.080,00	323.613.306,25	-6.783.773,75
	1.552.137.816,00	1.532.606.397,40	-19.531.418,60

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário (radiofrequência) proposta por este relatório de avaliação crítica (market share 25%)

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	290.445.096,00	286.617.170,30	-3.827.925,70
Ano 2	300.449.280,00	292.529.728,00	-7.919.552,00
Ano 3	310.421.088,00	298.147.489,20	-12.273.598,80
Ano 4	320.425.272,00	303.533.072,40	-16.892.199,60
Ano 5	330.397.080,00	308.624.712,50	-21.772.367,50
	1.552.137.816,00	1.489.452.172,40	-62.685.643,60

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 dos probes de crioablação e radiofrequência. Conforme indicado nas páginas 45 a 46 do documento submetido pelo proponente (9676068_558454_AIO) este custeio foi baseado na opinião de especialistas. No entanto, espera-se que a valoração deste recurso seja heterogênea e possa ser substancialmente maior, 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).*
Não encontrada avaliação pelo NICE.
- *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

Esta análise crítica não identificou estudos comparativos que respondem de maneira integral pergunta de pesquisa proposta. Foram incluídas duas revisão sistemática de estudos que consideram diversos tipos de desenho de estudos, incluindo série de casos, que avaliaram de maneira não comparativa os efeitos da termoablação em subgrupos específicos da pergunta de pesquisa avaliada por este relatório

de avaliação crítica. Os resultados destas revisões sistemáticas são fontes indiretas de evidência, uma vez que a proposta de incorporação discutida nesta análise tem foco em pacientes com qualquer tumor ósseo primário ou secundário, em comparação à tecnologias já existentes na ANS que não foram avaliadas adequadamente como comparador. Devido à ausência de dados comparativos de efetividade, qualquer análise econômica é extremamente limitada. Deste modo, algumas premissas da análise de custo-efetividade e impacto orçamentário não foram justificadas pelo proponente e embasadas em evidências de muito baixa qualidade, e a validade externa das análises não foi discutida no cenário da saúde suplementar. Futuros estudos são essenciais para se estimar a efetividade e segurança da termoablação nesta condição clínica.

6. REFERÊNCIAS

Cazzato RL, Garnon J, Caudrelier J, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful spinal metastasis: a systematic literature assessment of analgesia and safety. *Int J Hyperthermia*. 2018 Dec;34(8):1272-1281.

Charest-Morin R, Boriani S, Fisher CG, et al. Benign Tumors of the Spine: Has New Chemotherapy and Interventional Radiology Changed the Treatment Paradigm? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Oct 15;41 Suppl 20:S178-S185.

Di Staso M, Gravina GL, Zugaro L, et al. Treatment of Solitary Painful Osseous Metastases with Radiotherapy, Cryoablation or Combined Therapy: Propensity Matching Analysis in 175 Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 23;10(6):e0129021.

Ferrer-Mileo L, Luque Blanco AI, González-Barboteo J. Efficacy of cryoablation to control cancer pain. A systematic review. *Pain Pract*. 2018 Nov;18(8):1083-1098.

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.

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

Rosian K, Hawlik K, Piso B. Efficacy Assessment of Radiofrequency Ablation as a Palliative Pain Treatment in Patients with Painful Metastatic Spinal Lesions: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2018 Sep;21(5):E467-E476.

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 tumores ósseos (9676068_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				10-12
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				10-12
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			13-33
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			x		28

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			29
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			64-65
	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		29
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		29
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				28
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				31
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		31
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				32
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.		x			34-37
	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				34-37
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		37
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		37
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			37
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				59-62
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

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
6	Parcial	A pergunta do PTC não está de acordo com o pedido de incorporação, uma vez que inclui estudos que avaliaram pacientes com qualquer tipo de tumor ósseo e qualquer comparador. A discussão dos desfechos e o enfoque o documento é ao redor dos efeitos da terapia na dor dos pacientes com tais lesões. Este ponto também foi discutido na reunião técnica de análise das propostas pelo proponente e o representante que apresentou a avaliação.
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. Os termos utilizados para encontrar revisões sistemáticas não são parte de um filtro validado. Bases importantes de revisão sistemática não foram consideradas (Cochrane <i>library</i>).
8.1 e 8.3	Parcial	Está definido que seriam incluídas apenas revisões sistemáticas. No entanto, os autores também incluíram e analisaram <i>guidelines</i> .
8.2	Não	Não foram apresentados motivos para exclusão de estudos.
8.4	Sim	Apesar de serem considerados como critério de inclusão os desenhos mais adequados, não foram encontrados na literatura estudos que respondem a questão do parecer de maneira adequada.
9.1	Parcial	Uma revisão sistemática adicional foi encontrada.

9.3	Não	O resultado de efetividade e segurança foi apresentado de maneira redundante e não considerou a hierarquia de desfechos e desenhos de estudos incluídos. Os autores incluíram 3 revisões sistemáticas que respondem a mesma pergunta clínica, sendo que a revisão mais atual já inclui os estudos considerados pelas revisões mais antigas. Algumas das revisões sistemáticas incluídas incluem subgrupos distintos ao objetivo do documento (por exemplo, metástases de partes moles) ou subgrupos específicos (metástases da coluna vertebral apenas) e esta limitação não é suficientemente discutida.
10 ,11 e 12	Não/Parcial	A discussão e as recomendações não parece ser baseada nos achados dos estudos relatados pelo PTC. Não há evidência comparativa que avaliou a intervenção proposta frente aos comparadores relevantes. Qualquer conclusão de efetividade é de muito baixa qualidade e não generalizável para a população sendo estudada para a incorporação da tecnologia.

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
Ferrero-Mileo, 2017	Revisão sistemática, Espanha	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Estudos observacionais não comparativos que avaliaram a os desfechos de controle de dor em pacientes oncológicos (não foi especificado tipo tumoral de origem, e alguns estudos incluídos avaliaram metástases em partes moles). <p>Amostra total: 22 estudos</p>	Intervenção: Crioablação	Dor Qualidade de vida Necessidade de medicação analgésica	05/16 AMSTAR-2 [Shea 2017]	Não relatado

					Eventos adversos		
Rosian 2018	Revisão sistemática, Austria	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Estudos não comparativos que avaliaram desfechos de controle de dor em pacientes paliativos com metástases vertebrais. <p>Amostra total: 9 estudos.</p>	Intervenção: Radiofrequência	<p>Melhora da dor</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>06/16</p> <p>AMSTAR-2</p> <p>[Shea 2017]</p>	Não houve financiamento

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		42
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				42
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			x		42
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.			x		42
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		42
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	-

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			x		44-46
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				47-48
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		49
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				59-62

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	A população escolhida para a análise econômica é uma população mais ampla do que a população de interesse na solicitação de incorporação de DUT.
8	Parcial	Não foi detalhado o motivo da escolha do comparador (Radioterapia). Não está claro o motivo de os comparadores cirurgia e quimioterapia não terem sido considerados.
9	Parcial	O horizonte temporal utilizado na análise é muito limitado (12 semanas).
11	Parcial	Não descreve as justificativas para escolha do desfecho de efetividade, além de incluir desfechos intermediários (uso de medicação analgésica) de menor importância que qualidade de vida, por exemplo.
13 e 18	Não	Não está claro e nem referenciado a fonte da estimativa de efetividade. Não há evidências comparativas que avaliaram a intervenção de maneira adequada para a subpopulação em estudo. Cautela deve ser tomada na interpretação desta análise, pois não há referência clara nos valores utilizados em todas as estimativas de custo efetividade.
14	Parcial	Algumas estimativas de custo foram baseadas em opinião de especialistas.
17 e 20	Não	Não utiliza medidas de precisão do modelo e nem curva de aceitabilidade.

21	Parcial	Não discute as limitações sérias da análise (Falta de evidências de efetividade). Não discute a validade externa da análise considerando o comparador limitado utilizado na análise de custo-efetividade.
----	---------	---

Anexo 4: 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

Termoablação para tumores ósseos (9676068_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				50
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		50-51
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		50-51

Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				52
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				52
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				51
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				51
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				51
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x				54
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		50
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		45-46
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		45-46
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				42
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				52 e 54
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				54 e 54
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		56

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				59-62

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
2 e 3	Parcial	Indiretamente descrito na apresentação dos cenários. Não justifica o por que foi utilizado apenas a radioterapia como comparador.
11	Parcial	Não apresenta detalhes do método utilizado para estimativa da população (apenas cita que foi realizada uma regressão)
14 e 15	Parcial	Algumas estimativas foram baseadas em opinião de especialista. Não está claro a utilização dos parâmetros de custo no resultado da AIO.
22	Parcial	Não apresenta as principais limitações, principalmente associadas aos comparadores utilizados, e principalmente não apresenta a validade externa da AIO.

