

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)
para tratamento de pacientes com tumores de
próstata

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) para tratamento de pacientes com tumores de próstata

Dezembro/2023

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	10
2. RESUMO EXECUTIVO	11
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	17
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	17
3.2. Tratamento recomendado	18
4. TECNOLOGIA	20
4.1. Descrição	20
4.2. Ficha técnica	21
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	22
5.1. Pergunta estruturada	22
5.2. Critérios de elegibilidade	24
5.3. Busca por evidências	25
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	30
5.5. Resultados	40
5.6. Discussão e conclusões	87
5.7. Elementos pós-texto	89
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	90
6.1. Métodos	90
6.2. Resultados	95
6.3. Discussão e conclusões	97
6.4. Elementos pós-texto	98
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	99
7.1. Métodos	99
7.2. Resultados	107
7.3. Discussão e conclusões	116
7.4. Elementos pós-texto	117
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
8.1. Avaliação por outras agências de ATS	115
8.2. Considerações sobre a implementação	118
8.3. Conclusões	119
9. REFERÊNCIAS	121
10. ANEXOS	122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.....	31
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.....	32
Figura 3. Meta-análise de toxicidade aguda GI/GU- Estudo Yu, 2016.....	58
Figura 4. Meta-análise toxicidade aguda GI - Estudo Guo, 2023.....	58
Figura 5. Meta-análise toxicidade aguda GU - Estudo Guo, 2023.....	59
Figura 6. Meta-análise toxicidade aguda retal e toxicidade tardia GI- Estudo Yu, 2016.....	59
Figura 7. Meta-análise toxicidade tardia GI- Estudo Guo, 2023.....	60
Figura 8. Meta-análise toxicidade tardia GU e sangramento retal tardio- Estudo Yu, 2016.....	60
Figura 9. Meta-análise toxicidade tardia GU- Estudo Guo, 2023.....	61
Figura 10. Meta-análise sobrevida global - Estudo Yu, 2016.....	61
Figura 11. Meta-análise análise de subgrupo toxicidade aguda GI/GU e toxicidade tardia GI/GU- Estudo Guo, 2023.....	62
Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.....	66
Figura 13. Formulário de avaliação de revisões sistemáticas com meta-análise.....	67
Figura 14. Avaliação risco de viés dos ECR incluídos pelos pareceristas - RoB-2.....	81
Figura 15. Sumário do risco de viés dos ECR incluídos pelos pareceristas - RoB-2.....	82

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.
- Quadro 2.** Resumo executivo.
- Quadro 3.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista).
- Quadro 4.** Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).
- Quadro 5.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).
- Quadro 6.** Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 7. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 8. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 9. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 10. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE.

Quadro 11. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 12. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 13. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 14. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Quadro 15. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA (AMSTAR-II).

Quadro 16. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise do PARECERISTA (RoB-2).

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.

Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 23. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 24. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 25. Elementos pós-texto.

Quadro 26. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 27. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Quadro 34. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 35. Elementos pós-texto.

Quadro 36. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais do tipo coorte com grupo comparador através do ROBINS-I.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) no tratamento de tumores de próstata, visando a avaliar sua INCORPORAÇÃO/DUT, 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
2023.1.000155	UAT - 116	Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT)

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo.

TECNOLOGIA
Radioterapia de intensidade modulada (com modulação da intensidade do feixe) (IMRT)
INDICAÇÃO
Câncer de próstata
INTRODUÇÃO
<p>O câncer de próstata é uma das neoplasias mais frequentes em homens no mundo. Quando ainda está localizado, ou seja, limitado à próstata, é considerado passível de cura. Diretrizes apontam a radioterapia como uma alternativa terapêutica importante para o tratamento de pacientes com câncer de próstata. A radiação ao ser direcionada ao alvo (tumor) acaba por chegar parcialmente aos tecidos normais sadios, de forma não intencional. Esta radiação não intencional sobre tecidos sadios (reto, bexiga, intestinos, nervos pélvicos, órgãos genitais, ossos pélvicos, articulação coxofemoral) pode levar a danos induzidos pela radiação ionizante, que incluem limitações funcionais orgânicas, além de sintomas gastrointestinais e geniturinários, fístulas, infertilidade, diarreia e incontinência urinária e fecal. Com o objetivo de evitar esses tipos de toxicidade e suas complicações, foram desenvolvidos sistemas de radioterapia mais avançados, com a capacidade de fornecer a dose de radiação adequada ao tumor, ao mesmo tempo que minimiza a exposição dos tecidos subjacentes.</p> <p>Atualmente, a modalidade de radioterapia disponível para o tratamento de pacientes com câncer pélvico no contexto da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) é a RADIOTERAPIA CONFORMADA, que se caracteriza por limitações na sua capacidade de proteger os tecidos saudáveis. Hoje, encontra-se disponível de forma ampla no país uma tecnologia que se propõe a aumentar a segurança da radioterapia pélvica, chamada radioterapia com intensidade modulada do feixe (IMRT). A IMRT é uma opção de radioterapia para o tratamento de pacientes com neoplasias pélvicas, conforme diretrizes internacionais.</p>
PERGUNTA ESTRUTURADA

Proponente	Parecerista
<p>P - Pacientes com câncer de próstata.</p> <p>I - Radioterapia de intensidade modulada (IMRT).</p> <p>C - Radioterapia conformada.</p> <p>O - Desfechos de segurança (toxicidade gastrointestinal, geniturinária, cutânea, fraturas, hematológica).</p> <p>S - Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais.</p>	<p>P - Pacientes com câncer de próstata.</p> <p>I - Radioterapia de intensidade modulada (IMRT).</p> <p>C - Radioterapia conformada 2D (2DCRT) ou 3D (3DCRT).</p> <p>O - Desfechos primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e toxicidade aguda (gastrointestinal e geniturinária).</p> <p>Desfechos secundários: toxicidade tardia (gastrointestinal e toxicidade geniturinária) e qualidade de vida.</p> <p>S - Revisões sistemáticas que incluam ensaios clínicos randomizados (ECRs); ensaios clínicos randomizados não incluídos em revisões sistemáticas a partir da busca na base de dados Cochrane Library; para desfechos de segurança, na ausência de resultados de estudos de intervenção controlados, poderão ser considerados elegíveis estudos observacionais controlados e evidências de mundo real (a partir de dados de registros) mediante busca manual de referências.</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
Proponente	Parecerista
<p>A revisão sistemática optou-se por avaliar exclusivamente a segurança de IMRT comparada a radioterapia conformada uma vez que a literatura já aponta a similaridade em termos de eficácia entre as técnicas. De fato, estudos</p>	<p>Os pareceristas sumarizam os resultados encontrados em tabelas descritivas e avaliaram os desfechos críticos e importantes pelo sistema GRADE. No que diz respeito a qualidade metodológica, as revisões sistemáticas incluídas</p>

apontam que a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de doença (SLD), a sobrevida livre de progressão (SLP), a resposta, controle da doença e qualidade de vida são estatisticamente similares entre as técnicas. (50,53–61). Isso é esperado uma vez que a dose liberada na próstata é a mesma para ambas as técnicas. O que diferencia é a diminuição de dose fora da próstata e em direção aos órgãos normais, como reto e bexiga. Dada a hierarquia do nível de evidência, os desfechos presentes em ECRs foram avaliados utilizando como parâmetro apenas esse desenho de estudo. Assim, a qualidade da evidência dos desfechos toxicidade geniturinária tardia, toxicidade gastrointestinal tardia, toxicidade geniturinária aguda e toxicidade gastrointestinal aguda foram avaliados considerando apenas os ECRs que apresentaram qualidade alta. Apesar do risco de viés desses estudos ser elevado para todos os desfechos, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência pela natureza das técnicas empregadas, o que dificulta o cegamento. Além disso, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência dos ECRs por inconsistência pela variabilidade das amostras de pacientes apresentadas nos estudos, o que pode ter contribuído para a inconsistência.

na análise apresentaram confiança geral criticamente baixa nos resultados encontrados. Os ECR incluídos de forma independente apresentaram um risco de viés alto por não mencionarem o processo de randomização e a falta de cegamento.

Sintomas / toxicidade aguda:

Geniturinários:

Em relação ao desfecho sintomas urinários/toxicidade genitourinária aguda, a revisão sistemática de Yu et al. (2016) observou efeito semelhante do ponto de vista estatístico entre as técnicas IMRT e 3DCRT. De outro modo, a revisão sistemática de Guo et al. (2023) mostrou que a IMRT apresentou um sutil aumento no risco (10% [2-19%]) de toxicidade GU quando comparado ao 3DCRT.

Gastrointestinais (GI):

Ambas as revisões (Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023) apontam para a mesma direção de efeito em seus achados, favorecendo o IMRT. No estudo de Yu et al., 2016: a IMRT levou a uma redução do risco relativo (RR) para toxicidade aguda GI de 41% (IC 56%-22%). No estudo de Guo et al., 2023: a IMRT levou a uma redução de risco de 38% (IC 95%, 55%-16%). No entanto, deve-se levar em consideração a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos em ambas as revisões, da ordem de 84% no estudo de Yu et al. (2016) e de 85,9% na revisão de Guo et al. (2023). No ECR de Viani et al. (2016), a taxa

de toxicidade aguda GI foi de 24% para a 3DCRT e de 7% para a IMRT ($p=0,001$).

Sintomas /toxicidade tardia:

Geniturinários:

As revisões sistemáticas apresentaram o mesmo resultado geral da meta-análise demonstrando que as tecnologias não apresentam diferença estatisticamente significativa entre IMRT e 3DCRT. No entanto, no ECR de Viani et al. (2016) a toxicidade grau 0 foi maior no grupo IMRT e as toxicidades graus 1 e ≥ 2 foram maiores no grupo 3DCRT (grau 0: 3DCRT = 60% e IMRT = 81%, grau 1: 3DCRT = 27,7% e IMRT = 15,3%, grau ≥ 2 : 3DCRT = 12,3% e IMRT = 3,7%, $p=0,002$).

Gastrointestinais

Há divergência entre os resultados das meta-análises. No estudo de Yu et al., 2016, o resultado geral da meta-análise (diamante) é favorável ao IMRT, demonstrando uma redução do risco relativo (RR) de 45% (63%-18%). No entanto, deve-se levar em consideração a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão (90,9%). No estudo de Guo et al., 2023, não foi encontrada diferença estatística significativa entre IMRT e 3DCRT e, do mesmo modo, há uma heterogeneidade considerável (94,2%) entre os estudos. O ECR de Viani et al. (2016) mostrou que a toxicidade tardia GI grau 0 (3DCRT = 62,3% e IMRT = 73,7%) e grau 1 (3DCRT = 16% e IMRT = 19,9%) foi maior no grupo IMRT

e a toxicidade grau ≥ 2 (3DCRT = 21,7% e IMRT = 6,4%) foi maior no grupo 3DCRT.

Toxicidade aguda GI/GU agregada:

O estudo de Michalski et al., 2013 e o estudo de Viani et al., 2016 demonstram superioridade do IMRT em relação a esse desfecho (Michalski et al. [2013]: 3DCRT = taxa de 15,1% e IMRT = taxa de 9,7%; Viani et al. [2016]: 3DCRT = incidência acumulada de 28% e IMRT = incidência acumulada de 11%).

Toxicidade tardia GI/GU agregada:

Estudo de Michalski et al., 2013 demonstrou superioridade do IMRT em relação a esse desfecho (3DCRT = incidência cumulativa 22% e IMRT = incidência cumulativa 15,1%).

Sobrevida global

O desfecho sobrevida global, foi avaliado apenas na revisão sistemática de Yu et al., 2016. Três estudos observacionais incluídos na revisão sistemática avaliaram esse desfecho e não foi observada diferença estatística entre os grupos.

Qualidade de vida – sintomas geniturinários e gastrointestinais

O estudo Bruner et al., 2015 não apontou diferença estatisticamente significativa entre IMRT e 3DCRT para o desfecho FACE (*Functional Alterations due to Changes in Elimination*) nos períodos de 3, 6, 12 e 24 meses. Apesar do estudo de Viani et al. (2016) ter apresentado menor pontuação (menos sintomas ou problemas urinários e intestinais) em 6, 12 e 24

	<p>meses para o IMRT na escala de sintomas urinários, a variabilidade (dada pelo DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição de medidas entre os grupos IMRT e 3DCRT.</p> <p><u>Qualidade de vida - sintomas sexuais</u></p> <p>Dois ensaios clínicos (Bruner et al., 2015 e Viani et al., 2016) avaliaram o desfecho de sintomas sexuais mediante questionário. Em relação a esse desfecho os estudos apresentaram o mesmo resultado. Não se verificou diferenças estatísticas entre IMRT e 3DCRT em relação aos sintomas de função e atividade sexual.</p>
--	--

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de custo-minimização apresentado pelo proponente mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$10.290,00 com o uso radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em comparação com radioterapia conformada 3D considerando a perspectiva da saúde suplementar. Todavia, como a base de evidências levantada pelos pareceristas indica diferença entre as modalidades de radioterapia em termos de toxicidade gastrointestinal e genitourinária, além de outros eventos adversos, uma análise de custo-efetividade ou de custo-utilidade forneceria um embasamento mais apropriado para a tomada de decisão. A estratégia conservadora utilizada pelo proponente não levou em consideração outros custos igualmente importantes, principalmente aqueles relacionados aos desfechos de segurança, como complicações agudas e tardias associadas a toxicidade gastrointestinal e genitourinária. Essa limitação poderia ser resolvida a partir da elaboração de uma análise de custo-efetividade ou de custo-utilidade, com resultados mais próximos do cenário real.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Proponente	Parecerista
------------	-------------

<p>A análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação da IMRT ao rol da ANS irá resultar em um impacto incremental de aproximadamente R\$21,2 milhões no primeiro ano após a incorporação. Em cinco anos, o total acumulado será de aproximadamente R\$126,1 milhões, considerando uma progressão estimada de mercado de 61% a 81% em 5 anos.</p>	<p>Para câncer de próstata, o custo total ao longo de 5 anos no cenário sem IMRT foi calculado em R\$721,7 milhões.</p> <p>No cenário alternativo (com IMRT), foi de R\$883,1 milhões considerando as quotas de mercado de 61% a 81% e de R\$903,6 milhões considerando as quotas de mercado de 70% a 90%.</p> <p>Para tratamento de câncer de próstata, o impacto incremental foi de aproximadamente R\$ 27,4 milhões no primeiro ano após a incorporação. Em cinco anos, o total acumulado será de R\$ 161,4 milhões.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	Parecerista
<p>PROPONENTE não relatou as experiências das agências internacionais de ATS.</p>	<p>CADTH - não encontrado.</p> <p>CONITEC - Não foi pleiteada a incorporação da IMRT no SUS para o câncer de próstata. Porém, já existe recomendação de não incorporação no SUS para tratamento de tumores de cabeça e pescoço em estágio inicial e localmente avançado.</p> <p>NICE - A avaliação foi suspensa de forma indefinida do programa de trabalho do NICE desde junho de 2009.</p> <p>MSAC - Após considerar as evidências disponíveis em relação à segurança, efetividade clínica e custo-efetividade, o MSAC adiou o pedido. Concluiu-se que não há evidências suficientes de resultados melhores da IMRT quando comparado com a 3DCRT. O MSAC apoiou a intenção de financiamento da IMRT com base em estratégia de implementação de neutralidade orçamentária, adotando as mesmas taxas do IMRT as aplicadas a 3DCRT.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	

Proponente	Parecerista
<p>Conclui-se que a IMRT é uma alternativa segura para o tratamento de pacientes com câncer de próstata no contexto da ANS, com toxicidade muito menor do que a técnica conformada.</p>	<p>A maioria dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas analisadas neste relatório foi de delineamento observacional.</p> <p>No total, foram identificados apenas 3 ECRs, por meio da busca realizada no Cochrane Library, que não estavam presentes nas revisões sistemáticas, comparando a tecnologia avaliada com a tecnologia disponível no rol.</p> <p>A maioria dos estudos não observaram diferenças estatisticamente significativa entre IMRT e 3DCRT, tanto para desfechos de segurança quanto para desfechos de eficácia/efetividade. Apenas para o desfecho toxicidade aguda gastrointestinal os resultados dos estudos apontaram para a mesma direção, favorecendo a IMRT. Desse modo, não é possível afirmar com base nas evidências que existe superioridade da IMRT em termos de eficácia ou segurança no tratamento do câncer de próstata.</p>

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de próstata é uma das neoplasias mais frequentes em homens no mundo. Quando ainda está localizado, ou seja, limitado à próstata, é considerado passível de cura. Os principais fatores de risco para esse tipo de neoplasia são etnia, idade, histórico familiar, obesidade, hipertensão e sedentarismo. (1)

Inicialmente, o câncer de próstata é assintomático ou apresenta sintomas muito similares a hiperplasia prostática benigna. Tais sintomas são: noctúria, frequência urinária aumentada, hematúria, disúria, retenção urinária, perda de peso e dificuldade em iniciar e manter um jato de urina constante. (1,2)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20231000155_PTC - Revisão Sistemática, página 13].

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

De acordo com as estimativas do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), para o ano de 2020, a taxa de incidência ajustada pela idade do câncer de próstata foi de 30,7 novos casos por 100 mil habitantes. Já a taxa de prevalência foi de 30,4 casos por 100 mil habitantes. Em relação a taxa de mortalidade ajustada pela idade, o número estimado foi de 7,7 óbitos por 100 mil habitantes. (3)

Para o Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que, para o ano de 2023, o número de novos casos é de 71.730 (Tabela 1). (4) Segundo dados do Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira (2010) para tumores na próstata é de 5,66 óbitos por 100 mil habitantes em 2020. (5)

Em geral, tais pacientes apresentam prejuízo principalmente nos domínios funcionais da qualidade de vida. São fatores associados a pior qualidade de vida nesses pacientes a presença de comorbidade, a idade avançada, ser negro, maior gravidade da doença, maior estágio clínico, comprometimento da saúde mental, uso de terapia hormonal neoadjuvante e menor escolaridade. (6)

Em estudo que avaliou a qualidade de vida de pacientes com câncer de próstata em até três anos após diagnóstico entre 2011 e 2014, tais pacientes apresentaram pior capacidade social (pacientes: 24,3%; controles saudáveis: 16,3%; p-valor=0,0209) e mais dispneia (pacientes: 22%; controles saudáveis: 12,4%; p-valor=0,0078) que controles saudáveis. (7)

Além do impacto humanístico, há o impacto econômico do câncer de próstata. Em estudo conduzido no Brasil, os custos diretos por paciente em tratamento inicial foram de 3.401 USD para os estágios I e II, 8.947 USD para o estágio III e 23.294 USD para o estágio IV no sistema privado. Já para a manutenção tais custos foram de 994 USD, 8.906 USD e 23.595 USD, respectivamente. Por fim, os custos diretos por paciente em estágio terminal foram de 11.503 USD e 26.350 USD também no setor privado. (8)

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde publicadas em 2016, a maioria dos pacientes com esse tipo de neoplasia é assintomática. Apesar de não recomendar rastreamento do câncer de próstata, essa diretriz indica que o rastreamento por antígeno prostático específico deve ser uma decisão individualizada e compartilhada entre médico e paciente. Ainda a ultrassonografia transretal é mencionada como método de imagem de escolha para condução da biópsia da próstata. (9)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20231000155_PTC - Revisão Sistemática, páginas 13 e 14].

3.2. Tratamento recomendado

Uma vez que esse documento apresenta como foco a radioterapia como intervenção específica, apenas a abordagem terapêutica referente a esse tipo de terapia no manejo de pacientes com câncer de próstata será descrita, apesar de ser conhecido o fato de que a maioria dos pacientes com câncer de próstata acaba por ser tratada de forma inicial com a cirurgia exclusiva.

A European Society for Medical Oncology (ESMO), em seu guideline para câncer de próstata publicado em 2020, indica as técnicas de radioterapia de feixe externo, como é o caso de IMRT, para o tratamento da doença localizada. Assim, tais técnicas são recomendadas como primeira linha de pacientes de baixo risco. (10)

O guideline do National Comprehensive Cancer Network (2023) sinaliza que as técnicas de radioterapia de feixe externo, como IMRT são recomendadas para diferentes níveis de risco de câncer de próstata localizado, inclusive em uso combinado com terapia de privação androgênica e/ou pós prostatectomia radical. (11)

Guidelines apontam a radioterapia como uma alternativa terapêutica importante para o tratamento de pacientes com câncer de próstata. Esse tratamento pode ser ou não associado a tratamentos medicamentosos. (10,11) De fato, a radioterapia é a base do tratamento das neoplasias pélvicas, inclusive câncer de próstata. (12,13) Entretanto, essa abordagem terapêutica pode levar a danos

ionizantes induzidos pela radiação nos tecidos adjacentes (sem câncer). Essa radiação pode levar a limitações funcionais do órgão, além de sintomas gastrointestinais e geniturinários, fístulas, infertilidade, diarreia e incontinência urinária e fecal. (12,13) De fato, com o aumento da sobrevida de pacientes com câncer pélvico no geral, a toxicidade induzida por radiação tornou-se uma preocupação para esses pacientes, uma vez que em alguns casos, tais complicações são de difícil manejo. (12,13)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20231000155_PTC - Revisão Sistemática, páginas 14 e 15].

4. TECNOLOGIA

De acordo com o proponente, a IMRT é um tipo avançado de radioterapia tridimensional (3D) altamente precisa. A IMRT é capaz de atribuir intensidades variáveis a múltiplos pequenos feixes de fótons (radiação ionizante através de ondas eletromagnéticas) e para irradiar com precisão um tumor. A capacidade de manipular a intensidade dos raios individuais de cada feixe permite um controle muito maior sobre a fluência geral da radiação (o número total de fótons que cruzam um determinado volume por unidade de tempo). Dessa forma, a técnica permite a administração de altas doses de radiação no volume alvo e redução da exposição do tecido saudável adjacente, o que irá resultar em um melhor controle da doença e menor ocorrência de eventos adversos (EAs) ao tratamento. (23)

4.1. Descrição

A IMRT é uma técnica e não um acessório ou equipamento específico. Seu uso, exige a disponibilidade dos seguintes módulos: (1) acelerador linear com colimador multi-lâminas com funcionamento dinâmico para efetuar o tratamento com a técnica de IMRT; (2) sistema de planejamento capaz de realizar o cálculo com plano inverso; (3) disponibilidade de sistema de gerenciamento para segurança do tratamento; e (4) sistema de controle de qualidade minimamente capaz de mensurar a dose absoluta e relativa destes planejamentos dinâmicos, além de realizar o controle de qualidade da máquina. (24)

4.2. Ficha técnica

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Devido ao fato da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) ser uma técnica, e não um equipamento ou aparelho, não há registro na ANVISA; assim, não há ficha técnica.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e da segurança foi realizada considerando o roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Apesar de afirmar ter conduzido uma revisão sistemática, o proponente realizou um PTC, tendo incluído duas revisões sistemáticas previamente publicadas em sua análise, que considerou a melhor evidência disponível.

5.1. Pergunta estruturada

O uso da radioterapia com modulação da intensidade do feixe (IMRT) é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com câncer de próstata quando comparado a radioterapia conformada?

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista).

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes com câncer de próstata	Idem
Intervenção (tecnologia)	Radioterapia de intensidade modulada (IMRT)	Idem
Comparador	Radioterapia conformada	Radioterapia conformada 2D ou 3D
Desfechos (outcomes)	Desfechos de segurança (toxicidade gastrointestinal, geniturinária, cutânea, fraturas, hematológica)	Desfechos primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e toxicidade aguda (gastrointestinal e geniturinária)

		Desfechos secundários: toxicidade tardia (gastrointestinal e geniturinária) e qualidade de vida
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais	Revisões sistemáticas que incluam ensaios clínicos randomizados (ECRs); ensaios clínicos randomizados não incluídos em revisões sistemáticas a partir da busca na base de dados Cochrane Library; para desfechos de segurança, na ausência de resultados de estudos de intervenção controlados, poderão ser considerados elegíveis estudos observacionais controlados e evidências de mundo real (a partir de dados de registros) através da busca manual de referências.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

O proponente apresentou exclusivamente resultados relacionados à segurança, sugerindo que a tecnologia demonstra efetividade comparável, sem inferioridade ou superioridade em relação à radioterapia conformada. Apesar de afirmar ter conduzido uma revisão sistemática, o proponente realizou um PTC devido à natureza do estudo incluído em sua análise.

Os pareceristas categorizaram os desfechos em primários e secundários. No que diz respeito aos desfechos de segurança, foram selecionados aqueles diretamente relacionados à radiação local da doença. Os pareceristas realizaram um PTC, levando em consideração a inclusão de revisões sistemáticas e incorporando ensaios clínicos não incluídos em revisões sistemáticas, por meio da busca realizada na base de dados Cochrane Library, para avaliação da efetividade. Para a avaliação da segurança, na ausência de resultados de estudos de intervenção controlados, foram considerados elegíveis estudos observacionais controlados, comparativos, com pelo menos um ano de acompanhamento. Os estudos observacionais foram incluídos mediante buscas manuais das referências dos estudos incluídos.

Os pareceristas consideraram ainda elegíveis estudos observacionais que avaliaram desfechos não analisados nas revisões sistemáticas disponíveis, desde que com um tamanho amostral a partir de 200 participantes, com no mínimo um ano de seguimento; essa estratégia foi adotada devido à dificuldade prevista de se encontrar dados referentes aos efeitos de toxicidade tardia e outros efeitos adversos tardios (mais de 6 meses de exposição) provenientes de ensaios clínicos randomizados.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 4**.

Quadro 4. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOS)	<p>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECs randomizados e estudos observacionais;</p> <ul style="list-style-type: none"> Incluindo pacientes com câncer de próstata em uso de IMRT; Em comparação direta ou indireta com radioterapia conformada; Estudos que avaliaram desfechos de segurança. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com câncer de próstata em uso de IMRT; Comparação direta com a radioterapia conformada 2D ou 3D; <p>Estudos que avaliam desfechos de eficácia e segurança elencados na PICO.</p> <p>Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise; ensaios clínicos randomizados não incluídos em revisões sistemáticas a partir da busca na base de dados Cochrane Library e, para desfechos de segurança, na ausência de resultados de estudos de intervenção controlados, poderão ser considerados elegíveis estudos observacionais controlados, comparativos, com tamanho amostral mínimo de 200, e com seguimento mínimo de 1 ano, sendo levantados por busca manual de referências.</p>
Exclusão (PICOS)	<p>Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais sem comparador, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I ou II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, estudos sem comparador, e estudos com tamanho amostral <50 pacientes em pelo menos um dos braços.</p>	<p>Revisões sistemáticas desatualizadas (mais de 10 anos ou menos que isso com atualização disponível); estudos sem versão na íntegra disponível; estudos sem resultados específicos para as comparações definidas na PICO.</p>

Outros critérios	Não foram utilizados limites de idioma ou temporais	Idem.
-------------------------	---	-------

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
<p>Os critérios de elegibilidade do proponente e dos pareceristas estavam vinculados à PICO apresentada, e ambos não impuseram restrições ou limites de ano e idioma em suas pesquisas.</p> <p>A população incluída na proposta de diretriz de utilização (DUT) para a tecnologia (página 2 do formulário de procedimento - FormRol) foi:</p> <p>Neoplasia primária da próstata:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Tumores localizados na próstata e/ou vesículas seminais sem metástases fora da pelve, de riscos baixo, intermediário e alto pela classificação de D'Amico; (b) Tumores com metástases exclusivas para linfonodos da região pélvica; (c) Pacientes previamente operados e que apresentam recaída bioquímica da doença, ou seja, valor do antígeno prostático específico (PSA) no valor a partir de 0,2 ng/mL; (d) Pacientes previamente operados e que apresentam recaída clínica detectada por exames de imagem na loja prostática ou em linfonodos pélvicos. <p>Para fins de análise os pareceristas não incluíram na população pacientes que apresentavam metástase.</p>

5.3. Busca por evidências

Quadro 5. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	<p>Proponente</p> <p>((("Pelvic Neoplasms"[Mesh] OR "Pelvic Neoplasms" OR "Genital Neoplasms, Female"[Mesh] OR "Genital Neoplasms, Female" OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms" OR "Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Neoplasms" OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Rectal Neoplasms"[Mesh] OR "Rectal Neoplasms" OR "Anus Neoplasms"[Mesh] OR "Anus Neoplasms" OR "Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "Urinary Bladder Neoplasms")) AND (("Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh] OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated")))) AND</p>	[3.256] Maio/2022

	((("Radiotherapy,Conformal"[Mesh] OR "Radiotherapy, Conformal")))	
	Parecerista	34 [06/12/23]
	<p>("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Prostate Neoplasms"[All Fields] OR "neoplasms prostate"[All Fields] OR "neoplasm prostate"[All Fields] OR "Prostate Neoplasm"[All Fields] OR "neoplasms prostatic"[All Fields] OR "neoplasm prostatic"[All Fields] OR "Prostatic Neoplasm"[All Fields] OR "Prostate Cancer"[All Fields] OR "cancer prostate"[All Fields] OR "cancers prostate"[All Fields] OR "Prostate Cancers"[All Fields] OR "Cancer of the Prostate"[All Fields] OR "Prostatic Cancer"[All Fields] OR "cancer prostatic"[All Fields] OR "cancers prostatic"[All Fields] OR "Prostatic Cancers"[All Fields] OR "Cancer of Prostate"[All Fields])</p> <p>AND</p> <p>("radiotherapy, intensity modulated"[MeSH Terms] OR "Intensity-Modulated Radiotherapies"[All Fields] OR "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields] OR ("radiotherapy, intensity modulated"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] AND "intensity modulated"[All Fields]) OR "intensity-modulated radiotherapy"[All Fields] OR ("radiotherapies"[All Fields] AND "intensity"[All Fields] AND "modulated"[All Fields])) OR "radiotherapy intensity modulated"[All Fields])</p> <p>AND</p> <p>("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms])</p>	
Lilacs	Proponente	4 [Maio/2022]
	<p>((("Neoplasias Pélvicas" OR " Pelvic Neoplasms" OR " Neoplasias dos Genitais Femininos" OR "Genital Neoplasms, Female" OR "Neoplasias de los Genitales Femeninos" OR "Neoplasias da Próstata" OR "Prostatic Neoplasms" OR "Neoplasias de la Próstata" OR Neoplasias do Endométrio" OR "Endometrial Neoplasms" OR "Neoplasias Endometriales" OR "Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Neoplasias Retais" OR "Rectal Neoplasms" OR "Neoplasias del Recto" OR "Anus Neoplasms" OR "Neoplasias do Ânus" OR "Neoplasias del Ano" OR "Neoplasias da Bexiga Urinária" OR "Urinary Bladder Neoplasms" OR "Neoplasias de la Vejiga Urinaria") AND ("Radioterapia de Intensidade Modulada"</p>	

	OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated" OR "Radioterapia de Intensidad Modulada") AND "Radiotherapy, Conformal" OR "Radioterapia Conformacional"))	
	Parecerista	0
	Não realizado	
CRD	Proponente	0 [Maio/2022]
	(Pelvic Neoplasms OR Genital Neoplasms, Female OR Prostatic Neoplasms OR Endometrial Neoplasms OR Uterine Cervical Neoplasms OR Rectal Neoplasms OR Urinary Bladder Neoplasms OR Anus Neoplasms) AND (Radiotherapy, Intensity-Modulated) AND (Radiotherapy, Conformal)	
	Parecerista	0
	Não realizado	
Cochrane	Proponente	2 [Maio/2022]
	#1 MeSH descriptor: [Pelvic Neoplasms] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Genital Neoplasms, Female] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Anus Neoplasms] explode all trees #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Conformal] explode all trees #12 #10 AND #11 #13 #9 AND #12	

	Parecerista	114 [06/12/2023]
	#1 MeSH descriptor: [ProstaticNeoplasms] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Intensity-Modulated] explode all trees #1 AND #2	
Embase	Proponente	671 [Maio/2022]
	('pelvis tumor'/exp OR 'female genital tract tumor'/exp OR 'prostate tumor'/exp OR 'endometrium tumor'/exp OR 'uterine cervix tumor'/exp OR 'rectum tumor'/exp OR 'bladder tumor'/exp OR 'anus tumor'/exp) AND 'intensity modulated radiation therapy'/exp AND 'conformal radiotherapy'/exp	
	Parecerista	194 [06/12/2023]
	('prostate tumor'/exp OR 'prostate cancer'/exp) AND 'intensity modulated radiation therapy'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses')	

Quadro 6. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Fonte	Proponente	Parecerista
1	Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	ClinicalTrials.gov
2	Google®	Busca manual nas referências dos estudos incluídos

3	Buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas	-
----------	--	---

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

A estratégia de busca do proponente foi considerada inadequada devido à utilização de termos e conceitos relacionados a neoplasias pélvicas, genitais e endometriais, os quais não condizem com o escopo do dossiê enviado. Dada a falta de especificidade na estratégia, tornou-se necessário reformular as buscas com base na reconfiguração da pergunta PICO, com a alteração da população-alvo para pacientes com câncer de próstata. Adicionalmente, o proponente conduziu buscas suplementares em sites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), embora não tenha especificado quais agências foram consultadas. Além disso, foram realizadas pesquisas no Google e buscas manuais nas referências bibliográficas e *abstracts*.

Os pareceristas conduziram uma nova estratégia de busca, limitando-se aos termos relacionados ao câncer de próstata e a IMRT. O comparador não foi incluído na estratégia. Foram identificados 114 ensaios clínicos na Cochrane, 34 referências na Medline (via PubMed) e 194 referências na EMBASE. As bases adicionais (LILACS e CRD) não foram empregadas nas buscas pelos pareceristas. Observou-se uma discrepância na quantidade de títulos encontrados nas três bases de dados quando comparada às buscas do PROPONENTE, dada a restrição do tipo de estudos incluídos. Nas bases de dados PUBMED e EMBASE os pareceristas priorizaram a busca por revisões sistemáticas. Na base de dados da Cochrane Library foi realizada busca por ECRs. Os pareceristas consultaram o sítio eletrônico Clinicaltrials.gov para verificar estudos clínicos em andamento e realizaram buscas manuais nas referências dos estudos selecionados para buscas de estudos observacionais.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 7. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	JabRef®	Adequada	Mendeley e Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequada	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>Os métodos descritos para a seleção e extração de dados dos estudos elegíveis foram adequados. O proponente realizou a seleção com dois revisores, com discordância sendo resolvida por um terceiro revisor.</p> <p>Os pareceristas realizaram a seleção e extração com dois revisores seguindo uma abordagem de revisão rápida. O procedimento é considerado adequado para essa modalidade de produto de ATS. Foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley para unificação dos estudos e eliminação das duplicatas. A plataforma Rayyan foi utilizada para a triagem dos estudos por título e resumo, e leitura completa. Por fim, o Microsoft Excel foi utilizado para a extração dos dados.</p>

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

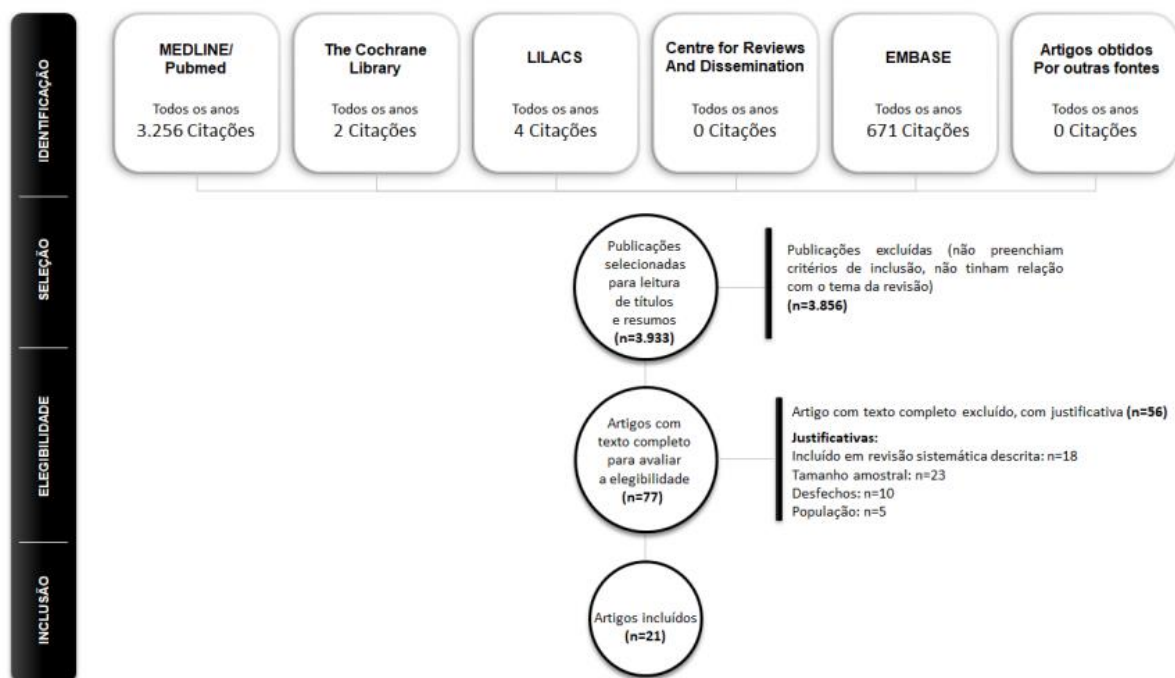
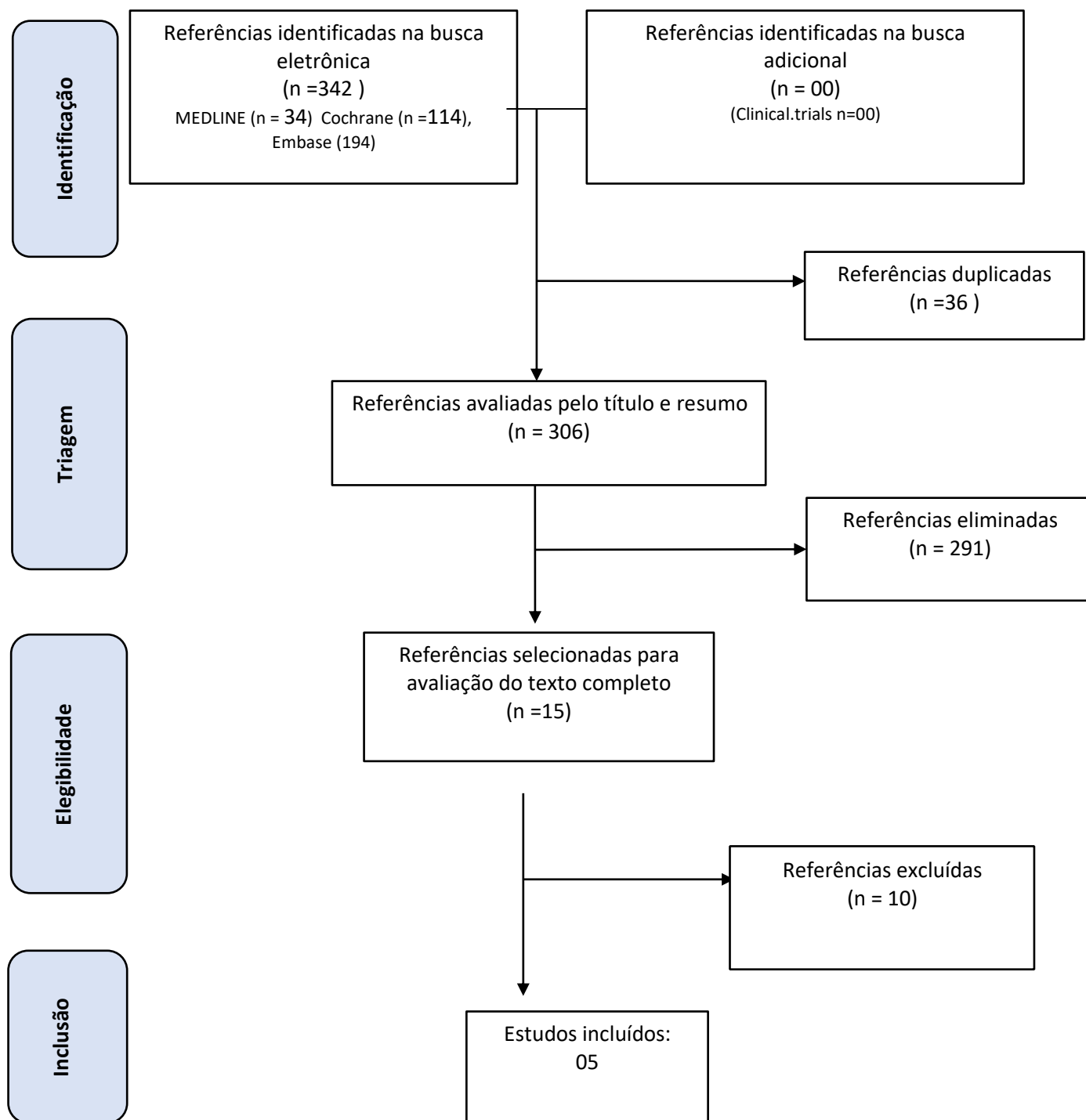


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Como o PROPONENTE apresentou uma estratégia de busca ampla, com termos relacionados a pele e outras neoplasias, os pareceristas reformularam a estratégia de busca, com foco em revisões sistemáticas que incluam ensaios clínicos randomizados (ECRs); ensaios clínicos randomizados não incluídos em revisões sistemáticas a partir da busca na base de dados Cochrane Library; para desfechos de segurança, na ausência de resultados de estudos de intervenção controlados, poderão

ser considerados elegíveis estudos observacionais controlados e evidências de mundo real (a partir de dados de registros) através da busca manual de referências. Assim, o fluxograma de estudos incluídos na análise foi diferente entre o PROPONENTE e os pareceristas.

O PROPONENTE em sua análise incluiu 21 estudos sendo a sua maioria estudos observacionais, duas revisões sistemáticas com meta-análises e dois ensaios clínicos randomizados. A revisão sistemática de Ohri et al., 2012 não foi incluída pelos pareceristas por ser uma revisão desatualizada (mais de 10 anos), por não apresentar estratégia de busca e por estar em formato de resumo de congresso. Os estudos observacionais não foram incluídos pelo parecerista, pois a maioria dos desfechos avaliados nesses estudos já estavam incluídos nas revisões sistemáticas analisadas.

Os pareceristas incluíram duas revisões sistemáticas (Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023) e três ensaios clínicos randomizados que não estavam presentes nas revisões sistemáticas (Michalski et al., 2013; Bruner et al., 2015 e Viani et al., 2016).

Quadro 8. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Ashman et al., 2005	Tamanho amostral
Vora et al., 2007	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Zeilefsky et al., 2008	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Alongi et al., 2009	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Al-Mamgani et al., 2009	Tamanho amostral.
Odratzka et al., 2010	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Goenka et al., 2011	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Namiki et al., 2009	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Pinwaka et al., 2011	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Sharma et al., 2011	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Forsythe et al., 2012	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Dewas et al., 2012	Tamanho amostral.
Goldin et al., 2013	População formada por pacientes pós-cirúrgicos.
Ray et al., 2013	Tamanho amostral.

Parekh et al., 2013	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Ratnayake et al., 2014	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Sveistrup et al., 2014	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Hui et al., 2014	Tamanho amostral.
Bruner et al., 2015	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Yu et al., 2015	População não está de acordo com a PICO.
Robinson et al., 2015	Tamanho amostral.
Wortel et al., 2015	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Cakir et al., 2015	Tamanho amostral.
Isohashi et al., 2015	Tamanho amostral
Chen et al., 2015	Tamanho amostral.
Dolezel et al., 2015	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Troeller et al., 2015	Tamanho amostral.
Chang et al., 2016	Tamanho amostral.
Lan et al., 2016	População formada por pacientes pós-cirúrgicos
Naik et al., 2016	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra.
Viani et al., 2016	Incluído em revisão sistemática descrita na íntegra
Wang et al., 2016	Tamanho amostral.
Ng et al., 2016	População não está de acordo com a PICO.
Rattan et al. 2016	População não está de acordo com a PICO.
Huang et al., 2017	População não está de acordo com a PICO.
Parikh et al., 2017	Inclui pacientes com doença metastática.
Sun et al., 2017	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Dapper et al., 2018	Tamanho amostral.
Elson et al., 2018	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Haque et al., 2018	Desfechos não estão de acordo com a PICO.

Mohanty et al., 2018	Tamanho amostral.
Sujenthiran et al., 2018	População formada por pacientes pós-cirúrgicos.
He et al., 2018	Tamanho amostral.
Koerber et al., 2019	Tamanho amostral.
Tsuchida et al., 2019	Tamanho amostral
Lee et al., 2019	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Li et al., 2019	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Zhang et al., 2019	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Ta et al., 2019	Tamanho amostral.
Jahreiß et al., 2020	Desfechos não estão de acordo com a PICO.
Zwicker et al., 2020	Tamanho amostral.
Poźniak-Balicka et al., 2020	Tamanho amostral.
Badr et al., 2020	Tamanho amostral.
Chopra et al., 2021	População formada por pacientes pós-cirúrgicos.
Onal et al., 2021	População formada por pacientes pós-cirúrgicos.
Liang et al., 2022	Tamanho amostral.
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Peach et al., 2015	RS não responde a PICO. Os estudos incluídos em sua análise são observacionais de braço único.
Ferela et al., 2019	Resumo de congresso
Hummel et al., 2010	Relatório de agência de avaliação de tecnologias em saúde.
Bauman et al., 2012	Diretriz de prática clínica
Di Franco et al., 2017	Tipo de publicação: revisão
Cooperberg et al., 2011	Resumo de congresso

David et al., 2023	Revisão sistemática não apresentou restrição de comparador. Os comparadores dos estudos incluídos na análise não estavam relacionados a PICO.
Sinzabakira et al., 2023	Revisão Sistemática: Intervenção: Radioterapia de feixe externo hipofracionada moderada.
Dolezel et al., 2015	Estudo observacional prospectivo já incluso na revisão sistemática.
Michalski et al., 2018	Ensaio clínico randomizado que compara doses de radiação em relação aos desfechos de sobrevida, toxicidade aguda ou tardia e controle bioquímico.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

O PROPONENTE excluiu estudos conforme já especificado nos critérios de exclusão ou que estavam presentes nas revisões sistemáticas incluídas.

Os pareceristas excluíram estudos de acordo com os critérios de exclusão e estudos que já estavam presentes na revisão sistemática. Também foram excluídos estudos que consideravam como desfechos exclusivamente a comparação das doses de radiação finais.

Quadro 9. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não relatado	-----
PARECERISTA	
Estudo	PICO

NCT00551525	<p>Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy or Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer.</p> <p>Fase: concluído / Excluído: uso de quimioterapia concomitante; e desfecho: proporção de pacientes com resposta ao PSA.</p>
NCT02974231	<p>Intensity-modulated Radiation Therapy From 70Gy to 80Gy in Localized Prostate Cancer.</p> <p>Fase: concluído / Excluído: sem comparador; e desfecho: Toxicidade geral tardio após término da radioterapia.</p>
NCT00653757	<p>Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Stage I, Stage II, Stage III, or Stage IV Prostate Cancer.</p> <p>Fase: concluído / Excluído: sem resultados; e desfecho: comparação entre as duas tecnologias.</p>
NCT02107287	<p>Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy Plus Hormonal Therapy in Patients With High Risk Prostate Cancer.</p> <p>Fase: concluído / Excluído: sem resultados; e desfecho: toxicidade aguda e crônica.</p>

NCT02257827	<p>Trial Comparing Intensity Modulated Radiotherapy Versus Conformal Radiotherapy to Treat Prostate Cancer With Hypofractionated Schedule.</p> <p>Fase: concluído / Excluído: sem resultados; e desfecho: toxicidade gastrointestinal e genitourinária aguda e crônica.</p>
NCT01325961	<p>Medico-economic Evaluation Comparing Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Performed by Helical Tomotherapy and Dynamic Arc Therapy in Prostate, Cervical and Anal Canal Cancers (RCMI PELVIS).</p> <p>Fase: concluído / Excluído: sem resultados; pacientes com doenças neoplásicas prostáticas, anais e cervicais.</p>
NCT01617161	<p>Prostate Advanced Radiation Technologies Investigating Quality of Life (PARTIQoL): A Phase III Randomized Clinical Trial of Proton Therapy vs IMRT for Low or Intermediate Risk Prostate.</p> <p>Fase: ativo, não recrutando / Excluído: sem resultados; desfecho: eficácia entre as tecnologias.</p>
NCT00033631	<p>A Phase III Randomized Study Of High Dose 3D-CRT/IMRT Versus Standard Dose 3D-CRT/IMRT In Patients Treated For Localized Prostate Cancer.</p> <p>Excluído: os resultados apresentados não diferenciam no braço controle o IMRT/3DCRT convencional e no braço intervenção IMRT/3DCRT hipofracionado. Os resultados são apresentados de maneira agrupada nos dois braços.</p>

NCT03367702	<p>Phase III IGRT and SBRT vs IGRT and Hypofractionated IMRT for Localized Intermediate Risk Prostate Cancer.</p> <p>Excluído: Braço comparador e intervenção são diferentes da proposta na PICO.</p>
NCT00331773	<p>A Phase III Randomized Study of Hypofractionated 3D-CRT/MRT Versus Conventionally Fractionated 3D-CRT/MRT in Patients With Favorable-Risk Prostate Cancer.</p> <p>Excluído: os resultados apresentados não diferenciam no braço controle o IMRT/3DCRT convencional e no braço intervenção IMRT/3DCRT hipofracionado. Os resultados são apresentados de maneira agrupada nos dois braços.</p>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não apresentou estudos em andamento (ClinicalTrials ou outra base de registro de ensaios clínicos).</p> <p>Os revisores conduziram uma pesquisa no ClinicalTrials, identificando 10 estudos. Sete estudos restantes foram excluídos devido à ausência de resultados. Três estudos apresentaram resultados completos, mas não responderam aos critérios PICO.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 10. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE.

Autor, data	Ohri, 2012 (35)	Yu, 2016 (44)	Michalski, 2012 (37)	Viani, 2016 (43)	Delobel, 2017 (45)
Fonte de financiamento	Não informado	National Natural Science Foundation of China	Radiation Oncology Institute e NCI	Não informado	Sem financiamento
País onde estudo foi realizado	Não se aplica	Não se aplica	Estados Unidos e Canadá	Brasil	França
Desenho	Revisão sistemática com meta-análise	Revisão sistemática com meta-análise	Análise preliminar de ECR	ECR	Análise agrupada de dados de dois ECRs + avaliação e coorte retrospectiva
População	Estudos conduzidos em pacientes com câncer de próstata submetidos a radioterapia	Estudos conduzidos em pacientes com câncer de próstata submetidos a radioterapia	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata localizado
Intervenção e comparadores	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D
Desfechos principais	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança
Resultados	<p><u>Análise multivariada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O uso de IMRT esteve associado a impacto significativamente menor para toxicidade tardia gastrointestinal de grau ≥ 2 (coeficiente: -15,4% [IC 95%: -26,7 a -4,2]; p-valor=0,011) e para toxicidade tardia gastrointestinal de grau ≥ 3 (coeficiente: -5,5% [IC 95%: -8,8 a -2,1]; p-valor=0,004) Não foram reportadas associações significativas para toxicidade tardia geniturinária de grau ≥ 2 e de grau ≥ 3 	<p><u>Razão de risco (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Toxicidade gastrointestinal aguda de grau dois a quatro: 0,59 (0,44 a 0,78) Toxicidade gastrointestinal tardia de grau dois a quatro: 0,54 (0,38 a 0,78) Toxicidade geniturinária aguda: 1,08 (1,00 a 1,17) Toxicidade geniturinária tardia: 1,03 (0,82 a 1,30) 	<p><u>Toxicidade gastrointestinal ou geniturinária aguda de grau ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 9,7% Radioterapia conformada 3D: 15,1%; p-valor=0,042 <p><u>Toxicidade tardia gastrointestinal de grau ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 15,1% Radioterapia conformada 3D: 22,0%; p-valor=0,039 <p><u>Toxicidade tardia geniturinária de grau ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 2,6% Radioterapia conformada 3D: 5,1%; p-valor=0,09 	<p><u>Toxicidade gastrointestinal ou geniturinária aguda de grau ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 11% Radioterapia conformada 3D: 28% <p><u>Toxicidade gastrointestinal aguda de grau ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 7% Radioterapia conformada 3D: 24%; p-valor=0,001 <p><u>Toxicidade geniturinária aguda de grau ≥ 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 9% Radioterapia conformada 3D: 27% 	<p><u>Toxicidade retal de grau ≥ 2 em três anos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT: 13,1% Radioterapia conformada 3D: 19,4%
Limitações	Dados coletados de estudos retrospectivos podem ter inferido viés. Subjetividade da avaliação de toxicidade tardia.	Efeito de tratamento combinado foi ignorado. Potencial viés pela inclusão de estudos retrospectivos	O estudo foi desenvolvido para comparar doses de radioterapia e pode não ter poder suficiente para detectar diferenças significativas entre as técnicas.	Diferença de doses entre as técnicas e estudo de centro único.	O estudo agrupa dados prospectivos e retrospectivos, o que pode inferir vieses.

Fonte: elaboração própria. IMRT: radioterapia de intensidade modulada; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; ECR: ensaio clínico randomizado.

Autor, data	Sanguineti, 2006 (32)	Dolezel, 2010 (33)	Bekelman, 2011 (34)	Sheets, 2012(41)	Jacobs, 2014 (41)
Fonte de financiamento	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
País onde estudo foi realizado	Itália	República Checa	Estados Unidos	Estados Unidos	Estados Unidos
Desenho	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional prospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata não metastático	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata localizado
Intervenção e comparadores	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D
Desfechos principais	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança

Resultados	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u> Toxicidade retal de grau 2 em dois anos: 21,2% (DP: 6%) versus 6% (DP: 4%); HR: 0,2 (IC 95%: 0,1 a 1,1); p-valor=0,06	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u> • Toxicidade aguda geniturinária de grau 0: 53,2% versus 31,5% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 1: 20,2% versus 35,5% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 2: 9,6% versus 20% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 3: 17% versus 8,3% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 4: 0% versus 4,3% • Toxicidade aguda gastrointestinal de grau 0: 26,6% versus 44,9%	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u> • Incidência estimada de complicações intestinais em 24 meses (IC 95%): 22,5 (21,5 a 23,5) versus 18,8 (17,8 a 19,9); HR multivariado (IC 95%): 0,86 (0,79 a 0,93) • Incidência estimada de complicações urinárias em 24 meses (IC 95%): 11,2 (10,4 a 12,0) versus 10,4 (9,6 a 11,1); HR multivariado (IC 95%): 0,93 (0,83 a 1,04) • Incidência estimada de complicações eréteis em 24 meses (IC 95%): 0,7 (0,5 a 0,9) versus 1,0 (0,8 a 1,3); HR multivariado (IC 95%): 1,50 (1,00 a 2,24)	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u> • Eventos gastrointestinais – casos por 100 pessoas-ano: 14,7 versus 13,4; razão de risco (IC 95%): 0,91 (0,86 a 0,96) • Eventos urinários não referentes a incontinência – casos por 100 pessoas-ano: 8,8 versus 8,8; razão de risco (IC 95%): 0,99 (0,93 a 1,06) • Eventos de incontinência urinária – casos por 100 pessoas-ano: 3,7 versus 3,5; razão de risco (IC 95%): 0,94 (0,86 a 1,04) • Eventos de disfunção erétil – casos por 100 pessoas-ano: 5,3 versus 5,9; razão de risco (IC 95%): 1,12 (1,03 a 1,20)

Autor, data	Sanguineti, 2006 (32)	Dolezel, 2010 (33)	Bekelman, 2011 (34)	Sheets, 2012(41)	Jacobs, 2014 (41)
		• Toxicidade gastrointestinal aguda de grau 1: 38,3% versus 39,1% • Toxicidade aguda gastrointestinal de grau 2: 35,1% versus 16% • Toxicidade tardia geniturinária de grau ≥2: 14% versus 13%; p-valor=0,24 • Toxicidade tardia geniturinária de grau 3: 9% versus 7%; p-valor=0,54 • Toxicidade tardia gastrointestinal de grau ≥2: 32% versus 19%; p-valor=0,06 Toxicidade tardia gastrointestinal de grau 3: 14% versus 5%; p-valor=0,03	• Incidência estimada de proctite e hemorragia em 24 meses (IC 95%): 4,5 (4,0 a 5,0) versus 3,5 (3,0 a 4,0); HR multivariado (IC 95%): 0,78 (0,64 a 0,95) Incidência estimada de cistite e hematúria em 24 meses (IC 95%): 8,3 (7,6 a 9,0) versus 7,7 (7,0 a 8,4); HR multivariado (IC 95%): 0,94 (0,83 a 1,07)	Eventos de fratura no quadril – casos por 100 pessoas-ano: 3,1 versus 2,5; razão de risco (IC 95%): 0,81 (0,73 a 0,89)	
Limitações	Pequeno tamanho amostral. Ausência de controle por potenciais confundidores.	Ausência de controle por potenciais confundidores.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante

Fonte: elaboração própria. IMRT: radioterapia de intensidade modulada; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio.

Autor, data	Tzou, 2014 (38)	Vanasek, 2013 (39)	Crandley, 2014 (40)	Morimoto, 2014 (42)	Zapatero, 2017 (48)
Fonte de financiamento	Sem financiamento	Não informado	Prostate Cancer Foundation Ben Franklin Young Investigator (41), Award e American Cancer Society Institutional Research Grant	Japan Society for Promotion Science Core-to-Core Program	Sem financiamento
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos	Não informado	Estados Unidos	Não informado	Não informado
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata localizado
Intervenção e comparadores	Radioterapia conformada 3D de baixa dose ≤66,6Gy e Radioterapia conformada 3D de alta dose >66,6 Gy versus IMRT de alta dose >66,6 Gy	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D
Desfechos principais	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança
Resultados	<p><u>Incidência cumulativa em cinco anos de qualquer complicação tardia - % (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 14,7 (2,5 a 25,4) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 11,0 (5,6 a 16,1); p-valor=0,45 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal aguda de grau 0: 26,6% versus 48,9% • Toxicidade gastrointestinal aguda de grau 1: 41,0% versus 37,1% • Toxicidade gastrointestinal aguda de grau 2 a 3: 32,5% versus 14,0% 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos de disfunção erétil – casos por 100 pessoas-ano: 6,71 versus 7,24; razão de risco (IC 95%): 0,61 (0,29 a 1,29) • Eventos gastrointestinais – casos por 100 pessoas-ano: 11,05 versus 9,93; razão de risco (IC 95%): 0,90 (0,74 a 1,09) 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 1: 49% versus 30% • Toxicidade gastrointestinal aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 2: 0% versus 2% • Toxicidade gastrointestinal aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 1 ou 2: 49% versus 32% 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência cumulativa em dois anos de complicações geniturinárias tardias de grau ≥2: 8,1% versus 3,4% • Incidência cumulativa em cinco anos de complicações geniturinárias tardias de grau ≥2: 10,8% versus 6,4%

Autor, data	Tzou, 2014 (38)	Vanasek, 2013 (39)	Crandley, 2014 (40)	Morimoto, 2014 (42)	Zapatero, 2017 (48)
	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia conformada 3D alta dose: 18,8 (6,1 a 29,3); p-valor=0,64 • <u>Incidência cumulativa em cinco anos de grau >2 - % (IC 95%)</u> • IMRT: 10,7 (0,0 a 20,7) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 6,0 (1,9 a 9,9); p-valor=0,19 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 14,0 (2,9 a 23,8); p-valor=0,61 • <u>Incidência cumulativa em cinco anos de cistite - % (IC 95%)</u> • IMRT: 4,8 (0,0 a 13,4) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 3,0 (0,1 a 5,9); p-valor=0,85 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 8,8 (0,0 a 18,0); p-valor=0,55 • <u>Incidência cumulativa em cinco anos de obstrução urinária - % (IC 95%)</u> • IMRT: 0,0 (0,0 a 20,6) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 3,9 (0,5 a 7,1); p-valor=0,30 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 4,7 (0,0 a 10,9); p-valor=0,14 • <u>Incidência cumulativa em cinco anos de incontinência urinária - % (IC 95%)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal crônica de grau 0: 50,52% versus 70,8% • Toxicidade gastrointestinal crônica de grau 1: 28,2% versus 18,0% • Toxicidade gastrointestinal crônica de grau 2: 15,1% versus 7,3% • Toxicidade gastrointestinal crônica de grau 3: 6,6% versus 3,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos de incontinência urinária – casos por 100 pessoas-ano: 7,22 versus 9,46; razão de risco (IC 95%): 1,31 (1,07 a 1,60) • Eventos urinários não referentes a incontinência – casos por 100 pessoas-ano: 6,45 versus 7,38; razão de risco (IC 95%): 1,14 (0,92 a 1,43) • Tempo até primeira complicação gastrointestinal (IMRT versus radioterapia conformada) – HR (IC 95%): 0,68 (0,56 a 0,83); p-valor<0,001 • Tempo até primeira complicação de incontinência urinária (IMRT versus radioterapia conformada) – HR (IC 95%): 1,90 (1,49 a 2,42); p-valor<0,001 • Tempo até primeira complicação de não incontinência urinária (IMRT versus radioterapia conformada) – HR (IC 95%): 1,02 (0,71 a 1,48); p-valor=0,912 • Tempo até primeira complicação de disfunção erétil (IMRT versus radioterapia conformada) – HR (IC 95%): 0,71 (0,32 a 1,57); p-valor=0,395 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade geniturinária aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 1: 80% versus 54% • Toxicidade geniturinária aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 2: 14% versus 11% • Toxicidade geniturinária aguda e subaguda (≤6 meses) de grau 1 ou 2: 94% versus 65%; p-valor<0,05 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência cumulativa em dois anos de hematúria tardia de grau ≥2: 3,3% versus 0,7% • Incidência cumulativa em cinco anos de hematúria tardia de grau ≥2: 5,3% versus 2% • Análise multivariada – toxicidade urinária tardia de grau ≥2 (IMRT versus radioterapia conformada 3D) – HR (IC 95%): 0,575 (0,326 a 1,014); p-valor=0,056 • Análise multivariada – toxicidade urinária tardia de grau ≥2 (IMRT versus radioterapia conformada 3D) – HR (IC 95%): 0,296 (0,102 a 0,855); p-valor=0,024

Autor, data	Tzou, 2014 (38)	Vanasek, 2013 (39)	Crandley, 2014 (40)	Morimoto, 2014 (42)	Zapatero, 2017 (48)
	<ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 5,9 (0,0 a 13,7) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 3,6 (0,4 a 6,6); p-valor=0,88 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 2,2 (0,0 a 6,4); p-valor=0,55 <p><u>Incidência cumulativa em cinco anos de disfunção erétil - % (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 2,9 (0,0 a 6,7) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 0,8 (0,0 a 2,3); p-valor=0,11 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 2,3 (0,0 a 6,6); p-valor=0,73 <p><u>Incidência cumulativa em cinco anos de diarreia - % (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 0,0 (0,0 a 20,6) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 0 1,4 (0,0 a 3,3); p-valor=0,35 • Radioterapia conformada 3D alta dose: 7,0 (0,0 a 14,3); p-valor=0,068 <p><u>Incidência cumulativa em cinco anos de proctite - % (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 3,1 (0,0 a 7,3) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 0,7 (0,0 a 2,1); p-valor=0,20 				

Autor, data	Tzou, 2014 (38)	Vanasek, 2013 (39)	Crandley, 2014 (40)	Morimoto, 2014 (42)	Zapatero, 2017 (48)
	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia conformada 3D alta dose: 0,0 (0,0 a 12,8); p-valor=0,22 <p><u>Incidência cumulativa em cinco anos de hemorragia retal- % (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT: 0,0 (0,0 a 20,6) • Radioterapia conformada 3D baixa dose: 1,4 (0,0 a 3,4); p-valor=0,38 <p>Radioterapia conformada 3D alta dose: 0,0 (0,0 a 12,8); p-valor=1,00</p>				
Limitações	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Os autores não deixam claro se o estudo foi retrospectivo, ou prospectivo.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.

Fonte: elaboração própria. IMRT: radioterapia de intensidade modulada; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Autor, data	Shimizuuchi, 2017 (46)	Sujenthiran, 2017 (47)	Jereczek-Fossa, 2018 (49)	Viani, 2019 (50)	Stuk, 2021 (51)	Shimoyachi, 2021 (52)
Fonte de financiamento	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	Sem financiamento
País onde estudo foi realizado	Não informado	Reino Unido	Itália	Não informado	Não informado	Não informado
Desenho	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional retrospectivo
População	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata localizado	Pacientes com câncer de próstata pós prostatectomia
Intervenção e comparadores	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada 3D	IMRT e radioterapia conformada
Desfechos principais	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança

Resultados	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco cumulativo de toxicidade gastrointestinal tardia de grau ≥ 2 em cinco anos: 13,2% <i>versus</i> 3,6%; p-valor=0,022 • Risco cumulativo de toxicidade geniturinária tardia de grau ≥ 2 em cinco anos: 1,6% <i>versus</i> 2,5%; p-valor=0,72 • Toxicidade gastrointestinal tardia ajustada pelo escore de 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência cumulativa em cinco anos de toxicidade gastrointestinal (IC 95%): 24,5% (23,8 a 25,3) <i>versus</i> 17,0% (15,6 a 18,5) • Taxa de toxicidade gastrointestinal- total de eventos por 100 pessoas-ano: 6,5 <i>versus</i> 4,92 • HR ajustado para toxicidade gastrointestinal (IC 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade geniturinária aguda de grau ≥ 1 (modelo multivariado – IMRT <i>versus</i> radioterapia conformada 3D) – HR (IC 95%): 0,71 (0,48 a 1,03); p-valor=0,071 • Toxicidade geniturinária tardia de grau ≥ 1 (modelo multivariado – IMRT <i>versus</i> radioterapia conformada 3D) – HR (IC 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal tardia de grau ≥ 2: 24% <i>versus</i> 8,2%; p-valor=0,0001 • Toxicidade geniturinária tardia de grau ≥ 2: 15,4% <i>versus</i> 12,6%; p-valor=0,850 	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de toxicidade gastrointestinal aguda de grau 1+ (IC 95%): 0,463 (0,327 a 0,657); p-valor<0,001 • Risco de toxicidade gastrointestinal aguda de grau 2+ (IC 95%): 0,644 (0,445 a 0,931); p-valor=0,019 • Risco de toxicidade geniturinária aguda de grau 1+ (IC 95%): 0,938 (0,662 a 1,328); p-valor=0,718 • Risco de toxicidade geniturinária aguda de 	<p><u>Radioterapia conformada versus IMRT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa cumulativa de sangramento retal de grau ≥ 2 em quatro anos: 8,8% <i>versus</i> 4,4% • Taxa cumulativa de hematuria de grau ≥ 2 em quatro anos: 5,3% <i>versus</i> 8,0% • Taxa cumulativa de toxicidade geniturinária máxima de grau ≥ 2 em quatro anos: 19,1% <i>versus</i> 28,4% • Taxa bruta de sangramento retal de grau

37

Autor, data	Shimizuuchi, 2017 (46)	Sujenthiran, 2017 (47)	Jereczek-Fossa, 2018 (49)	Viani, 2019 (50)	Stuk, 2021 (51)	Shimoyachi, 2021 (52)
	<p>propensão – HR (IC 95%): 0,20 (0,058 a 0,85); p-valor=0,028</p> <p>Toxicidade geniturinária tardia ajustada pelo escore de propensão – HR (IC 95%): 1,20 (0,10 a 14,0); p-valor=0,883</p>	<p>95%): 0,66 (0,61 a 0,72); p-valor< 0,01</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência cumulativa em cinco anos de toxicidade geniturinária (IC 95%): 11,1% (9,2 a 13,3) <i>versus</i> 10,7% (10,1 a 11,3) • Taxa de toxicidade geniturinária - total de eventos por 100 pessoas-ano: 2,4 <i>versus</i> 2,3 HR ajustado para toxicidade geniturinária (IC 95%): 0,94 (0,84 a 1,06); p-valor=0,31 	<p>95%): 0,38 (0,20 a 0,74); p-valor=0,004</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal aguda de grau ≥ 1 (modelo multivariado – IMRT <i>versus</i> radioterapia conformada 3D) – HR (IC 95%): 0,66 (0,47 a 0,94); p-valor=0,022 Toxicidade gastrointestinal tardia de grau ≥ 1 (modelo multivariado – IMRT <i>versus</i> radioterapia conformada 3D) – HR (IC 95%): 0,21 (0,10 a 0,47); p-valor<0,001 		<p>grau 2+ (IC 95%): 1,231 (0,871 a 1,740); p-valor=0,239</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risco de toxicidade geniturinária aguda de grau 3+ (IC 95%): 1,469 (0,854 a 2,527); p-valor=0,164 • Risco de toxicidade gastrointestinal crônica de grau 1+ (IC 95%): 0,387 (0,273 a 0,549); p-valor<0,001 • Risco de toxicidade gastrointestinal crônica de grau 2+ (IC 95%): 0,371 (0,226 a 0,608); p-valor<0,001 • Risco de toxicidade gastrointestinal crônica de grau 3+ (IC 95%): 0,381 (0,159 a 0,916); p-valor=0,031 • Risco de toxicidade geniturinária crônica de grau 1+ (IC 95%): 0,464 (0,330 a 0,652); p-valor<0,001 • Risco de toxicidade geniturinária crônica de grau 2+ (IC 95%): 0,222 (0,132 a 0,374); p-valor<0,001 <p>Risco de toxicidade geniturinária crônica de</p>	<p>≥ 2 em quatro anos: 8,5% <i>versus</i> 3,9%; p-valor=0,28</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa bruta de hematuria de grau ≥ 2 em quatro anos: 5,1% <i>versus</i> 5,9%; p-valor=0,59 • Taxa bruta de toxicidade geniturinária máxima de grau ≥ 2 em quatro anos: 19,1% <i>versus</i> 28,4%; p-valor=0,55

Autor, data	Shimizuguchi, 2017 (46)	Sujenthiran, 2017 (47)	Jereczek-Fossa, 2018 (49)	Viani, 2019 (50)	Stuk, 2021 (51)	Shimoyachi, 2021 (52)
					grau 3+ (IC 95%): 0,207 (0,106 a 0,407) ¹ ; p-valor=0,031	
Limitações	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.	Potenciais confundidores pela natureza retrospectiva do estudo, o que leva a risco de viés importante.

Fonte: elaboração própria. IMRT: radioterapia de intensidade modulada; IC: intervalo de confiança. ¹ Referência radioterapia conformada 3D.

Autor, data	Sanguineti, 2006 (32)	Dolezel, 2010 (33)	Bekelman, 2011 (34)	Sheets, 2012(41)	Jacobs, 2014 (41)
-------------	-----------------------	--------------------	---------------------	------------------	-------------------

Desfechos principais	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança	Segurança
----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

		<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u>	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u>	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade aguda geniturinária de grau 0: 53,2% versus 31,5% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 1: 20,2% versus 35,5% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 2: 9,6% versus 20% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 3: 17% versus 8,3% • Toxicidade aguda geniturinária de grau 4: 0% versus 4,3% • Toxicidade aguda gastrointestinal de grau 0: 26,6% versus 44,9% 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência estimada de complicações intestinais em 24 meses (IC 95%): 22,5 (21,5 a 23,5) versus 18,8 (17,8 a 19,9); HR multivariado (IC 95%): 0,86 (0,79 a 0,93) • Incidência estimada de complicações urinárias em 24 meses (IC 95%): 11,2 (10,4 a 12,0) versus 10,4 (9,6 a 11,1); HR multivariado (IC 95%): 0,93 (0,83 a 1,04) • Incidência estimada de complicações eréteis em 24 meses (IC 95%): 0,7 (0,5 a 0,9) versus 1,0 (0,8 a 1,3); HR multivariado (IC 95%): 1,50 (1,00 a 2,24) 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos gastrointestinais – casos por 100 pessoas-ano: 14,7 versus 13,4; razão de risco (IC 95%): 0,91 (0,86 a 0,96) • Eventos urinários não referentes a incontinência – casos por 100 pessoas-ano: 8,8 versus 8,8; razão de risco (IC 95%): 0,99 (0,93 a 1,06) • Eventos de incontinência urinária – casos por 100 pessoas-ano: 3,7 versus 3,5; razão de risco (IC 95%): 0,94 (0,86 a 1,04) • Eventos de disfunção erétil – casos por 100 pessoas-ano: 5,3 versus 5,9; razão de risco (IC 95%): 1,12 (1,03 a 1,20) 	
Resultados	<u>Radioterapia conformada versus IMRT</u> Toxicidade retal de grau 2 em dois anos: 21,2% (DP: 6%) versus 6% (DP: 4%); HR: 0,2 (IC 95%: 0,1 a 1,1); p-valor=0,06				

Autor, data	Sanguinetti, 2006 (32)	Dolezel, 2010 (33)	Bekelman, 2011 (34)	Sheets, 2012(41)	Jacobs, 2014 (41)
		<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidade gastrointestinal aguda de grau 1: 38,3% versus 39,1% • Toxicidade aguda gastrointestinal de grau 2: 35,1% versus 16% • Toxicidade tardia geniturinária de grau ≥2: 14% versus 13%; p-valor=0,24 • Toxicidade tardia geniturinária de grau 3: 9% versus 7%; p-valor=0,54 • Toxicidade tardia gastrointestinal de grau ≥2: 32% versus 19%; p-valor=0,06 Toxicidade tardia gastrointestinal de grau 3: 14% versus 5%; p-valor=0,03 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidência estimada de proctite e hemorragia em 24 meses (IC 95%): 4,5 (4,0 a 5,0) versus 3,5 (3,0 a 4,0); HR multivariado (IC 95%): 0,78 (0,64 a 0,95) • Incidência estimada de cistite e hematúria em 24 meses (IC 95%): 8,3 (7,6 a 9,0) versus 7,7 (7,0 a 8,4); HR multivariado (IC 95%): 0,94 (0,83 a 1,07) 	Eventos de fratura no quadril – casos por 100 pessoas-ano: 3,1 versus 2,5; razão de risco (IC 95%): 0,81 (0,73 a 0,89)	

Quadro 11. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
Yu, 2016	China	RSMA	<p>Pacientes com câncer de próstata - tumor primário</p> <p>77,3% dos pacientes estavam em estágio I/II e 22,7% em estágio III/IV.</p> <p>Total de pacientes incluídos nos estudos da meta-análise</p> <p>n=9.556</p>	IMRT	3DCRT	<p>Toxicidade GI aguda (graus 2-4)</p> <p>Toxicidade GU aguda (graus 2-4)</p> <p>Toxicidade retal aguda (graus 2-4)</p> <p>Toxicidade GI tardia (1 ano, 3 anos, 5-10 anos) (graus 2-4)</p> <p>Toxicidade GU tardia (1 ano, 3 anos, 5-10 anos) (graus 2-4)</p> <p>Sangramento retal tardia (1 ano,</p>	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China

						3 anos, 5-10 anos) (graus 2-4) Controle bioquímico Sobrevida global	
Guo, 2023	China	RSMA	Pacientes com câncer de próstata - tumor primário Total de pacientes incluídos nos estudos da meta-análise n= 8.645	IMRT	3DCRT	Toxicidade aguda GI/GU, toxicidade tardia GI/GU e controle bioquímico	Autofinanciament o: projeto de ciência e tecnologia de Cangzhou
Michalski, 2013	EUA e Canadá	Análise preliminar ECR	Pacientes com câncer de próstata em estágio inicial e de risco intermediário (n=1.532)	IMRT	3DCRT	Toxicidade aguda GI/GU e toxicidade tardia GI/GU	Não mencionado.
Bruner, 2015	EUA	Análise preliminar ECR	Pacientes com câncer de próstata em estágio inicial e de risco intermediário (n=1.532)	IMRT	3DCRT	Questionário de avaliação da função da bexiga e intestino (FACE) e questionário da função erétil (IIEF).	Apoiado por bolsas do Instituto Nacional de Câncer.
Viani, 2016 (NCT02257827)	Brasil	ECR	Pacientes com câncer de próstata localizado n=215	IMRT	3DCRT	Toxicidade aguda GI/GU (3 meses) Toxicidade tardia GI/GU (6 meses) Controle bioquímico	Sem financiamento

						Qualidade de vida (questionário QLQPR25) em 6, 12, 24 e 36 meses.	
--	--	--	--	--	--	--	--

RSMA: Revisão sistemática com meta-análise; IMRT: Intensity modulated radiation therapy (Radioterapia de intensidade modulada); 3DCRT: Three-dimensional conformal radiation therapy (Radioterapia conformada tridimensional); GI: gastrointestinal; GU: geniturinária

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
<p>O PROPONENTE incluiu na sua análise duas revisões sistemáticas, sendo uma delas em resumo de congresso (Ohri, 2012), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.</p> <p>Os pareceristas apenas incluíram em sua análise os delineamentos considerados como topo da evidência clínica, que são as evidências oriundas de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. Foram incluídas duas revisões sistemáticas: Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023, e três ensaios clínicos randomizados.</p> <p>O estudo de Michalski (2013) e Bruner (2015) realizaram análises decorrentes do protocolo 0126 do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) - ensaio clínico randomizado de fase III que incluiu pacientes com câncer de próstata em estágio inicial e com risco intermediário, o objetivo inicial do estudo foi avaliar a dose convencional (70,2 Gy) e a escalonada (79,2 Gy) de 3DCRT na melhoria da sobrevida global. Em setembro de 2003 o ensaio foi alterado para permitir a utilização da IMRT sendo adicionada como variável de estratificação. A avaliação da dose convencional e escalonada foi realizada para as duas modalidades de tratamento.</p>

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados nas tabelas de característica de estudos incluídos e descritos ao longo do corpo do texto (20231000155_PTC_Revisão Sistemática da página 29 a 52).

Quadro 12. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	Toxicidade aguda (GI/ GU/ retal)	Toxicidade tardia (GI/GU/retal)	Sobrevida Global	x

	Grau 2-4	Grau 2-4 (1 ano, 3 anos, 5-10 anos)		
Yu, 2016	<p><u>Toxicidade aguda GI:</u></p> <p>Nº de participantes: 4142</p> <p>Nº de estudos: 12</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,59 (0,44-0,78)</p> <p>Valor-p: 0,000</p> <p>I²=84%</p> <p><u>Toxicidade aguda GU:</u></p> <p>Nº de participantes: 4603</p> <p>Nº de estudos: 14</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,08 (1,00- 1,17)</p> <p>Valor-p: 0,026</p> <p>I²=47,2%</p> <p><u>Toxicidade aguda retal:</u></p> <p>Nº de participantes: 2188</p>	<p><u>Toxicidade tardia GI:</u></p> <p><u>1 ano</u></p> <p>Nº de participantes: 1634</p> <p>Nº de estudos: 4</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,38 (0,15-0,97)</p> <p>Valor-p: 0,002</p> <p>I²=80,2%</p> <p><u>3 anos</u></p> <p>Nº de participantes: 2243</p> <p>Nº de estudos: 7</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,68 (0,45- 1,05)</p> <p>Valor-p: 0,005</p> <p>I²=67,8%</p> <p><u>5-10 anos</u></p> <p>Nº de participantes: 4900</p> <p>Nº de estudos: 8</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,59 (0,30-1,16)</p> <p>Valor-p: 0,000</p> <p>I²=94,8%</p> <p><u>Total</u></p> <p>Nº de participantes: 6519</p>	<p>Nº de participantes: 924</p> <p>Nº de estudos: 3</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,07 (0,96-1,19)</p> <p>Valor-p: 0,009</p> <p>I²=79%</p>	x

	<p>Nº de estudos: 4</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,03 (0,45-2,36)</p> <p>Valor-p: 0,005</p> <p>I²=76,8%</p>	<p>Nº de estudos: 13</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,55 (0,37- 0,82)</p> <p>Valor-p: 0,000</p> <p>I²= 90.2%</p> <p><u>Toxicidade tardia GU:</u></p> <p><u>1 ano</u></p> <p>Nº de participantes: 1341</p> <p>Nº de estudos: 3</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,83 (0,64- 1,06)</p> <p>Valor-p: 0,415</p> <p>I²=0,00%</p> <p><u>3 anos</u></p> <p>Nº de participantes: 1815</p> <p>Nº de estudos: 5</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,00 (0,79-1,28)</p> <p>Valor-p: 0,905</p> <p>I²=0,00%</p> <p><u>5-10 anos</u></p> <p>Nº de participantes: 4128</p> <p>Nº de estudos: 8</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,03 (0,69-1,51)</p> <p>Valor-p: 0,000</p>		
--	---	--	--	--

		<p>$I^2 = 83,7\%$</p> <p><u>Total</u></p> <p>Nº de participantes: 5608</p> <p>Nº de estudos: 12</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 1,03 (0,82-1,30)</p> <p>Valor-p: 0,000</p> <p>$I^2 = 72,3\%$</p> <p><u>Sangramento retal tardia:</u></p> <p>Nº de participantes: 1972</p> <p>Nº de estudos: 5</p> <p>RR (95% CI) (IMRT VS 3DCRT): 0,48 (0,27-0,85)</p> <p>Valor-p: 0,05</p> <p>$I^2 = 58,1\%$</p>		
	<p><u>Toxicidade aguda GI:</u></p> <p>O IMRT apresenta menor risco de toxicidade aguda GI em comparação com 3DCRT.</p> <p>Os estudos apresentavam alta heterogeneidade.</p>	<p><u>Toxicidade tardia GI:</u></p> <p>De modo geral, o IMRT diminui o risco de toxicidade tardia GI em 45%. Porém, os estudos apresentam alta heterogeneidade ($I^2 = 90,2\%$)</p> <p>Ao analisar os subgrupos (1 ano, 3 anos e 5-10 anos) são notadas diferenças significativas na toxicidade</p>	<p>O resultado geral da metanálise não favorece nenhuma tecnologia em relação à sobrevida global.</p>	x

	<p><u>Toxicidade aguda GU:</u></p> <p>O resultado geral da metanálise não favorece nenhuma tecnologia em relação a toxicidade aguda GU</p> <p><u>Toxicidade aguda retal:</u></p> <p>Não há diferença estatística significativa entre IMRT e 3DCRT.</p>	<p>GI tardio de grau 2–4 entre IMRT e 3DCRT em 1 ano (RRR de 62% e I^2 de 80,2%). Em 3 anos e em 5–10 anos não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias.</p> <p><u>Toxicidade tardia GU:</u></p> <p>De modo geral, o IMRT não apresenta diferença estatisticamente significativa quando comparado ao 3DCRT.</p> <p>Ao analisar os subgrupos (1 ano, 3 anos e 5-10 anos) também não foi encontrada diferença estatística entre as intervenções.</p> <p><u>Sangramento retal tardia:</u></p> <p>De modo geral, o IMRT reduziu o sangramento em 52%.</p>		
	Toxicidade aguda GI	Toxicidade aguda GU	Toxicidade tardia GI	Toxicidade tardia GU
Guo, 2023	<p>Nº de participantes: 3.633</p> <p>Nº de estudos: 10</p> <p>$I^2=85,9\%$</p>	<p>Nº de participantes: 3.915</p> <p>Nº de estudos: 12</p> <p>$I^2=41,4\%$</p> <p>$p=0,065$</p>	<p>Nº de participantes: 3.617</p> <p>Nº de estudos: 8</p> <p>$I^2=94,2\%$</p>	<p>Nº de participantes: 4.413</p> <p>Nº de estudos: 9</p> <p>$I^2=81,1\%$</p>

	<p>p= 0,000</p> <p>RR (95% IC) - 0,62 (0,45-0,84)</p>	<p>RR (95% IC) - 1,10 (1,02-1,19)</p>	<p>p= 0,000</p> <p>RR (95% IC) - 0,62 (0,36-1,09)</p>	<p>p= 0,000</p> <p>RR (95% IC) - 1,08 (0,77-1,51)</p>
	<p>O IMRT apresenta menor risco de toxicidade aguda GI em comparação com o 3DCRT. Redução de risco em 38% no resultado geral da meta-análise.</p> <p>Os estudos apresentavam alta heterogeneidade.</p>	<p>O IMRT apresentou um sutil aumento no risco (10% [2-19%]) de toxicidade GU quando comparado ao 3D-CRT no resultado geral da meta-análise.</p>	<p>Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias.</p> <p>Os estudos apresentavam alta heterogeneidade.</p>	<p>Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias.</p> <p>Os estudos apresentavam alta heterogeneidade.</p>
Michalski, 2013	Toxicidade aguda GI/GU	Toxicidade tardia GI/GU	x	x
	<p>3DCRT = taxa 15,1%</p> <p>IMRT = taxa 9,7%</p>	<p>3DCRT = incidência cumulativa 22%</p> <p>IMRT = incidência cumulativa 15,1%</p>	x	x
	<p>Os pacientes tratados com 3DCRT apresentam maior taxa de toxicidade aguda GI/GU quando comparados ao IMRT.</p>	<p>A IMRT foi associada a menor incidência cumulativa de toxicidade tardia GI/GU.</p>	x	x

	FACE	IIEF (subescala função erétil)	IIEF (subescala satisfação sexual geral)	X
Bruner, 2015	<u>Baseline</u>	<u>Baseline</u>	<u>Baseline</u>	x
	3DCRT n = 390	3DCRT n = 377	3DCRT n = 377	
	IMRT n = 205	IMRT n = 200	IMRT n = 200	
	3DCRT mediana = 2	3DCRT mediana = 14	3DCRT mediana = 8	
	IMRT mediana = 2	IMRT mediana = 11,5	IMRT mediana = 7,5	
	3DCRT Intervalo = (0;25)	3DCRT Intervalo = (1;30)	3DCRT Intervalo = (0;10)	
	IMRT intervalo = (0;24)	IMRT intervalo = (0;30)	IMRT intervalo = (0;10)	
		<u>6 meses:</u>	<u>6 meses:</u>	
	<u>3 meses:</u>	3DCRT n= 236	3DCRT n = 236	
	3DCRT n = 224	IMRT n = 115	IMRT n = 115	
	IMRT n = 91	3DCRT mediana = 0	3DCRT mediana = 0	
	3DCRT mediana = 1	IMRT mediana = 0	IMRT mediana = 0	
	IMRT mediana = 0	3DCRT Intervalo = (-26;23)	3DCRT Intervalo = (-10;7)	
	3DCRT Intervalo = (-9;25)	IMRT intervalo = (-26;21)	IMRT intervalo = (-8;10)	
	IMRT intervalo = (-9;24)	<u>12 meses:</u>	<u>12 meses:</u>	
	<u>6 meses:</u>	3DCRT n = 255	3DCRT n = 255	
	3DCRT n = 272	IMRT n = 144	IMRT n = 144	
	IMRT n = 134	3DCRT mediana = -1	3DCRT mediana = -1	
	3DCRT mediana = 0	IMRT mediana = -1	IMRT mediana = 0	
		3DCRT Intervalo = (-28;28)	3DCRT Intervalo = (-8;7)	
		IMRT intervalo = (-29,25)	IMRT intervalo = (-8;8)	

<p>IMRT mediana = 0</p> <p>3DCRT Intervalo = (-19;40)</p> <p>IMRT intervalo = (-17;44)</p> <p><u>12 meses:</u></p> <p>3DCRT n = 301</p> <p>IMRT n = 158</p> <p>3DCRT mediana = 0</p> <p>IMRT mediana = 0</p> <p>3DCRT Intervalo = (-19;29)</p> <p>IMRT intervalo = (-19;31)</p> <p><u>24 meses:</u></p> <p>3DCRT n = 283</p> <p>IMRT n = 147</p> <p>3DCRT mediana = 0</p> <p>IMRT mediana = 0</p> <p>3DCRT Intervalo = (-18;105)</p> <p>IMRT intervalo = (-14;25)</p>	<p><u>24 meses:</u></p> <p>3DCRT n = 263</p> <p>IMRT n = 130</p> <p>3DCRT mediana = -2</p> <p>IMRT mediana = -1</p> <p>3DCRT Intervalo = (-29;23)</p> <p>IMRT intervalo = (-29;23)</p>	<p><u>24 meses:</u></p> <p>3DCRT n = 263</p> <p>IMRT n = 130</p> <p>3DCRT mediana = -1</p> <p>IMRT mediana = 0</p> <p>3DCRT Intervalo = (-10;7)</p> <p>IMRT intervalo = (-10;10)</p>	
Não houve diferenças estatisticamente	Não houve diferenças estatisticamente significativa, utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon, em nenhum dos momentos comparando 3DCRT e IMRT	x	

	significativa, utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon, entre 3DCRT e IMRT para a pontuação FACE total, ou para as pontuações das subescalas urinária (CUF) ou intestinal (CBF) em qualquer um dos momentos para a análise de casos completos ou ausentes.	para a pontuação total do IIEF ou qualquer uma das cinco subescalas em dados completos ou imputados		
	Toxicidade aguda GI/GU (3 meses)	Toxicidade tardia GI/GU (6 meses)	Qualidade de vida (Escala de sintomas/ problemas urinários)	Qualidade de vida (Escala de sintomas/função intestinal)
Viani, 2016 (NCT 02257827)	<p>Taxa de toxicidade aguda GI</p> <p>3DCRT = 24%</p> <p>IMRT = 7%</p> <p>p=0,001</p> <p>Incidência acumulada GI/GU:</p> <p>3DCRT = 28%</p>	<p><u>Toxicidade GI</u></p> <p>Grau 0</p> <p>3DCRT = 62,3%</p> <p>IMRT = 73,7%</p> <p>Grau 1</p> <p>3DCRT = 16%</p> <p>IMRT = 19,9%</p> <p>Grau ≥2</p> <p>3DCRT = 21,7%</p> <p>IMRT = 6,4%</p>	<p><u>Baseline</u></p> <p><u>(Média ± SD)</u></p> <p>3DCRT n= 95</p> <p>(11 ± 11)</p> <p>IMRT n= 94</p> <p>(12 ± 13)</p> <p>p= 0,754</p> <p><u>6 meses:</u></p> <p><u>(Média ± SD)</u></p>	<p><u>Baseline</u></p> <p><u>(Média± SD)</u></p> <p>3DCRT n= 95</p> <p>(4 ± 9)</p> <p>IMRT n= 94</p> <p>(5 ± 10)</p> <p>p= 0,643</p> <p><u>6 meses:</u></p> <p><u>(Média± SD)</u></p>

	IMRT = 11%	p=0,005	3DCRT n= 93 (22 ± 18)	3DCRT n= 93 (9 ± 17)
		<u>Toxicidade GU</u>	IMRT n= 96	IMRT n= 96
	Grau 0		(12 ± 13)	(4 ± 10)
	3DCRT = 60%		p= 0,0001	p= 0,04
	IMRT = 81%			
	Grau 1		<u>12 meses:</u>	<u>12 meses:</u>
	3DCRT = 27,7%		<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>
	IMRT = 15,3%		3DCRT n= 91	3DCRT n= 91
	Grau ≥2		(22 ± 21)	(9 ± 17)
	3DCRT = 12,3%		IMRT n= 90	IMRT n= 90
	IMRT = 3,7%		(12 ± 14)	(4 ± 10)
	p=0,002		p= 0,0001	p= 0,02
			<u>24 meses:</u>	<u>24 meses:</u>
			<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>
			3DCRT n= 85	3DCRT n= 85
			(27 ± 22)	(17 ± 24)
			IMRT n= 80	IMRT n= 80
			(15 ± 13)	(10 ± 18)
			p= 0,0001	p= 0,035
			<u>36 meses:</u>	<u>36 meses:</u>
			<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>
			3DCRT n= 86	3DCRT n= 86
			(14 ± 15)	(4 ± 10)
			IMRT n= 89	IMRT n= 89

			(12 ± 12) p= 0,285	(6 ± 12) p= 0,314
O IMRT apresentou menor taxa de toxicidade aguda GI e incidência acumulada de toxicidade GI/GU	<u>Toxicidade GI</u> A toxicidade grau 0 e grau 1 foi maior no grupo IMRT e a toxicidade grau ≥2 foi maior no grupo 3DCRT. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos. <u>Toxicidade GU</u> A toxicidade grau 0 foi maior no grupo IMRT. As toxicidades graus 1 e ≥2 foram maiores no grupo 3DCRT. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos.	A característica da população na linha de base não apresentou significância estatística em relação aos escores de sintomas urinários. Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas urinários, a variabilidade (DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT. Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.	A característica da população na linha de base não apresentou significância estatística em relação aos escores de sintomas intestinais. Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas/função intestinal, a variabilidade (DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT. Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.	
Qualidade de vida (Escala de sintomas relacionados ao tratamento)	Qualidade de vida (Escala de função sexual)	Qualidade de vida (Escala de atividade sexual)	x	

	<u>Baseline</u>	<u>Baseline</u>	<u>Baseline</u>	x
	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	
	3DCRT n= 95	3DCRT n= 95	3DCRT n= 95	
	(6 ± 8)	(25 ± 23)	(67 ± 33)	
	IMRT n= 94	IMRT n= 94	IMRT n= 94	
	(8 ± 9)	(24 ± 21)	(64 ± 39)	
	p= 0,09	p= 0,654	p= 0,641	
	<u>6 meses:</u>	<u>6 meses:</u>	<u>6 meses:</u>	
	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	
	3DCRT n= 93	3DCRT n= 93	3DCRT n= 93	
	(11 ± 13)	(26 ± 22)	(55 ± 32)	
	IMRT n= 96	IMRT n= 96	IMRT n= 96	
	(9 ± 9)	(25 ± 20)	(52 ± 37)	
	p= 0,048	p= 0,648	p= 0,567	
	<u>12 meses:</u>	<u>12 meses:</u>	<u>12 meses:</u>	
	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	
	3DCRT n= 91	3DCRT n= 91	3DCRT n= 91	
	(12 ± 13)	(30 ± 22)	(56 ± 33)	
	IMRT n= 90	IMRT n= 90	IMRT n= 90	
	(9 ± 9)	(27 ± 22)	(53 ± 35)	
	p= 0,048	p= 0,414	p= 0,554	
	<u>24 meses:</u>	<u>24 meses:</u>	<u>24 meses:</u>	
	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	<u>(Média± SD)</u>	
	3DCRT n= 85	3DCRT n= 85	3DCRT n= 85	

	<p>(20 ± 23)</p> <p>IMRT n= 80</p> <p>(10 ± 13)</p> <p>p= 0,001</p> <p><u>36 meses:</u></p> <p><u>(Média± SD)</u></p> <p>3DCRT n= 86</p> <p>(6 ± 8)</p> <p>IMRT n= 89</p> <p>(8 ± 8)</p> <p>p= 0,256</p>	<p>(29 ± 21)</p> <p>IMRT n= 80</p> <p>(25 ± 19)</p> <p>p= 0,289</p> <p><u>36 meses:</u></p> <p><u>(Média± SD)</u></p> <p>3DCRT n= 86</p> <p>(25 ± 24)</p> <p>IMRT n= 89</p> <p>(23 ± 19)</p> <p>p= 0,434</p>	<p>(60 ± 29)</p> <p>IMRT n= 80</p> <p>(57 ± 37)</p> <p>p= 0,612</p> <p><u>36 meses:</u></p> <p><u>(Média± SD)</u></p> <p>3DCRT n= 86</p> <p>(64 ± 32)</p> <p>IMRT n= 89</p> <p>(64 ± 36)</p> <p>p= 0,899</p>	
	<p>A característica da população na linha de base não apresentou significância estatística em relação aos escores de sintomas relacionados ao tratamento.</p> <p>Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas relacionados ao tratamento, a variabilidade (DP)</p>	<p>Em todas as avaliações desde a linha base até a avaliação em 36 meses os resultados entre o IMRT e o 3DCRT foram semelhantes e não foram estatisticamente significativos.</p>	<p>Em todas as avaliações desde a linha base até a avaliação em 36 meses os resultados entre o IMRT e o 3DCRT foram semelhantes e não foram estatisticamente significativos.</p>	x

da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT.			
Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.			

GI: Gastrointestinal; GU: geniturinário; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; OR: Odds Ratio; RR Risco Relativo.

Figura 3. Meta-análise de toxicidade aguda GI/GU- Estudo Yu, 2016.

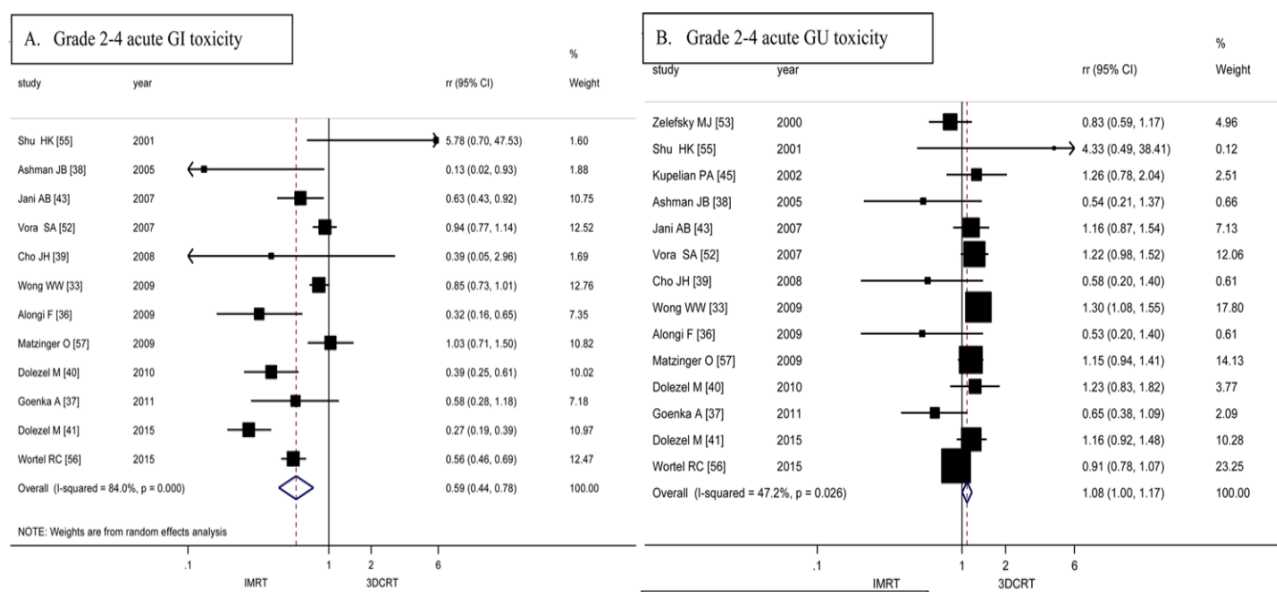


Figura 4. Meta-análise toxicidade aguda GI - Estudo Guo, 2023.

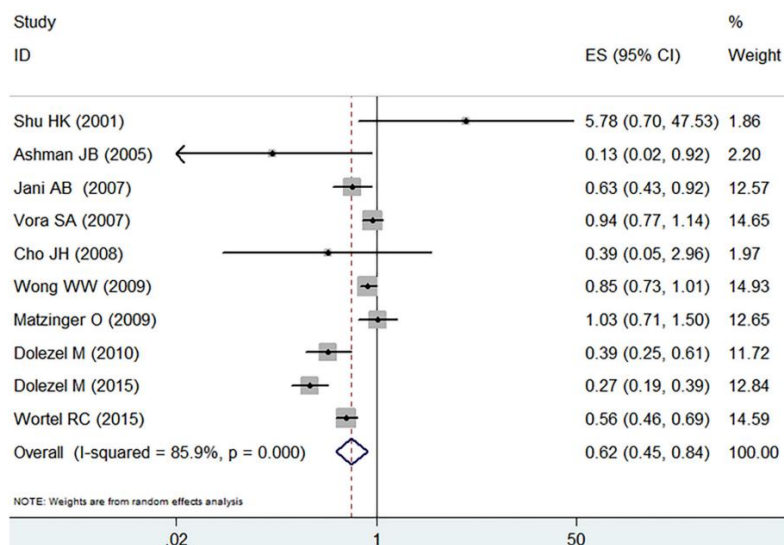


Figura 5. Meta-análise toxicidade aguda GU - Estudo Guo, 2023.

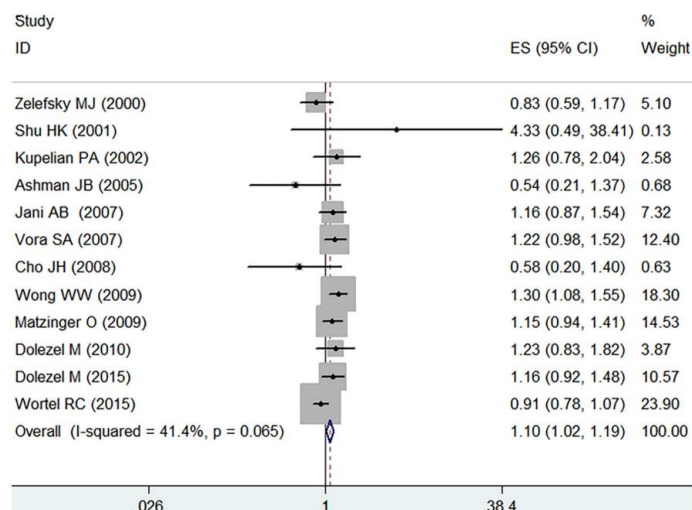


Figura 6. Meta-análise toxicidade aguda retal e toxicidade tardia GI- Estudo Yu, 2016.

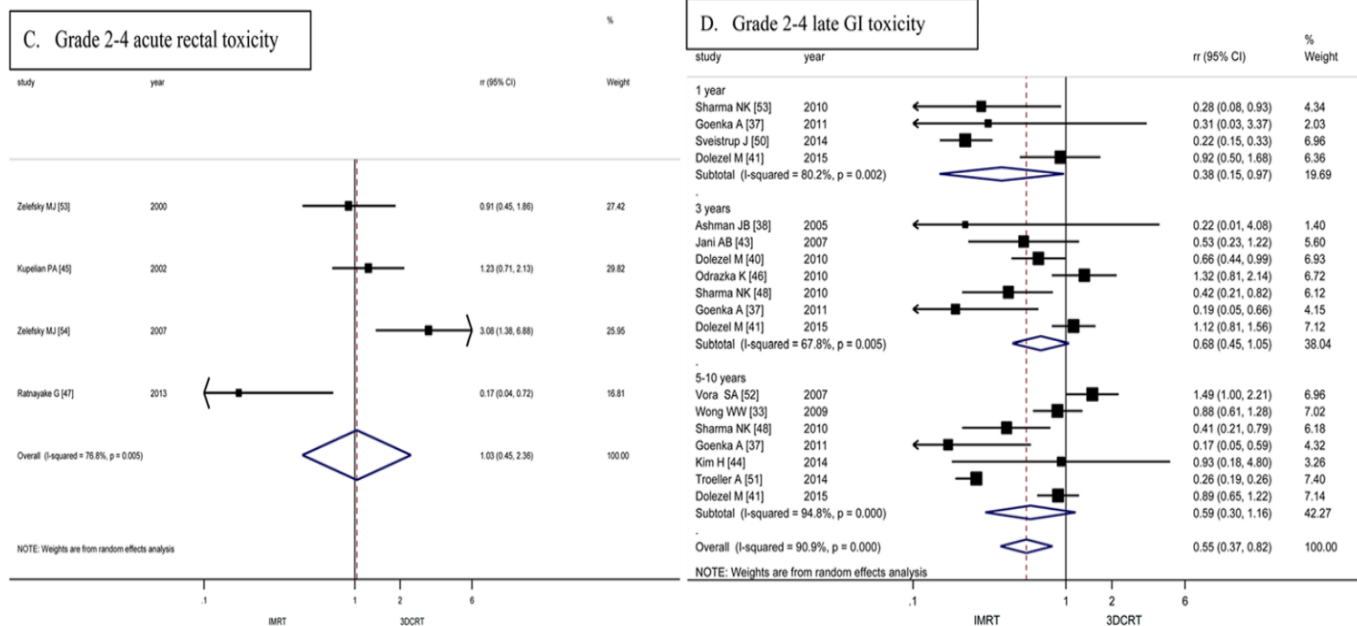


Figura 7. Meta-análise toxicidade tardia GI- Estudo Guo, 2023.

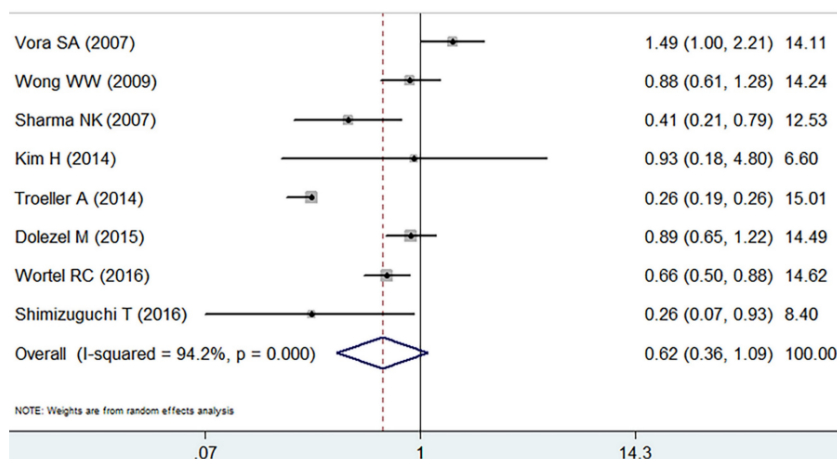


Figura 8. Meta-análise toxicidade tardia GU e sangramento retal tardia- Estudo Yu, 2016.

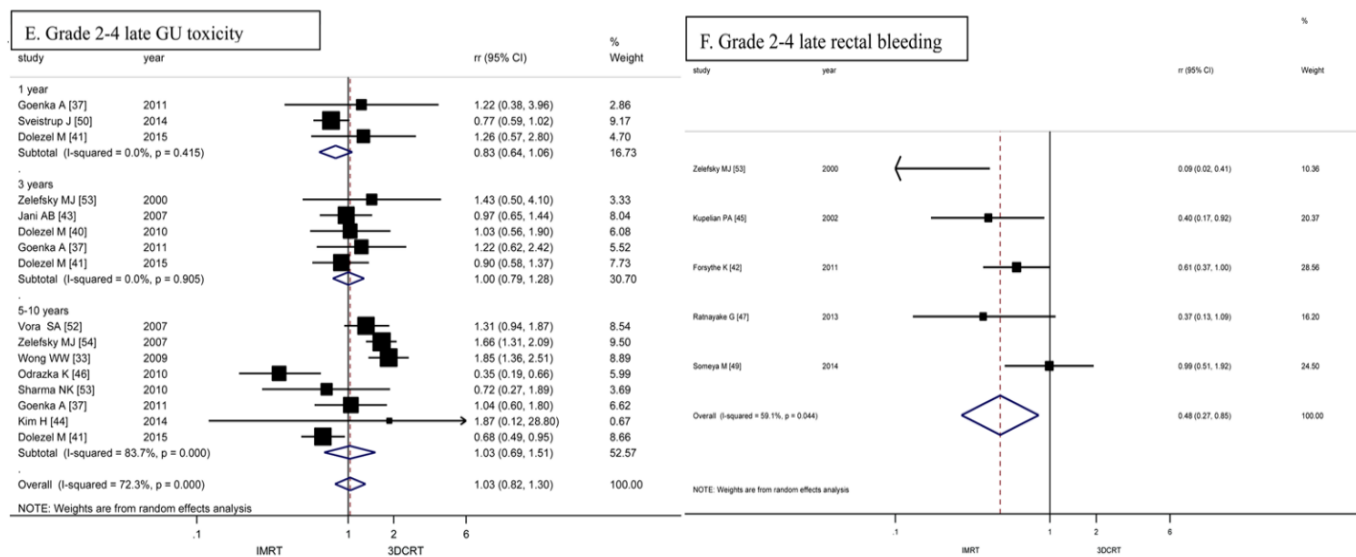


Figura 9. Meta-análise toxicidade tardia GU- Estudo Guo, 2023.

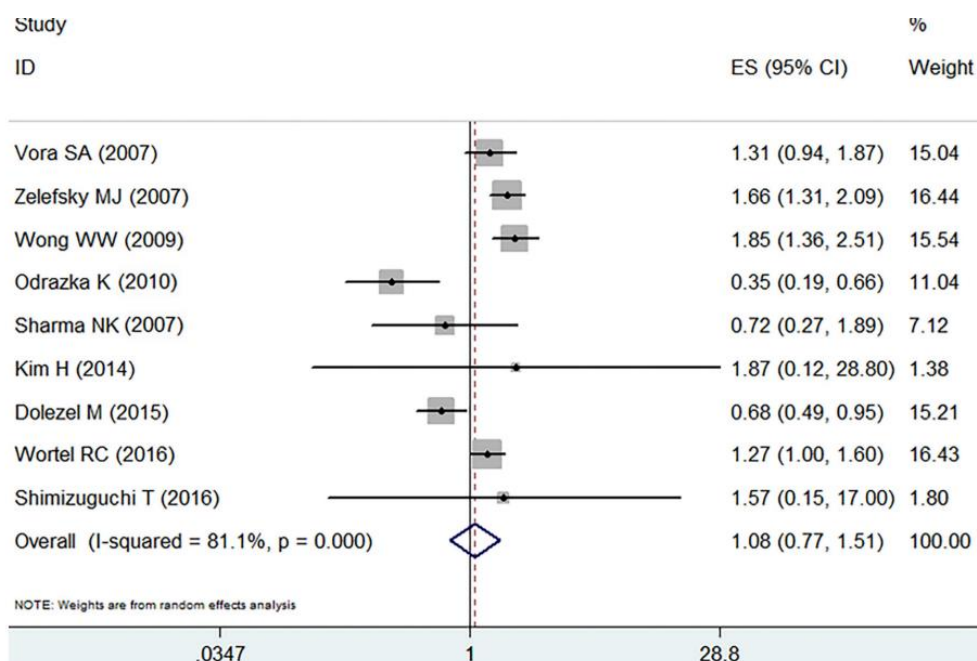


Figura 10. Meta-análise sobrevida global - Estudo Yu, 2016.

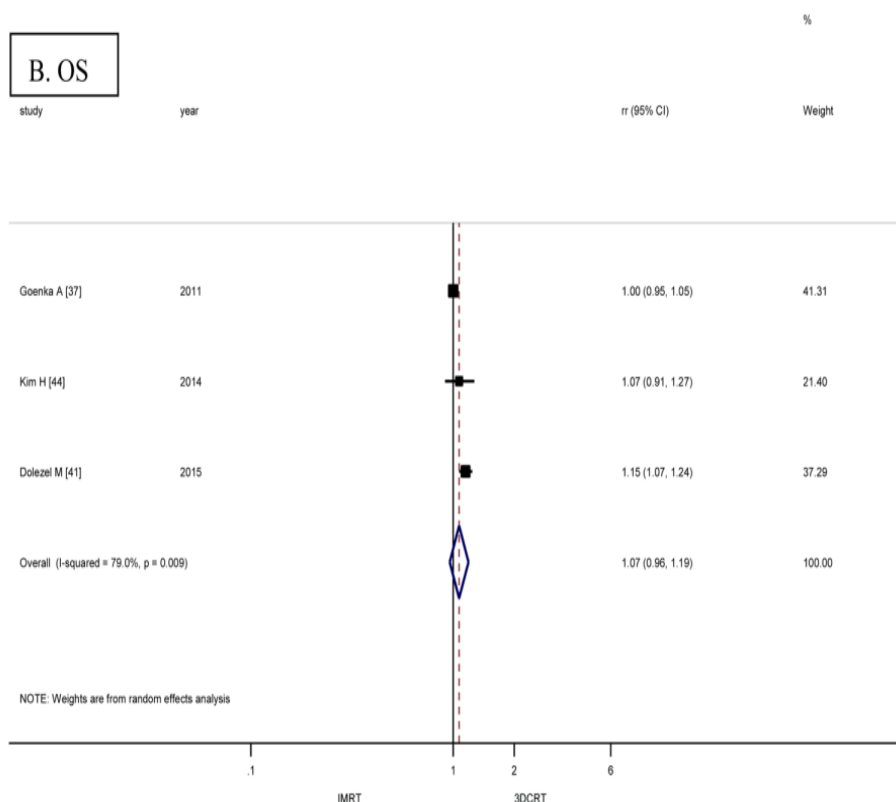


Figura 11. Meta-análise análise de subgrupo toxicidade aguda GI/GU e toxicidade tardia GI/GU-
Estudo Guo, 2023.

Table 2. Subgroup analysis of Acute GI

Items		No. of studies	RR	95% CI	P value
Sample size	≤100	3	0.64	0.07-5.74	0.692
	>100	7	0.62	0.46-0.84	0.002
Study design	Retrospective study	5	0.87	0.66-1.15	0.333
	Prospective	3	0.40	0.24-0.67	0.001
	RCT	2	0.74	0.41-1.35	0.330
Median follow-up(m)	<60	6	0.61	0.38-0.96	0.035
	≥60	2	0.48	0.16-1.49	0.206
	NR	2	0.81	0.50-1.31	0.382
PTV scope	Prostatic bed and seminal vesicles	6	0.65	0.45-0.93	0.017
	Prostatic bed, pelvic nodes and seminal vesicles	2	0.34	0.17-0.69	0.003
	Prostatic bed	1	0.39	0.05-3.00	0.366

RCT: Randomized clinical trials; NR: Not reported; PTV: Planning target volume; RR: Risk ratio

Table 4. Subgroup analysis of Late GI

Items		No. of studies	RR	95% CI	P value
Sample size	≤100	2	0.44	0.13-1.52	0.195
	>100	6	0.66	0.36-1.22	0.186
Study design	Retrospective study	5	0.74	0.42-1.32	0.310
	Prospective	2	0.48	0.14-1.59	0.229
	RCT	1	0.66	0.50-0.88	0.004
Median follow-up(m)	<60	5	0.51	0.24-1.08	0.078
	≥60	3	0.89	0.70-1.12	0.321
PTV scope	Prostatic bed and seminal vesicles	6	0.64	0.34-1.23	0.181
	Prostatic bed, pelvic nodes and seminal vesicles	2	0.46	0.25-0.85	0.013

RCT: Randomized clinical trials; PTV: Planning target volume; RR: Risk ratio

Table 3. Subgroup analysis of Acute GU

Items		No. of studies	RR	95% CI	P value
Sample size	≤100	5	0.93	0.73-1.19	0.568
	>100	7	1.12	1.03-1.22	0.006
Study design	Retrospective study	7	1.17	1.04-1.33	0.011
	Prospective	3	1.17	0.99-1.38	0.06
	RCT	2	0.99	0.88-1.13	0.927
Median follow-up(m)	<60	8	1.00	0.90-1.12	0.976
	≥60	2	1.25	1.08-1.44	0.003
	NR	2	1.15	0.98-1.36	0.091
PTV scope	Prostatic bed and seminal vesicles	7	1.09	1.00-1.19	0.047
	Prostatic bed, pelvic nodes and seminal vesicles	3	1.15	0.86-1.53	0.352
	Prostatic bed	1	0.58	0.22-1.53	0.273

RCT: Randomized clinical trials; NR: Not reported; PTV: Planning target volume; RR: Risk ratio

Table 5. Subgroup analysis of Late GU

Items		No. of studies	RR	95% CI	P value
Sample size	≤100	2	1.69	0.28-10.14	0.565
	>100	7	1.06	0.75-1.50	0.737
Study design	Retrospective study	7	1.14	0.75-1.75	0.531
	Prospective	1	0.68	0.49-0.95	0.022
	RCT	1	1.27	1.00-1.61	0.046
Median follow-up(m)	<60	5	0.90	0.55-1.47	0.670
	≥60	4	1.30	0.76-2.25	0.340
PTV scope	Prostatic bed and seminal vesicles	6	1.10	0.77-1.58	0.585
	Prostatic bed, pelvic nodes and seminal vesicles	2	0.80	0.32-2.00	0.636

RCT: Randomized clinical trials; PTV: Planning target volume; RR: Risk ratio

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE não apresentou uma tabela específica de resultados, e sim uma tabela que juntou resultados e características de estudos incluídos.

Devido a diversas interpretações relacionadas ao limiar de relevância clínica, considerou-se os intervalos de relevância clínica mencionados pelo GRADE: $RR \geq 1,25$ ou $\leq 0,75$, como aumento ou redução do risco em pelo menos 25% para que seja considerado clinicamente significativo.

Estudos incluídos pelos pareceristas:

(a) Revisões sistemáticas Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023

Toxicidade aguda GI: Ambas as revisões apontam para a mesma direção de efeito em seus achados, favorecendo o IMRT. O estudo de Yu et al., 2016: A IMRT leva a uma redução do risco relativo (RRR) para toxicidade aguda GI em 41% (IC 56%-22%), apresentando alta heterogeneidade entre os estudos (84%). O estudo Guo et al., 2023: A IMRT leva a uma

redução de risco de 38% (IC 55%-16%), apresentando alta heterogeneidade entre os estudos (85,9%)

Toxicidade aguda GU: No estudo de Yu et al., 2016 (RR 1,08 [IC 95% 1,00- 1,17]) - aumento de risco de 8% que varia de 0 - 17% (não há diferença estatisticamente significativa entre as tecnologias avaliadas) não sendo clinicamente relevante. No estudo Guo et al., 2023 (RR 1,10 [IC95% 1,02-1,19]) - aumento de risco de 10% que varia de 2% a 19%, não sendo clinicamente relevante. Observa-se heterogeneidade moderada nos resultados dos estudos em ambas as meta-análises.

Toxicidade retal aguda: Apenas a revisão sistemática de Yu et al., 2016, avalia esse desfecho. O resultado geral da meta-análise (diamante) cruza a linha do efeito nulo. O intervalo de confiança do resultado geral é amplo (RR 1,03 [IC95% 0,45-2,36]), demonstrando que o IMRT pode apresentar desde uma diminuição do risco em 55% a um aumento no risco de 136%. Desta forma o estudo apresenta imprecisão nos seus achados, pois pode apresentar tanto um efeito benéfico clinicamente significativo (RRR=55%) quanto um efeito danoso (136%). Apresenta heterogeneidade considerável entre os estudos.

Toxicidade tardia GI: Há divergência entre os resultados das meta-análises. No estudo de Yu et al., 2016, o resultado geral da meta-análise (diamante) é favorável ao IMRT, demonstrando uma redução do risco relativo (RR) de 45%, sendo considerado clinicamente relevante. Apresenta considerável heterogeneidade entre os estudos analisados (I^2 : 90,9%). Ao se avaliar os subgrupos (1 ano, 3 anos e 5-10 anos) há variabilidade nos resultados.

Em um ano o resultado da metanálise demonstra ser favorável ao IMRT (RR=0,38; IC95% 0,15-0,97), apresenta uma redução no risco relativo de toxicidade tardia GI em 62%, sendo clinicamente relevante, e o intervalo de confiança demonstra que esses efeitos podem variar em 3% a 85% de redução. Os estudos apresentam heterogeneidade considerável (80,2%), e aqueles de maior peso para a análise demonstram efeitos em direções opostas, favorecendo ao IMRT ou a 3DCRT.

Em 3 anos o resultado da meta-análise demonstra ser favorável ao IMRT (RR=0,68; IC95% 0,45-1,05), apresentando uma RRR de 32% (clinicamente relevante), que pode variar em 55% de redução a 5% de aumento no risco, demonstrando imprecisão nos achados. Devido a amplitude do IC os resultados apresentam imprecisão e não significância estatística por cruzar a linha do efeito nulo. Apresenta heterogeneidade substancial entre os estudos (67,8%).

Em 5-10 anos o resultado da meta-análise (RR=0,59; IC95% 0,30-1,16) demonstra ser favorável ao IMRT com RRR em 41%, sendo clinicamente relevante, o que varia de 70% na redução do risco a um aumento em 16% no risco. Desta forma, os achados devem ser interpretados com cautela, devido a amplitude do IC os resultados apresentam imprecisão e não significância estatística por cruzar a linha do efeito nulo. Apresenta heterogeneidade considerável entre os estudos(94,8%).

No estudo de Guo et al., 2023: demonstra ser favorável ao IMRT (RR=0,62; IC95% 0,36-1,09), com RRR em 38%, sendo clinicamente relevante, variando de 64% na redução do risco a um aumento no risco de 9%. Desta forma, os achados devem ser interpretados com cautela, devido a amplitude do IC os resultados apresentam imprecisão e não significância estatística por cruzar a linha do efeito nulo. Apresenta heterogeneidade considerável (94,2%).

Toxicidade tardia GU: As revisões sistemáticas apresentam o mesmo resultado geral da metanálise demonstrando que as tecnologias não apresentam diferença estatisticamente significativa.

No estudo de Yu et al., 2016: no resultado geral (RR= 1,03; IC95% 0,82-1,30) e nos resultados de subgrupos (1 ano [RR= 0,83; IC95% 0,64-1,06] , 3 anos [RR= 1,00; IC95% 0,79-1,28] e 5-10 anos [RR= 1,03; IC95% 0,69-1,51]) o diamante cruza a linha do efeito nulo, não favorecendo a nenhuma tecnologia.

No estudo de Guo et al., 2023: o resultado geral (RR 1,08; IC95% 0,77-1,51) cruza a linha do efeito nulo, variando em uma redução de 23% na toxicidade (não relevante clinicamente) a um aumento na toxicidade em 51%. Os resultados são imprecisos devido a variabilidade do IC. Apresentam heterogeneidade considerável entre os estudos (81,1%).

Sangramento retal tardio: Apenas a revisão sistemática de Yu et al., 2016, avalia esse desfecho. O resultado da metanálise (RR= 0,48; IC95% 0,27-0,85) é favorável ao IMRT na redução de sangramentos retais em 52% (cl clinicamente relevante), variando de 15 a 73%.

Sobrevida Global: Apenas a revisão sistemática Yu et al., 2016, avalia esse desfecho. O resultado da metanálise (RR=1,07; IC95% 0,96-1,19) não apresenta diferença estatisticamente significativa, pois o diamante cruza a linha do efeito nulo, não favorecendo nenhuma tecnologia.

(b) Relatos preliminares ECR - Michalski et al., 2013

Desfecho: Toxicidade aguda GI/GU: Os pacientes tratados com IMRT apresentaram menor taxa de toxicidade aguda GI/GU. O estudo apontou que não há diferença estatisticamente significativa entre os desfechos GI e GU e nem entre os graus 2+ ou 3+.

Desfecho: Toxicidade tardia GI/GU: Os pacientes tratados com IMRT apresentaram menor incidência cumulativa de toxicidade tardia GI/GU em 3 anos. O estudo apontou que não há diferença estatisticamente significativa entre os desfechos GI e GU e nem entre os graus 2+ ou 3+. Em relação a toxicidade grau 3+ a IMRT reduziu a incidência cumulativa em 5,1% quando comparado ao 3DCRT (2,6%).

(c) Relatos preliminares ECR - Bruner et al., 2015

Desfecho: FACE: O FACE (*Functional Alterations due to Changes in Elimination*) é um questionário de autoavaliação que apresenta uma escala de avaliação com 15 itens de até 5 pontos cada. Apresenta duas subescalas: alterações de função urinária (CUF) e alterações do intestino (CBF). Porém, não mapeiam sangramento retal em nenhuma das escalas. As pontuações podem variar de 0 a 60 para a escala total, com pontuações mais baixas representando melhor função/menos intrusão de sintomas. O estudo não apontou diferença estatisticamente significativa, utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon, entre IMRT e 3DCRT para o desfecho FACE nos períodos de 3, 6, 12 e 24 meses.

Desfecho: IIEF: O IIEF (*International Index of Erectile Function*) é um questionário de autoavaliação que apresenta 15 itens com 5 escalas (função erétil, função orgástica, desejo sexual, satisfação sexual e satisfação geral). As pontuações podem variar de 5 a 75 para a escala total, com uma pontuação mais alta representando melhor função erétil. O estudo não apontou diferença estatisticamente significativa, utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon, entre IMRT e 3DCRT para as subescalas função erétil e satisfação sexual geral do questionário IIEF nos períodos de 3, 6, 12 e 24 meses.

(d) ECR (02257827) - Viani et al., 2016

Toxicidade aguda GI/GU: Os pacientes tratados com 3DCRT apresentaram maior taxa de toxicidade aguda GI/GU quando comparada com o IMRT. Os resultados apresentaram significância estatística. Os achados de Viani foram semelhantes aos achados de Michalski

para GI/GU e semelhantes às revisões sistemáticas Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023 para o desfecho GI.

Toxicidade tardia GI: A toxicidade tardia GI grau 0 e grau 1 foi maior no grupo IMRT e a toxicidade grau ≥ 2 foi maior no grupo 3DCRT. Os achados de Viani foram semelhantes aos encontrados na revisão sistemática Yu et al., 2016 e no estudo de Michalski et al., 2013, mas foi diferente do encontrado por Guo et al., 2023.

Toxicidade tardia GU: A toxicidade tardia GU grau 0 foi maior no grupo IMRT. As toxicidades graus 1 e ≥ 2 foram maiores no grupo 3DCRT. Os achados de Viani foram semelhantes aos encontrados no estudo de Michalski et al., 2013, mas foi diferente do encontrado nas revisões sistemáticas de Yu et al., 2016 e Guo et al., 2023.

Escala sintomas/problemas urinários: Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas urinários, a variabilidade (DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT. Desta forma, os resultados em relação ao relato de menores sintomas ou problemas urinários dos pacientes devem ser interpretados com cautela. Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.

Escala sintomas/função intestinal: Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas/função intestinal, a variabilidade (DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT. Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.

Escala sintomas relacionados ao tratamento: Apesar da menor pontuação em 6, 12 e 24 meses para o IMRT na escala de sintomas relacionados ao tratamento, a variabilidade (DP) da diferença de médias aponta para uma possível sobreposição das médias dos grupos IMRT e 3DCRT. Em 36 meses de tratamento os escores são semelhantes no grupo IMRT e 3DCRT, não apresentando significância estatística.

Escala função sexual: Em todas as avaliações desde a linha base até a avaliação em 36 meses os resultados entre o IMRT e o 3DCRT foram semelhantes e não foram estatisticamente significativos.

Escala atividade sexual: Em todas as avaliações desde a linha base até a avaliação em 36 meses os resultados entre o IMRT e o 3DCRT foram semelhantes e não foram estatisticamente significativos.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 13. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	RoB-2, AMSTAR-II, ROBINS-I	Adequada	AMSTAR-II e RoB-2
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequada	Um revisor

Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequada	Um revisor
-------------------------------	------------------	----------	------------

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE utilizou as ferramentas adequadas para a sua análise. Os revisores envolvidos e a resolução de divergências estavam adequadas.

Os pareceristas utilizaram as ferramentas AMSTAR-II para a avaliação das revisões sistemáticas e RoB-2 para avaliação dos ensaios clínicos incluídos na análise.

Quadro 14. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 12. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Michalski, 2012 (RTOG 0126)	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade gastrointestinal aguda	!	!	+	!	+	!	D1 Randomisation process
Michalski, 2012 (RTOG 0126)	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade geniturinária aguda	!	!	+	!	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
Michalski, 2012 (RTOG 0126)	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade gastrointestinal tardia	!	!	+	!	+	!	D3 Missing outcome data
Michalski, 2012 (RTOG 0126)	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade geniturinária tardia	!	!	+	!	+	!	D4 Measurement of the outcome
Viani, 2016	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade gastrointestinal aguda	!	!	+	!	+	!	D5 Selection of the reported result
Viani, 2016	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade gastrointestinal tardia	!	!	+	!	+	!	
Viani, 2016	IMRT	Radioterapia conformada	Toxicidade geniturinária tardia	!	!	+	!	+	!	

 Low risk
 Some concerns
 High risk

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (64) IMRT: radioterapia de intensidade modulada.

Figura 13. Formulário de avaliação de revisões sistemáticas com meta-análise.

	Ohri, 2012 (35)		Yu, 2016 (44)	
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíam os componentes da PICO?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input type="checkbox"/> Intervenção <input type="checkbox"/> Grupo comparador <input type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> População <input checked="" type="checkbox"/> Intervenção <input checked="" type="checkbox"/> Grupo comparador <input checked="" type="checkbox"/> Desfecho Opcional (recomendado): <input type="checkbox"/> Tempo de seguimento
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: Os autores afirmam que eles escreveram um protocolo ou guia que incluía TODOS os seguintes? <input type="checkbox"/> Pergunta de pesquisa da revisão <input type="checkbox"/> Estratégia de busca <input type="checkbox"/> Avaliação do risco de viés Para sim? Assim como para o sim parcial, adicionalmente o protocolo deve ser registrado e deve ter especificado: <input type="checkbox"/> Uma meta-análise/plano de síntese, se apropriado, e <input type="checkbox"/> Um plano para investigar causas de heterogeneidade <input type="checkbox"/> Justificativa para qualquer alteração do protocolo
3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudos para	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:	Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>	Para Sim, a revisão deve satisfazer UM dos seguintes:

Inclusão na revisão?	<input type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados	<input type="checkbox"/> Explicação para incluir somente um ECR <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir somente ensaios clínicos não randomizados <input type="checkbox"/> ou explicação para incluir ambos ECR e ensaios clínicos não randomizados		
4- Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (todos os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisaram pelo menos 2 bases de dados (relevante para pergunta de pesquisa) <input checked="" type="checkbox"/> Forneceram palavra chave e/ou estratégia de busca <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram limitações nas publicações (ex: idioma) Para Sim, deter também (todos os seguintes)? <input checked="" type="checkbox"/> Buscaram em listas de referências/bibliografia dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> Buscaram estudos/registros de estudos incluídos/ Consultou especialistas na área <input type="checkbox"/> Onde relevante, buscaram por literatura cinzenta <input checked="" type="checkbox"/> Conduziram busca dentro de 24 meses da conclusão da revisão
5- Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos e	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> pelo menos dois revisores independentemente concordaram na seleção dos estudos elegíveis e obtiveram consenso de quais estudos incluir <input type="checkbox"/> OU dois revisores selecionaram uma

		elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor		amostra de estudos e elegíveis e obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Se sim, um dos seguintes: <input checked="" type="checkbox"/> Pelo menos dois revisores obtiveram consenso sobre qual dado extrair dos estudos incluídos <input type="checkbox"/> OU revisores extraíram dados de uma amostra de estudos elegíveis E obtiveram uma boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor
7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial: <input type="checkbox"/> Forneceram uma lista de todos os estudos potencialmente relevantes que foram lidos no formato de texto completo, mas excluídos da revisão Para Sim, deve ter também: <input checked="" type="checkbox"/> Justificaram a exclusão da revisão de cada estudo potencialmente relevante
8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes quando adequados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Sim parcial <input type="checkbox"/> Não	Para Sim parcial (TODOS os seguintes): <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram população <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram intervenções <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram comparadores <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram desfechos <input checked="" type="checkbox"/> Descreveram os desenhos de estudos

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

- ☐ Descreveram população em detalhes
- ☐ Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- ☐ Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- ☐ Descreveram o cenário do estudo
- ☐ Tempo de seguimento

Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes:

- ☒ Descreveram população em detalhes
- ☒ Descreveram intervenções em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- ☒ Descreveram comparadores em detalhes (incluindo doses onde relevante)
- ☒ Descreveram o cenário do estudo
- ☒ Tempo de seguimento

9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	ECR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)	ECR <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente ensaios clínicos não randomizados	ECR Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de: <input type="checkbox"/> Alocação não oculta, e <input type="checkbox"/> Falta de seguimento de pacientes e avaliadores quando avaliaram desfechos (desnecessário para desfechos objetivos como todas as causas de mortalidade)
	Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico	Ensaio clínico não-randomizados <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim Parcial <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Incluído somente Ensaios Clínicos randomizados	Para Sim, deve ter também TODOS os seguintes: <input type="checkbox"/> Sequência de alocação que não foi verdadeiramente randomizada, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultados relatados entre múltiplas mensurações ou análises de um desfecho específico
		Ensaio Clínico não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:		Ensaio Clínico não-randomizados Para Sim Parcial, deve ser avaliado RoB de:

	<input type="checkbox"/> De confusão, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção	<input type="checkbox"/> De confusão, e <input type="checkbox"/> De viés de seleção		
	Para Sim, deve ser avaliado também RoB: <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico	Para Sim, deve ser avaliado também RoB: <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para verificar exposição e desfechos, e <input type="checkbox"/> Seleção de resultado relatado entre várias mensurações e análises de um desfecho específico		
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Deve ter relatado as fontes de financiamento para estudos individuais incluídos na revisão. Nota: Relatando que os revisores procuraram essas informações mas não foi relatada pelos autores do estudo também qualifica.
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	ECR Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise <input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes. <input type="checkbox"/> E investigou as causas de qualquer heterogeneidade.
	Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: <input type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise	Ensaios clínicos não-randomizados Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores justificaram a combinação dos dados na meta-análise		

<input type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.	<input checked="" type="checkbox"/> E eles utilizaram uma técnica ponderada apropriada para combinar resultados do estudo, ajustando para heterogeneidade, se presentes.
<input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis	<input type="checkbox"/> E eles combinaram estatisticamente as estimativas de efeitos de ensaios clínicos não-randomizados que foram ajustados para confundidores, em vez de combinar dados brutos, ou justificado combinando dados brutos quando estimativas de efeitos ajustados não estavam disponíveis
<input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.	<input type="checkbox"/> E eles relataram estimativas sumárias separadas para ECRs e ensaios clínicos não-randomizados quando ambos foram incluídos na revisão.

12- Se a meta-análise foi realizada os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?

☐ Sim
☒ Não
☐ Não foi conduzida meta-análise

Para Sim:

☐ incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.
☐ OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

☐ Sim
☒ Não
☐ Não foi conduzida meta-análise

Para Sim:

☐ incluíram apenas ECR com baixo risco de viés.
☐ OU, se a estimativa combinada for baseada em ECRs e/ou Ensaios clínicos não-randomizados na variável risco de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas sumárias de efeito.

13- Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*

☐ Sim
☒ Não

Para Sim:

☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés
☐ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma

☐ Sim
☒ Não

Para Sim:

☐ incluíram apenas ECRs com baixo risco de viés
☐ OU, se ECRs com risco de viés moderado ou alto, ou ensaios clínicos não-randomizados foram incluídos, a revisão forneceu uma

		discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.		discussão sobre o provável impacto do Risco de viés aos resultados.
14- Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para Sim: <input type="checkbox"/> Não houve heterogeneidade significativa nos resultados <input type="checkbox"/> OU se a heterogeneidade estava presente, os autores realizaram uma investigação de fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto dessa nos resultados da revisão.
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não foi conduzida meta-análise	Para Sim: <input checked="" type="checkbox"/> realizaram testes gráficos ou estatístico para viés de publicação e discutiram a probabilidade e magnitude do impacto do viés de publicação.
16- Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Para SIM: <input checked="" type="checkbox"/> Os autores relataram não conflitos de interesse OU <input type="checkbox"/> Os autores descreveram as fontes de financiamento e como lidaram com potenciais conflitos de interesse.
Avaliação global	Criticamente baixo – Possui mais de uma fraqueza crítica com fraquezas não críticas		Criticamente baixo – Possui mais de uma fraqueza crítica com ou sem fraquezas não críticas	

Fonte: Shea, 2017. (65)

Tabela 1. Avaliação do risco de viés de estudos observacionais do tipo coorte com grupo comparador através do ROBINS-I.

	Sanguinetti, 2006 (32)	Dolezel, 2010 (33)	Bekelman, 2011 (34)	Sheets, 2012 (36)	Jacobs, 2014 (41),	Tzou, 2014 (38)	Vanasek, 2013 (39)	Crandley, 2014 (40)
Viés devido ao confundimento	Crítico	Crítico	Baixo	Moderado	Sério	Sério	Crítico	Moderado
Viés na seleção de participantes dentro do estudo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na classificação de intervenções	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a dados ausentes	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Viés na mensuração dos desfechos	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Viés na seleção dos resultados relatados	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Avaliação global	Crítico	Crítico	Moderado	Moderado	Sério	Sério	Crítico	Moderado

Fonte: Sterne, 2019. (66)

	Morimoto, 2014 (42)	Zapatero, 2017 (48)	Shimizuuchi, 2017 (46)	Sujenthiran, 2017 (47)	Jereczek-Fossa, 2018	Viani, 2019 (50)	Stuk, 2021 (51)	Shimoyachi, 2021 (52)
Viés devido ao confundimento	Crítico	Crítico	Moderado	Sério	Crítico	Crítico	Sério	Sério
Viés na seleção de participantes dentro do estudo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés na classificação de intervenções	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a desvios da intervenção pretendida	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés devido a dados ausentes	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Viés na mensuração dos desfechos	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Viés na seleção dos resultados relatados	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Avaliação global	Crítico	Crítico	Moderado	Sério	Crítico	Crítico	Sério	Sério

Fonte: Sterne, 2019. (66)

Quadro 15. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise do PARECERISTA (AMSTAR-II).

Perguntas Ferramenta AMSTAR-II	Estudo (Yu, 2016)	Estudo (Guo, 2023)
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes da PICO?	SIM Justificativa: Os autores mencionaram na sua metodologia os critérios de inclusão e a PICO.	SIM Justificativa: Os autores mencionaram na sua metodologia os critérios de inclusão e a PICO.
2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificava quaisquer desvios significativos do protocolo?	NÃO Justificativa: Os autores não mencionaram protocolo que mencionasse os critérios da revisão sistemática.	NÃO Justificativa: Os autores não mencionaram protocolo que mencionasse os critérios da revisão sistemática.

3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	NÃO Justificativa: Os autores não explicaram o motivo para a incluir ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais em sua análise.	NÃO Justificativa: Os autores não explicaram o motivo para a incluir ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais em sua análise.
4-Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica?	PARCIALMENTE SIM Justificativa: Os autores mencionaram apenas os seguintes itens: pesquisou pelo menos 2 bases de dados (relevantes para a questão da pesquisa), palavra-chave fornecida e/ou estratégia de pesquisa fornecida, restrições de publicação justificadas (por exemplo, idioma) e pesquisou as listas de referências/bibliografias dos estudos incluídos. Itens não mencionados pelos autores: pesquisa em registros de ensaios/estudos pesquisados; incluiu/consultou especialistas de conteúdo na área; quando relevante, pesquisou literatura cinzenta; conduziu a pesquisa dentro de 24 meses após a conclusão da revisão.	PARCIALMENTE SIM Justificativa: Os autores mencionaram apenas os seguintes itens: pesquisou pelo menos 2 bases de dados (relevantes para a questão da pesquisa), palavra-chave fornecida e/ou estratégia de pesquisa fornecida, restrições de publicação justificadas (por exemplo, idioma) e pesquisou as listas de referências/bibliografias dos estudos incluídos. Itens não mencionados pelos autores: pesquisa em registros de ensaios/estudos pesquisados; incluiu/consultou especialistas de conteúdo na área; quando relevante, pesquisou literatura cinzenta; conduziu a pesquisa dentro de 24 meses após a conclusão da revisão.
5-Os revisores realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	SIM Justificativa: Os autores mencionaram que a seleção foi em duplicata e as discrepâncias resolvidas por discussão cooperativa.	NÃO Justificativa: Os autores não mencionaram se a seleção foi realizada em duplicata e a maneira como foi resolvida as discrepâncias.
6-Os revisores realizaram a extração de dados em duplicata?	SIM Justificativa: Os autores mencionaram que a extração dos dados foi realizada de maneira independente por dois revisores.	SIM Justificativa: Os autores mencionaram que a extração dos dados foi realizada de maneira independente por dois revisores.
7-Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	NÃO Justificativa: Os autores não fornecem lista de estudos excluídos.	NÃO Justificativa: Os autores não fornecem lista de estudos excluídos.
8-Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados?	PARCIALMENTE SIM Justificativa: Os autores mencionaram: população, intervenção e comparador em detalhes. Não mencionaram: Cenário dos estudos incluídos e tempo de acompanhamento.	PARCIALMENTE SIM Justificativa: Os autores mencionaram: população, intervenção e comparador em detalhes. Não mencionaram: Cenário dos estudos incluídos.
9-Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais incluídos na revisão?	NÃO Justificativa: Os autores não realizaram a avaliação do risco de viés.	NÃO Justificativa: Para os estudos observacionais os autores utilizaram a ferramenta Newcastle-Ottawa (NOS), ao invés da ROBINS-I e para os ensaios clínicos randomizados a ferramenta Jadad ao invés da ferramenta RoB-2.

10-Os autores da revisão informaram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	NÃO Justificativa: Os autores não informam as fontes de financiamento dos estudos incluídos.	NÃO Justificativa: Os autores não informam as fontes de financiamento dos estudos incluídos.
11-Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	NÃO Justificativa: Os autores não justificaram a combinação dos dados na meta-análise, não justificaram a heterogeneidade presente e não separaram as análises por tipo de estudo.	SIM Justificativa: Os autores realizaram análise de sensibilidade, realizando meta-análise de subgrupo por estudo, tempo de acompanhamento, tamanho amostral e planejamento de volume alvo.
12-Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial da RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências?	NÃO Justificativa: Os autores não avaliaram o impacto do risco de viés na meta-análise realizada. Devido a não realização de avaliação de risco de viés.	NÃO Justificativa: Os autores não avaliaram o impacto do risco de viés na meta-análise realizada.
13-Os autores da revisão levaram em conta a RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	NÃO Justificativa: Os autores não levaram em conta o impacto do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados da revisão. Devido a não realização de avaliação de risco de viés.	NÃO Justificativa: Os autores não levaram em conta o impacto do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados da revisão.
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM Justificativa: Os autores mencionaram na sua discussão a explicação sobre a heterogeneidade encontrada nos resultados.	NÃO Justificativa: Os autores não mencionaram na sua discussão a explicação sobre a heterogeneidade encontrada nos resultados.
15-Se realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	SIM Justificativa: Os autores realizaram análise de viés de publicação e discutiram o possível impacto nos resultados.	SIM Justificativa: Os autores realizaram análise de viés de publicação e discutiram o possível impacto nos resultados.
16-Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?	SIM Justificativa: Os autores mencionam o financiamento da sua revisão sistemática.	SIM Justificativa: Os autores mencionam o financiamento da sua revisão sistemática.
Resultado Global: Confiança geral nos resultados da revisão sistemática.	CRITICAMENTE BAIXA Justificativa: negativa em mais de um domínio crítico (2, 7, 9, 11 e 13).	CRITICAMENTE BAIXA Justificativa: negativa em mais de um domínio crítico (2, 7, 9, e 13).

Quadro 16. Qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na análise do PARECERISTA (RoB-2).

Estudo	Michalski 2013	Bruner 2015	Viani 2016
Viés no processo de randomização	Alto risco Justificativa: o método de geração da sequência randômica não foi descrito e nem o método de sigilo das informações. A linha base entre do grupo tratamento e controle não é mencionada no estudo.	Alto risco Justificativa: o método de geração da sequência randômica não foi descrito e nem o método de sigilo das informações. A linha base entre do grupo tratamento e controle não é mencionada no estudo.	Alto risco Justificativa: o método de geração da sequência randômica não foi descrito e nem o método de sigilo das informações.
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Baixo risco Justificativa: Os participantes não estavam cegos em relação à intervenção recebida. Os participantes que realizaram as intervenções não estavam cegos. Não houve desvio das intervenções pretendidas nesse contexto. Foi utilizada análise de intenção de tratar.	Baixo risco Justificativa: Os participantes não estavam cegos em relação à intervenção recebida. Os participantes que realizaram as intervenções não estavam cegos. Não houve desvio das intervenções pretendidas nesse contexto. Foi utilizada análise de intenção de tratar.	Baixo risco Justificativa: Os participantes não estavam cegos em relação à intervenção recebida. Os participantes que realizaram as intervenções não estavam cegos. Não houve desvio das intervenções pretendidas nesse contexto. Foi utilizada análise de intenção de tratar.
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Toxicidade aguda GI/GU	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Toxicidade tardia GI/GU	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida (FACE)	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes	x
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida (IIEF)	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes	x
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas urinários	x	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes

Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas intestinais	x	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas sexuais	x	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes
Viés devido aos dados incompletos dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas relacionado ao tratamento	x	x	Baixo risco Justificativa: Este desfecho estava disponível para todos os participantes
Viés na mensuração dos desfechos - Toxicidade aguda GI/GU	Baixo risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes não influencia na mensuração do desfecho.	x	Baixo risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes não influencia na mensuração do desfecho.
Viés na mensuração dos desfechos - Toxicidade tardia GI/GU	Baixo risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes não influencia na mensuração do desfecho.	x	Baixo risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes não influencia na mensuração do desfecho.
Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida (FACE)	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.	x
Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida (IIEF)	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.	x
Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas urinários	x	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.

Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas intestinais	x	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.
Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas sexuais	x	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.
Viés na mensuração dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas relacionados ao tratamento	x	x	Alto risco Justificativa: o conhecimento das intervenções por parte dos participantes influencia na mensuração do desfecho.
Viés na seleção dos resultados relatados - Toxicidade aguda GI/GU	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré- especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.
Viés na seleção dos resultados relatados - Toxicidade tardia GI/GU	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré- especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.
Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida (FACE)	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.	x
Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida (IIEF)	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré- especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.	x
Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas urinários	x	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.

Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas intestinais	x	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.
Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas sexuais	x	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré-especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.
Viés na seleção dos desfechos - Qualidade de vida - sintomas relacionados ao tratamento	x	x	Baixo risco Justificativa: os desfechos já estavam pré- especificados no início do estudo. E apresentaram apenas uma única forma de mensuração e análise.

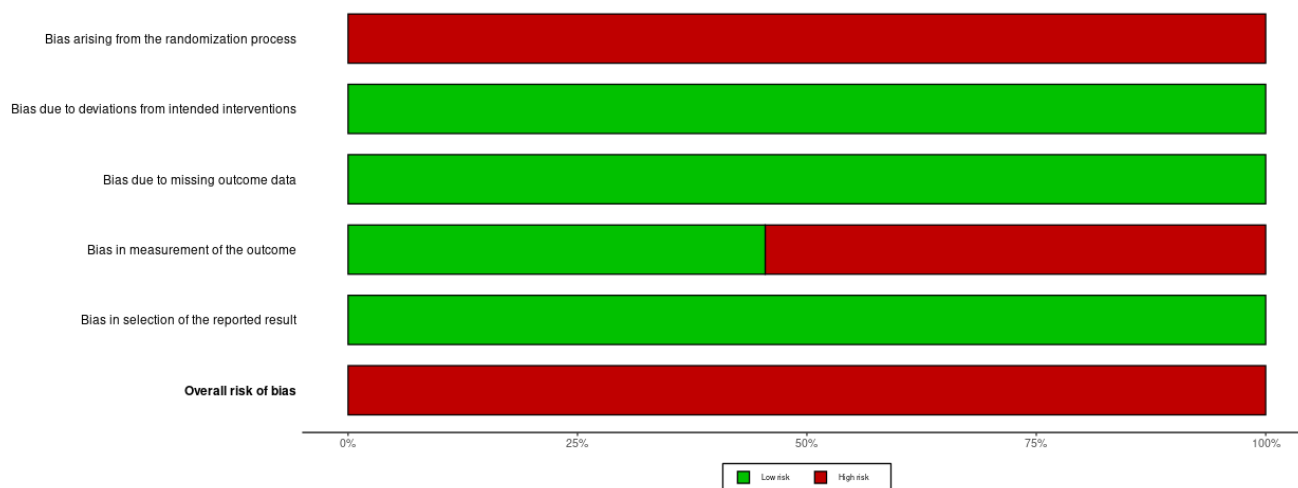
Figura 14. Avaliação risco de viés dos ECR incluídos pelos pareceristas - RoB-2.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Michalski, 2013 - Toxicidade aguda GI/GU	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Michalski, 2013 - Toxicidade tardia GI/GU	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Viani, 2016 - Toxicidade aguda GI/GU	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Viani, 2016 - Toxicidade tardia GI/GU	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕	⊗
Viani, 2016 - Qualidade de vida - sintomas urinários	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Viani, 2016 - Qualidade de vida - sintomas intestinais	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Viani, 2016 - Qualidade de vida - sintomas sexuais	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Viani, 2016 - Qualidade de vida - sintomas relacionado ao tratamento	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Bruner, 2015 - Qualidade de vida (FACE)	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗
Bruner, 2015 - Qualidade de vida (IIEF)	⊗	⊕	⊕	⊗	⊕	⊗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊕ Low

Figura 15. Sumário do risco de viés dos ECR incluídos pelos pareceristas - RoB-2.



Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE avaliou a qualidade metodológica de duas revisões sistemáticas. Porém apenas a Yu, 2016 era uma publicação completa. A revisão sistemática Ohri, 2012 estava publicada em resumo de congresso.

A análise dos pareceristas e do PROPONENTE em relação a revisão sistemática de Yu et al., 2016 foram iguais. O estudo apresenta confiança geral criticamente baixa por não responder a cinco domínios críticos da ferramenta AMSTAR-II.

Em relação à revisão sistemática de Guo et al., 2023, o estudo apresenta confiança geral criticamente baixa por não responder a quatro domínios críticos da ferramenta AMSTAR-II.

Os ECR apresentaram alto risco de viés devido à falta de informações sobre o processo de randomização e sigilo das informações. O domínio processo de randomização foi penalizado para todos os desfechos e para todos os estudos. Além disso, os estudos de qualidade de vida não apresentavam cegamento e, por tanto, foram penalizados.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Desfecho	Classificação
Toxicidade geniturinária tardia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Toxicidade gastrointestinal tardia	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Toxicidade geniturinária aguda	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Toxicidade gastrointestinal aguda	<input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Toxicidade geniturinária (não especificada)	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Toxicidade gastrointestinal (não especificada)	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa
Fraturas	<input type="checkbox"/> Alta <input checked="" type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa

Fonte: elaboração própria.

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA.

Autor(es): Yu et al., 2016, Guo et al., 2023

Pergunta: IMRT comparado a 3DCRT para pacientes com câncer de próstata

Contexto:

Bibliografia:

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	IMRT	3DCRT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Toxicidade aguda GI												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	Número de pacientes IMRT: 399 Número de pacientes 3DCRT: 867 RR = 0,74 IC95% (0,41-1,35)		⊕⊕⊕○ Moderada		CRÍTICO	
Toxicidade aguda GU												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Número de pacientes IMRT: 399 Número de pacientes 3DCRT: 867 RR = 0,99 IC95% (0,88-1,13)		⊕⊕⊕⊕ Alta		CRÍTICO	
Sobrevida Global												
3	estudo observacional	grave ^b	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	Número de pacientes IMRT: 439 Número de pacientes 3DCRT: 485 RR = 1,07 IC95% (0,96-1,19)		⊕○○○ Muito baixa		CRÍTICO	
Toxicidade tardia GI												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Número de pacientes IMRT: 260 Número de pacientes 3DCRT: 215 RR = 0,66 IC95% (0,50-0,88)		⊕⊕⊕⊕ Alta		IMPORTANTE	
Toxicidade tardia GU												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	Número de pacientes IMRT: 260 Número de pacientes 3DCRT: 215 RR = 1,27 IC95% (1,00-1,61)		⊕⊕⊕○ Moderada		IMPORTANTE	
Qualidade de vida - sintomas sexuais												
2	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	O estudo de Bruner et al., 2015 e Viani et al., 2016 não apontaram diferença estatisticamente significativa utilizando o teste não paramétrico de Wilcoxon entre IMRT e 3DCRT para o desfecho IIEF nos períodos de 3, 6, 12 e 24 meses.		⊕⊕○○ Baixa		IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Os ECR incluídos apresentam um resultado geral impreciso. O intervalo de confiança cruza a linha do efeito nulo e engloba o limiar de relevância clínica.

b. Estudos observacionais apresentam ausência de randomização e cegamento em seus estudos sendo penalizados no domínio fator de confusão, pois apresentam confusões residuais.

c. Os estudos observacionais incluídos apresentam inconsistência nos seus achados por apresentar um p-valor menor 0,10 e 12 maior 50% ou 60%. O resultado geral demonstra um p-valor = 0,009 e I2 = 79%.

d. O resultado gerado pelo ECR demonstra imprecisão. O IC cruza a linha do efeito nulo e engloba o limiar de relevância clínica.

e. Os ECR que avaliam esse desfecho obtiveram alto risco global de viés devido a problemas decorrentes do processo de randomização, sigilo e cegamento. O que afeta os desfechos subjetivos como questionários de qualidade de vida.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Para a análise da certeza final da evidência no GRADE foi levado em consideração os estudos apresentados nas revisões sistemáticas de Guo et al., 2023, e de Yu et al., 2016. Para os desfechos de toxicidade GI aguda e tardia, toxicidade GU aguda e tardia foram analisados dois ECR incluídos na meta-análise de subgrupo da revisão sistemática de Guo et al., 2023. Para os desfechos de sobrevida global foi incluído na análise os resultados dos estudos observacionais incluídos na meta-análise da revisão sistemática de Yu et al., 2016. Para o desfecho de qualidade de vida - sintomas sexuais foram incluídos na análise os estudos de Viani et al., 2016, e de Bruner et al., 2015.

Para análise do domínio “risco de viés” do GRADE, foram consideradas as avaliações do risco de viés apresentadas pelos autores e obtidas dos estudos que compõem as revisões sistemáticas incluídas no PTC. A RS de Guo et al., 2023, considerou os ECR incluídos como baixo risco de viés na avaliação pela ferramenta Newcastle-Ottawa quality assessment scale (NOS), estes ao serem avaliados pelo GRADE foram considerados não graves neste domínio. Os estudos observacionais incluídos na revisão sistemática de Yu et al., 2016, foram penalizados no domínio risco de viés por apresentarem ausência de cegamento e randomização. Os ECR incluídos pelos pareceristas para análise da qualidade de vida - sintomas sexuais apresentaram alto risco de viés, sendo considerados muito graves no domínio do GRADE.

Conforme as diretrizes metodológicas do sistema GRADE, os fatores que afetam a precisão das estimativas são: (a) largura do intervalo de confiança, (b) tamanho amostral, (c) número de eventos. (1) para rebaixar por imprecisão em um nível (grave): a) o IC95% inclui o efeito nulo e o limiar de benefício ou dano minimamente relevante ($RR \geq 1,25$ ou $RR \leq 0,75$); ou b) tamanho ótimo da informação: número de eventos menor que 400; (2) para rebaixar por imprecisão em dois níveis (muito grave): apresentar número baixo de participantes ou eventos e intervalo de confiança largo.

O PROPONENTE em seu resultado de certeza geral no conjunto das evidências classificou os desfechos de toxicidade aguda e tardia GI/GU como alta, os desfechos de toxicidade GI/GU não especificada e de fratura como moderada.

Os pareceristas não consideraram o desfecho fratura como desfecho importante decorrente do tratamento de câncer de próstata. Os desfechos críticos foram: toxicidades agudas GI/GU e sobrevida global e os desfechos importantes foram: toxicidade tardia GI/GU e qualidade de vida - sintomas sexuais. Conforme preconizado pelo sistema GRADE, até sete desfechos devem ser reportados. Neste caso, os desfechos foram reportados pelo melhor delineamento.

Os desfechos toxicidade aguda GI e toxicidade tardia GU apresentaram certeza geral da evidência moderada devido a imprecisão encontrada nos resultados dos estudos. O desfecho de sobrevida global foi avaliado apenas por estudos observacionais, decorrentes da revisão sistemática de Yu et al., 2016, e apresentou certeza geral da evidência muito baixa devido ao risco de viés e inconsistência. O desfecho qualidade de vida apresentou certeza geral da evidência baixa devido à gravidade do risco de viés presente nos estudos que avaliavam esse desfecho, incluindo ausência de cegamento, apesar de ser um desfecho auto-relatado e passível de subjetividade. Os desfechos

toxicidade tardia GI e toxicidade aguda GU apresentaram certeza geral da evidência alta e não apresentaram nenhuma penalidade nos domínios do GRADE.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>A revisão sistemática optou-se por avaliar exclusivamente a segurança de IMRT comparada a radioterapia conformada uma vez que a literatura já aponta a similaridade em termos de eficácia entre as técnicas. De fato, estudos apontam que a SG, a sobrevida livre de doença, sobrevida livre de progressão, resposta, controle da doença e qualidade de vida são estatisticamente similares entre as técnicas. (50,53–61). Isso é esperado uma vez que a dose liberada na próstata é a mesma para ambas as técnicas. O que diferencia é a diminuição de dose fora da próstata e em direção aos órgãos normais, como reto e bexiga. Dada a hierarquia do nível de evidência, os desfechos presentes em ECRs foram avaliados utilizando como parâmetro apenas esse desenho de estudo. Assim, a qualidade da evidência dos desfechos toxicidade geniturinária tardio, toxicidade gastrointestinal tardio, toxicidade geniturinária aguda e toxicidade gastrointestinal aguda foram avaliados considerando apenas os ECRs e apresentaram qualidade alta. Apesar do risco de viés desses estudos ser elevado para todos os</p>	<p>Os pareceristas sumarizam os resultados encontrados em tabelas descritivas e avaliaram os desfechos críticos e importantes pelo sistema GRADE. No que diz respeito a qualidade metodológica, as revisões sistemáticas incluídas na análise apresentaram confiança geral criticamente baixa nos resultados encontrados. Já os estudos de intervenção primários - ECRs - apresentaram um risco de viés alto por não mencionarem o processo de randomização e a falta de cegamento.</p> <p>Em relação ao desfecho de sintomas urinários/ toxicidade GU a maioria dos estudos apresentaram resultados semelhantes demonstrando que as técnicas IMRT e 3DCRT não apresentam diferenças estatisticamente significantes (Yu et al., 2016, Guo et al., 2023). Apenas o estudo de Viani et al., 2016, demonstrou superioridade do IMRT para a toxicidade GU tardia. Já o estudo de Guo et al. (2023), mostrou que a IMRT pode aumentar o risco de toxicidade GU aguda.</p> <p>Em relação ao desfecho de sintomas/toxicidade gastrointestinal, os estudos apresentaram divergência em seus achados para a toxicidade tardia, a revisão sistemática de Yu et al., 2016 demonstrou superioridade para o IMRT, enquanto a RS de Guo et al., 2023 demonstrou que não há diferença estatística entre as tecnologias. Para a toxicidade aguda os resultados foram</p>

	<p>desfechos, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência pela natureza das técnicas empregadas, o que dificulta o cegamento. Além disso, optou-se por não rebaixar a qualidade da evidência dos ECRs por inconsistência pela variabilidade das amostras de pacientes apresentadas nos estudos, o que pode ter contribuído para a inconsistência.</p>	<p>semelhantes para as duas revisões, favorecendo a IMRT. Quanto aos desfechos autorrelatados pelos pacientes (desfechos relacionados à qualidade de vida), os ECR não encontraram diferenças entre a IMRT e a 3DCRT.</p> <p>Em relação ao desfecho de sobrevida global, apenas a revisão sistemática de Yu et al., 2016, avaliou esse desfecho. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as duas tecnologias quanto a este desfecho.</p> <p>Em relação aos desfechos de qualidade de vida - sintomas sexuais também não foi encontrado diferenças estatísticas nos resultados.</p>
Limitações	<p>Não apresenta limitações na sua discussão. Apenas citam que é importante destacar que grande parte da literatura sobre a comparação entre as técnicas IMRT e radioterapia conformada se baseia em estudos observacionais principalmente pelo tempo de introdução de IMRT na prática clínica.</p>	<p>Os resultados dos estudos em sua maioria apontam para ausência de diferença estatística nas estimativas de efeito sobre os desfechos selecionados. Essas estimativas podem ser influenciadas pela qualidade dos estudos disponíveis. A certeza da evidência pelo GRADE foi muito baixa para sobrevida global, baixa para qualidade de vida, e de moderada a alta para desfechos de toxicidade.</p>
Conclusões	<p>Conclui-se que a IMRT é uma alternativa segura para o tratamento de pacientes com câncer de próstata no contexto da ANS, com toxicidade muito menor do que a técnica conformada.</p>	<p>A maioria dos estudos não mostra diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre IMRT e 3DCRT, tanto para desfechos de segurança (a maioria analisada), quanto para desfechos de eficácia. Apenas para o desfecho toxicidade aguda gastrointestinal os resultados dos estudos apontaram para a mesma direção, favorecendo a IMRT.</p>

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões

No PTC conduzido pelo proponente, não houve uma discussão fundamentada. Nas considerações finais foram descritas apenas as informações sobre os estudos incluídos.

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto

Nenhum comentário adicional.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- () Custo-utility
- () Custo-benefício
- (X) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O proponente selecionou o método de custo-minimização para avaliação econômica, justificando que as evidências não apontam uma superioridade entre radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em relação ao seu comparador, a radioterapia conformacional tridimensional (RCT-3D), optando por uma estratégia mais conservadora. No entanto, como a base de evidências indica diferença entre as modalidades de radioterapia em termos de toxicidade local e eventos adversos, uma análise de custo-efetividade ou de custo-utilidade forneceria um embasamento mais apropriado para a tomada de decisão.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 21**.

Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado
Horizonte temporal	Não foi descrito. Pela estrutura de custos simplificada, depreende-se que o horizonte temporal é o tempo necessário para a realização de uma sessão de radioterapia.	Horizonte temporal adequado: Não. Sendo os estudos de custo-minimização um caso particular dos estudos de custo-efetividade, o horizonte temporal deveria ser o tempo suficiente para que fossem capturados os custos e efeitos para a saúde relevantes e diretamente relacionados às modalidades de radioterapia, considerando-se também a natureza das doenças avaliadas. Idealmente, o horizonte de tempo seria por toda a vida (ou algo equivalente, como 10 a 20 anos, para essas populações-alvo), a contar da indicação de radioterapia.
População-alvo	Pacientes com câncer de próstata	Alinhado à PICO: Sim
Tecnologia	Radioterapia de Intensidade Modulada	Alinhado à PICO: Sim
Comparador	"O comparador foi definido de acordo com o padrão de tratamento atual utilizado no SSS. Dessa forma, definiu-se a Radioterapia Conformada Tridimensional com Acelerador Linear (RCT-3D) como comparador."	Alinhado à PICO: Sim Na perspectiva da Saúde Suplementar, esse é o comparador mais adequado. Faltou informar uma referência para a escolha do comparador como sendo representativo da prática atual predominante na Saúde Suplementar.
Taxa de desconto anual	Não informado e não aplicado.	Apropriado: Não. Como não foi descrito horizonte temporal, não houve menção ou aplicação de taxa global de desconto para 5% em custos.
Desfechos de saúde	"O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-minimização. Existem evidências que não comprovam diferenças estatisticamente	Apropriado: em parte. O pressuposto de um estudo de custo-minimização é o de equivalência entre as alternativas comparadas em termos de

	<p>significativas e existem evidências que apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes tratados com IMRT e RCT-3D.</p> <p>Devido a isso, como uma forma mais conservadora, o modelo de custo-minimização foi considerado."</p>	<p>resultados de eficácia e de segurança. Dessa forma, não são considerados desfechos de saúde na avaliação econômica apresentada, o que está correto para uma análise de custo-minimização.</p> <p>No entanto, como a base de evidências indica diferença entre os métodos comparados em termos de eventos adversos, um estudo de custo-efetividade ou de custo-utilidade teria sido mais adequado.</p>
Mensuração da efetividade	<p>"Existem evidências que não comprovam diferenças estatisticamente significativas e existem evidências que apresentam diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes tratados com IMRT e RCT-3D."</p>	<p>Não foram aplicadas mensurações de efetividade, visto se tratar de um estudo de custo-minimização.</p> <p>No entanto, como a base de evidências indica diferença entre os métodos comparados em termos de eventos adversos, um estudo de custo-efetividade ou de custo-utilidade teria sido mais adequado.</p>
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)	<p>Não foram aplicadas.</p>	<p>Não foram aplicadas mensurações de utilidades, visto se tratar de um estudo de custo-minimização.</p> <p>No entanto, como a base de evidências indica diferença entre os métodos comparados em termos de eventos adversos, caberia a realização de um estudo de custo-utilidade para capturar no modelo as diferenças entre os métodos em termos de qualidade de vida.</p>
Estimativa de recursos e custos	<p>"Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à utilização dos procedimentos envolvidos no tratamento das neoplasias de próstata, IMRT e RCT-3D."</p>	<p>Apesar de ter enunciado corretamente que os recursos a serem considerados na estrutura de custos seriam aqueles diretamente envolvidos na aplicação das modalidades de radioterapia em comparação, o proponente não chega a apresentar quais seriam esses recursos. A estrutura de custeio é extremamente simplificada e considera somente custos</p>

		médios conforme relatados pelo D-TISS para os códigos referentes aos procedimentos IMRT e RCT-3D, ou seja, foi utilizado um macrocusteio top-down. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que o mesmo é composto majoritariamente por honorários profissionais.
Unidade monetária	Os valores do estudo de avaliação econômica apresentados são expressos em reais (R\$), presumivelmente reais pela valoração média do ano de 2020.	Apropriadamente os valores são expressos em reais (R\$). Os custos foram obtidos a partir do D-TISS, ano 2020, o que significa que os reais expressos no modelo representam a valoração média do real durante o ano de 2020.
Modelagem	<p>Comparação de custos em planilha eletrônica para análise de custo-minimização.</p> <p>"O modelo desenvolvido tem o objetivo de comparar apenas os custos médicos diretos envolvidos no tratamento das neoplasias de próstata. Dessa forma, comparou-se os custos das duas tecnologias e calculou-se o custo incremental entre a IMRT e a RCT-3D."</p>	<p>Inadequado.</p> <p>Embora uma planilha eletrônica para comparação de custos possa sim ser o suficiente para estruturar uma comparação de custo-minimização, o proponente não chega a apresentar qualquer modelo, limitando-se à comparação simples entre valores médios de reembolso D-TISS relacionados a IMRT e RCT-3D. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que o mesmo é composto majoritariamente por honorários profissionais.</p> <p>No entanto, como a base de evidências indica diferença entre os métodos comparados em termos de eventos adversos, um estudo de custo-efetividade ou de custo-utilidade teria sido mais adequado.</p> <p>Modelos de Markov e modelo de simulação de eventos discretos já foram utilizados na literatura para essa avaliação, o que seria mais adequado.</p>
Pressupostos do modelo	O principal pressuposto é o de equivalência entre as alternativas em relação aos	Somente o pressuposto de equivalência entre as alternativas em termos de eficácia e de segurança está

	<p>desfechos de eficácia e de segurança.</p> <p>Outro pressuposto importante é o de que os valores médios de reembolso relatados no D-TISS capturam todos os custos relevantes.</p>	<p>explicitamente informado pelo proponente.</p> <p>Os pressupostos a respeito da estrutura de custos e do horizonte temporal implicados nos valores D-TISS não estão informados claramente.</p>
Métodos analíticos	Somente comparação simples e direta de custos médios D-TISS.	<p>Apropriado: Parcialmente</p> <p>Embora a comparação simples entre as alternativas de custos médios de reembolso relatados no D-TISS possa fornecer uma informação preliminar válida para apoio à tomada de decisão, essa informação possui limitações que deveriam estar explicitamente descritas. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que o mesmo é composto majoritariamente por honorários profissionais.</p>
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	A planilha apresenta somente comparação simples e direta de custos médios D-TISS.	A planilha apresentada é transparente e reprodutível como consequência de sua simplicidade extrema. Não há modelo ou estrutura de custos a ser considerada, unicamente a comparação entre custos de reembolso relatados no D-TISS.

[ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (escala de performance); SUS: Sistema Único de Saúde]

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

A estratégia conservadora utilizada pelo proponente não levou em consideração outros custos igualmente importantes, principalmente aqueles relacionados aos desfechos de segurança, como toxicidade gastrointestinal e genitourinária aguda e tardia. Essa limitação poderia ser resolvida a partir da elaboração de uma análise de custo-efetividade ou de custo-utilidade, evidenciando resultados mais próximos do cenário real.

6.2 Resultados

Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	<p>Custos dos procedimentos de acordo com D-TISS 2020:</p> <p>IMRT: R\$ 13.480 (4.12.03.05-4)</p> <p>RCT-3D: R\$ 5.190 (4.12.03.06-2)</p> <p>Custo total do tratamento</p> <p>IMRT: R\$ 14.460 (4.12.03.05-4)</p> <p>RCT-3D: R\$ 4.200 (4.12.03.06-2)</p>	<p>Há uma inconsistência nos custos de IMRT e de RCT-3D apresentados no dossiê econômico do proponente.</p> <p>O proponente apresentou duas tabelas de comparação de custos entre os tipos de radioterapia considerados:</p> <p>Tabela 1 - Custo dos procedimentos.</p> <p>Tabela 2 - Resultados da análise de custo-minimização.</p> <p>Os custos de IMRT e de RCT-3D apresentados nessas tabelas são diferentes, com variação de R\$980 no custo total do tratamento com IMRT e de R\$990 no custo da RCT-3D entre as tabelas 1 e 2.</p> <p>Essas diferenças nos custos das tecnologias entre essas duas tabelas não foram apresentadas nos métodos e nem discutidas.</p>
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>Somente estimativa de custo incremental é apresentada (estudo de custo-minimização):</p> <p>R\$ 10.260</p>	<p>A estrutura de custos é extremamente simplificada. Os custos informados no D-TISS para cada intervenção são assumidos como agregado de todos os custos médios relevantes para cada intervenção.</p>

Análise de sensibilidade	Não realizada	Não há descrição do efeito de incertezas nas estimativas incrementais de custos; tampouco há descrição do impacto de pressupostos metodológicos, como taxa de desconto, perspectiva da análise e outros.
Caracterização da heterogeneidade	Não relatado	Não relatado. Assumida homogeneidade e comparabilidade entre os custos agregados D-TISS para cada comparador.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais.

Quadro 23. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Tecnologia-Intervenção – IMRT	Assumida equivalência	Não se aplica	R\$ 14.460	R\$ 10.296,00*	Não se aplica
Comparador – RCT-3D	Assumida equivalência	Não se aplica	R\$ 4.200	–	Não se aplica

**Foi identificado um possível erro de digitação na tabela 2 do dossiê econômico do proponente, na qual é apresentado o valor de R\$10.2960 para a diferença de custos entre os métodos, o que foi corrigido para R\$10.296,00.*

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

A diferença de custo entre a IMRT e a radioterapia conformada é de R\$ 10.260,00, evidenciando assim que IMRT apresenta um incremento de custos em relação à RCT-3D.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 24. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A partir de uma avaliação econômica conduzida sobre um modelo de custo-minimização foi possível estimar o valor incremental entre a Radioterapia de Intensidade Modulada e a Radioterapia Conformada. Desta forma, espera-se que a incorporação do procedimento ao rol de reembolso obrigatório da ANS proporcione um incremento de custo ao SSS.	Não foram discutidos os resultados, as limitações, as implicações para implementação, entre outras variáveis.
Limitações	Não há discussão de limitações.	Não são discutidas as limitações dos dados D-TISS, nem da estrutura de recursos simplificada, nem dos pressupostos assumidos ao serem utilizadas as informações do D-TISS.

Generalização dos achados Implicações para a prática	"...espera-se que a incorporação do procedimento ao rol de reembolso obrigatório da ANS proporcione um aumento de custo moderado."	O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que o mesmo é composto majoritariamente por honorários profissionais. Entretanto, o resultado da análise, que indica aumento de custo por paciente tratado, pode ser considerado parcialmente válido e generalizável.
---	--	---

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Sem comentários adicionais.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 25. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Nenhum comentário adicional.

O checklist de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 26. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	[Microsoft Excel®]	Adequado	[Microsoft Excel®]
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar	Adequada	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado Projeção para 5 anos	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)	Tecnologia em concordância com do PTC/RS e o FormRol	Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)
Comparador	"O comparador foi definido de acordo com o padrão de tratamento atual utilizado no SSS. Dessa forma, definiu-se a Radioterapia Conformada Tridimensional com Acelerador Linear (RCT-3D) como comparador."	Tecnologia de acordo com a população abordada nas evidências apresentadas do PTC/RS e o FormRol; tecnologia disponível na saúde suplementar.	Radioterapia Conformada Tridimensional com Acelerador Linear (RCT-3D)

Cenários	<p>Cenário atual: Radioterapia Conformada Tridimensional com Acelerador Linear (RCT-3D)</p> <p>Cenário projetado: Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)</p>	Adequado	<p>Cenário atual: Radioterapia Conformada Tridimensional com Acelerador Linear (RCT-3D)</p> <p>Cenário projetado: Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT)</p>
Participação no mercado	<p>"O cenário projetado, considera a adoção gradual da IMRT ao longo do período de 5 anos, onde iniciaria com uma participação de 61%, acrescida de 5% a cada ano, chegando ao quinto ano com 81% de participação do mercado."</p>	Adequado	<p>O Relatório do RT 2030 (Rosa et al., 2019), refere que 51% dos serviços de radioterapia do Brasil realiza a técnica de IMRT, sendo que 77% das instituições do Sistema de Saúde Suplementar o fazem, portanto foi considerado adequado o percentual projetado pelo proponente com base no Relatório do RT 2030 de uma participação de 61%, acrescida de 5% a cada ano, chegando ao quinto ano com 81%. Também foi projetado arbitrariamente pelo parecerista um cenário mais agressivo com incorporação progressiva de 70 a 90% de participação ao quinto ano.</p>
População			
População	<p>"Esse documento foi desenvolvido a partir de uma submissão prévia para pacientes com neoplasias pélvicas (tumores de canal anal, do colo do útero, de endométrio, de reto, de próstata e de bexiga). Após essa submissão, foi demandada a divisão</p>	Adequada	<p>O funil epidemiológico utilizado está adequado na caracterização da população-alvo: pacientes com adenocarcinoma de próstata estágios I a III, direcionados ao tratamento radioterápico por impossibilidade de tratamento cirúrgico ou por preferência ao tratamento não cirúrgico.</p>

	do parecer técnico-científico por indicação (próstata).		
Cálculo da população elegível	<p>"O cálculo parte da população brasileira masculina com idade ≥ 18 anos(1), em seguida é aplicada a taxa de cobertura do SSS em homens (2) e a incidência do câncer de próstata. (3) A partir do número de pacientes com câncer de próstata aplicou-se o percentual de pacientes em estágio I – III (4), em seguida o percentual de pacientes que não são submetidos à cirurgia. (5) Por fim, o índice de utilização de radioterapia foi aplicado."</p>	<p>O proponente descreve o método e referências. A população ficou subestimada pois o proponente utilizou dados da estimativa do INCA de 2020.</p> <p>O proponente alega ter calculado o índice de utilização de radioterapia através de uma relação entre máquinas de megavoltagem no Brasil e novos casos de câncer no país, chegando à proporção de 35%. Não há transparência no relatório da AIO do proponente em como esse percentual foi calculado, exatamente.</p>	<p>Na reanálise da AIO, a população base com câncer de próstata foi estimada pelo método epidemiológico. Considerou-se os beneficiários de planos de assistência médica da saúde suplementar (SIB - Sistema de Informação de Beneficiários) do sexo masculino. Para estimativa da população de beneficiários de 2023 até 2027, foi aplicada a projeção da população brasileira por idade e sexo calculada pelo IBGE. Após, aplicou-se a incidência de câncer de próstata de 67,86 casos por 100 mil homens, conforme INCA - Estimativa de 2023. O percentual de pacientes com Câncer de Próstata que realizam radioterapia, de 35%, foi estimado a partir de consultoria com urologista (30 a 40%) e coincide com o percentual estimado pelo solicitante.</p>
Subgrupos	Não se aplica	Adequado	Não se aplica
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>"Como a perspectiva da análise é o SSS, os custos considerados são referentes aos valores listados no Dados de Troca de Informações da Saúde Suplementar (D-TISS), referente ao ano de 2021.</p>	<p>O proponente utiliza como fonte os dados do D-TISS, no entanto não é suficientemente descrito quais os componentes incluídos no cálculo do D-TISS.</p>	<p>Para cálculo do tratamento de radioterapia IMRT, foi utilizada a CBHPM 2022, que incorpora no custo por tratamento os procedimentos secundários (planejamento computadorizado imobilizadores da área a ser tratada, filmes de verificação, colimação</p>

	Vale ressaltar que se optou pela utilização dos valores do D-TISS, uma vez que, refletem melhor os valores praticados pelo mercado”.		individual) e custos operacionais como: depreciação de equipamentos, manutenção, mobiliário, imóvel, aluguéis, folha de pagamento e outras despesas comprovadamente associadas aos procedimentos médicos. Conforme CBHPM 2022, quando IMRT e RCT-3D, estão associadas a Radioterapia guiada por imagem (IGRT), deve-se acrescentar 20% nos portes e custos operacionais dos procedimentos. Para estimar o percentual de procedimentos de radioterapia que poderiam ser associados a IGRT, foi considerado dados da publicação de Foroni <i>et al.</i> , 2021, que estimou a prevalência de IGRT através da razão entre total de equipamentos com capacidade de realizar IGRT pelo total de departamentos. Para fins de estimativa foi utilizado o percentual da modalidade de IGRT tomografia computadorizada de feixe cônico (19,8%).
Componentes e fontes (comparadores)	<p>“Como a perspectiva da análise é o SSS, os custos considerados são referentes aos valores listados no Dados de Troca de Informações da Saúde Suplementar (D-TISS), referente ao ano de 2021.</p> <p>Vale ressaltar que se optou pela utilização</p>	O proponente utiliza como fonte os dados do D-TISS, no entanto não é suficientemente descrito quais os componentes incluídos no cálculo do D-TISS.	Para cálculo do tratamento de radioterapia RCT-3D, foi utilizada a CBHPM 2022, que incorpora no custo por tratamento os procedimentos secundários (planejamento computadorizado imobilizadores da área a ser tratada, filmes de verificação, colimação individual) e custos

	dos valores do D-TISS, uma vez que, refletem melhor os valores praticados pelo mercado”.		operacionais como: depreciação de equipamentos, manutenção, mobiliário, imóvel, aluguéis, folha de pagamento e outras despesas comprovadamente associadas aos procedimentos médicos. Conforme CBHPM 2022, quando IMRT e RCT-3D, estão associadas a Radioterapia guiada por imagem (IGRT), deve-se acrescentar 20% nos portes e custos operacionais dos procedimentos. Para estimar o percentual de procedimentos de radioterapia que poderiam ser associados a IGRT, foi considerado dados da publicação de Foroni <i>et al.</i> , 2021, que estimou a prevalência de IGRT através da razão entre total de equipamentos com capacidade de realizar IGRT pelo total de departamentos. Para fins de estimativa foi utilizado o percentual da modalidade de IGRT tomografia computadorizada de feixe cônico (19,8%).
Custos associados	Não se aplica	Adequado	Não se aplica
Custos não incluídos	Não se aplica	Adequado	Não se aplica
Ajustes	Não se aplica	Adequado	Não se aplica

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

O cálculo da população foi subestimado visto que utiliza dados da estimativa do INCA de 2020. Há incerteza na proporção de casos de câncer de próstata tratados com radioterapia, a qual foi calculada pelo proponente como o índice de utilização de radioterapia mediante uma relação entre máquinas de megavoltagem no Brasil e novos casos de câncer no país de 35%. Esse cálculo não está suficientemente descrito. Entretanto, consultoria independente com médico urologista indicou uma proporção entre 30% e 40% de casos de câncer de próstata estágios I a III a serem tratados com radioterapia. Não foi identificada uma fonte mais robusta para esse parâmetro. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que ele é composto majoritariamente por honorários profissionais. Entretanto, o resultado da análise, que indica aumento de custo por paciente tratado, pode ser considerado parcialmente válido e generalizável. Foi apresentado o custo unitário por tratamento de radioterapia, mas este não foi suficientemente descrito com relação aos componentes do custo das tecnologias avaliadas.

Quadro 27. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
2024	3.399	2024	4.065
2025	3.430	2025	4.090
2026	3.460	2026	4.114
2027	3.489	2027	4.136
2028	3.516	2028	4.157
Total	17.294	Total	20.563

Média anual	3459	Média anual	4.113
-------------	------	-------------	-------

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Sem outros comentários.

Quadro 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com Radioterapia de Intensidade Modulada	0%	0%	0%	0%	0%
Sem [a tecnologia]	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a [a tecnologia]	61%	66%	71%	76%	81%
Sem [a tecnologia]	39%	34%	29%	24%	19%

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Radioterapia de Intensidade Modulada	0%	0%	0%	0%	0%
Radioterapia conformada (RCT-3D)	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Radioterapia de Intensidade Modulada	61%	66%	71%	76%	81%
Radioterapia conformada (RCT-3D)	39%	34%	29%	24%	19%
Cenário C – projetado, incorporação acelerada, 70-90%	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Radioterapia de Intensidade Modulada	70%	75%	80%	85%	90%
Radioterapia conformada (RCT-3D)	30%	25%	20%	15%	10%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

Um ponto de atenção é que, conforme consultoria com especialistas, a tecnologia IMRT já vem sendo utilizada na saúde suplementar e inclusive coberta por alguns planos de saúde, mesmo estando fora de Rol para a indicação câncer de próstata. Existe uma estimativa de que aproximadamente 51% dos centros de tratamento oncológico já possuam equipamentos capazes de realizar a IMRT (relatório RT-2030, Rosa *et al.*, 2019); portanto, o impacto orçamentário real da incorporação da tecnologia é possivelmente inferior às estimativas calculadas pelo proponente e pelo parecerista.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Considerando-se as limitações apontadas pelo parecerista na análise realizada pelo proponente como estimativas da população elegível e de custos das tecnologias avaliadas, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado, quando comparado ao recálculo efetuado pelo parecerista no cenário base. A estimativa de custo da IMRT e RCT-3D apresentada pelo proponente utilizando o D-TISS foi respectivamente 3,42 e 6,76 vezes menor do que a estimativa apresentada pelo parecerista utilizando a CBHPM 2022. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros para o tamanho da população os dados disponíveis no **Quadro 27** (quarta coluna).

Por fim, em uma análise de sensibilidade, o parecerista também recalculou o impacto orçamentário a partir dos custos medianos observados na base de dados TISS, obtidos por análise direta de dados brutos realizada pela ANS (padrão para Troca de Informação da Saúde Suplementar - TISS, dados informados a partir de Jan/2020, extraídos pela GEPIN/DIDES/ANS em Jul/2023). De acordo com essa fonte de informação, os custos medianos observados na saúde suplementar no período de origem dos dados foram os seguintes: IMRT: R\$ 16.051,00 e RTC-3D: R\$ 11.679,00.

Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Tabela 7 do dossiê de impacto orçamentário do proponente.	Tabela 7 do dossiê de impacto orçamentário do proponente. IMRT apresenta custo total por cenário superior à RTC3D.	Para câncer de próstata, o custo total ao longo de 5 anos no cenário sem IMRT foi calculado em R\$721,68 milhões. No cenário alternativo, caso-base, (com IMRT), foi de R\$ 883,11 milhões considerando as quotas de mercado de 61% a 81% e de R\$ 903,56 milhões considerando as quotas de mercado de 70% a 90%.
Impacto incremental	"A análise de impacto orçamentário sugere que a incorporação da IMRT ao rol da ANS irá resultar em um impacto incremental de aproximadamente R\$ 21,2 milhões no primeiro ano após incorporação. Em cinco anos, o total acumulado será de aproximadamente R\$ 126,1 milhões."	Parcialmente Adequado O proponente apresenta o impacto orçamentário incremental na tabela 7 do dossiê. Valores subestimados em razão da estimativa do tamanho da população e em razão de ter usado somente dados de custos D-TISS.	Para tratamento de câncer de próstata, o impacto incremental foi de aproximadamente R\$ 27,39 milhões no primeiro ano após a incorporação. Em cinco anos, o total acumulado será de R\$ 161,43 milhões. Na análise com dados TISS, custos medianos entre janeiro de 2020 e julho de 2023, o impacto incremental foi de aproximadamente R\$10,84 milhões no primeiro ano após a incorporação. Em cinco anos, o total acumulado será de R\$63,88 milhões.
Caracterização da incerteza	Não foi realizada análise de sensibilidade.	Adequado	Realizada análise de cenário com quota de

			<p>incorporação de mercado mais agressivas (70-90%).</p> <p>Realizada também AIO alternativa, com dados TISS, custos medianos entre janeiro de 2020 e julho de 2023.</p>
--	--	--	--

Quadro 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		
Item	Valor	Referência
IMRT - por tratamento	R\$ 13.480	D-TISS 2020 (4.12.03.05-4)
RCT-3D - por tratamento	R\$ 5.190	D-TISS 2020 (4.12.03.06-2)
Parecerista		
Item	Valor	Referência
Porte conforme CBHPM 2022	14C	CBHPM 2022
Valor do Porte 14C (Comunicado 2022/2023)	R\$ 6.035,45	https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf
Custo Operacional Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe (IMRT) - (ID do procedimento: 4120305-4)	1476,21	CBHPM 2022
Custo operacional Radioterapia Conformada Tridimensional (RCT-3D) com Acelerador Linear -	1067,13	CBHPM 2022

(ID do procedimento: 4120306-2)		
Valor Custo Operacional (Comunicado 2022/2023)	R\$ 25,98	https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf
Custo operacional x Valor custo operacional Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe (IMRT) - (ID do procedimento: 4120305-4)	R\$ 38.351,94	CBHPM 2022 https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf
Custo operacional x Valor custo operacional Radioterapia Conformada Tridimensional (RCT-3D) com Acelerador Linear - (ID do procedimento: 4120306-2)	R\$ 27.724,04	CBHPM 2022 https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf
Valor total por tratamento (Valor porte + custo operacional x valor do custo operacional) Radioterapia com Modulação da Intensidade do Feixe (IMRT) - (ID do procedimento: 4120305-4)	R\$ 44.387,39	CBHPM 2022 https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf
Valor total por tratamento (Valor porte + custo operacional x valor do custo operacional) Radioterapia Conformada Tridimensional (RCT-3D) com Acelerador Linear - (ID do procedimento: 4120306-2)	R\$ 33.759,49	CBHPM 2022 https://abcdi.org.br/wp-content/uploads/2023/03/COMUNICADO-CBHPM-2022_2023.pdf

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

O proponente ressalta que optou pela utilização dos valores do D-TISS, uma vez que os mesmos refletem melhor os valores praticados pelo mercado. O painel do D-TISS fornece o valor médio de honorários praticados na saúde suplementar, no entanto, não são descritos os componentes de custos para obtenção dos valores médios informados. Os procedimentos são apresentados no painel na segmentação em que foram informados pelas operadoras à ANS, sendo possível que ocorram inconsistências nas informações.

Com base no descrito, o parecerista optou por utilizar a tabela de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2022, que para definição dos honorários considerada a complexidade, tempo de execução, atenção requerida, grau de treinamento necessário, além de custos operacionais como: depreciação e manutenção de equipamentos, imóvel, alugueis, folha de pagamento e outras despesas relacionadas aos atendimentos. A tabela CBHPM estabelece o preço por tratamento de radioterapia prescrito pelo rádio-oncologista independente do número de sessões e tipo de tumor.

Em uma análise alternativa, o parecerista também recalculou o impacto orçamentário a partir dos custos medianos observados na base de dados TISS, obtidos por análise direta de dados de origem realizada pela ANS (padrão para Troca de Informação da Saúde Suplementar - TISS, dados informados a partir de Jan/2020, extraídos pela GEPIN/DIDES/ANS em Jul/2023). De acordo com essa fonte de informação, os custos medianos observados na saúde suplementar no período de origem dos dados foram os seguintes: IMRT: R\$ 16.051,00 e RTC-3D: R\$ 11.679,00.

Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente					
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2		
2024	14.277.595	35.553.252			
2025	14.407.437	37.636.341			
2026	14.532.688	39.738.597			
2027	14.653.511	41.858.800			
2028	14.767.684	43.988.712			
Total	72.638.915	198.775.702			
Parecerista					
Período	Cenário de Referência com custos CBHPM	Cenário de Referência com custos dados TISS, custos medianos Jan/20-Jul/23	Cenário 1 - Caso-Base com custos CBHPM, market share 61% a 81%	Cenário 2 - Incorporação Acelerada (70% a 90%) com custos CBHPM	Cenário 3 - dados TISS, custos medianos Jan/20-Jul/23, market share 61% a 81%
2024	142.666.033	47.474.908	170.062.968	174.105.138	58.315.886
2025	143.555.796	47.770.994	173.383.252	177.450.633	59.573.730
2026	144.396.146	48.050.636	176.671.090	180.762.280	60.821.845

2027	145.174.174	48.309.541	179.908.150	184.021.385	62.053.789
2028	145.891.795	48.548.343	183.093.893	187.227.460	63.269.228
Total	721.683.943	240.154.421	883.119.353	903.566.895	304.034.477

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<p>A estimativa de custo da IMRT e RCT-3D apresentada pelo proponente utilizando o D-TISS foi respectivamente 3,42 e 6,76 vezes menor do que a estimativa apresentada pelo parecerista utilizando a CBHPM 2022. O resultado recalculado pelo parecerista está muito distante daquele apresentado pelo proponente. A valoração dos custos da tecnologia pela CBHPM 2022 e o recálculo da população elegível foram os fatores que mais contribuíram para essa discrepância.</p> <p>O uso de dados TISS, mediana de custos entre janeiro de 2020 e julho de 2023 obteve estimativas de custos totais sensivelmente mais baixas para ambas tecnologias, entretanto ainda com custos maiores para a IMRT.</p>

Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência	
2024	21.275.657		
2025	23.228.904		
2026	25.205.909		
2027	27.205.289		
2028	29.221.028		
Total	126.136.787		
Média	25.227.357,4		
Parecerista			
Período	Cenário 1 - Caso-Base, custos CBHPM, market share 61% a 81%	Cenário 2 - Incorporação acelerada (market share 70% a 90%), custos CBHPM	Cenário 3 - Custos medianos TISS Jan/20 a Jul/23, market share 61% a 80%
2024	27.396.934,50	31.439.105,17	10.840.977,92
2025	29.827.456,24	33.894.836,63	11.802.736,34
2026	32.274.944,19	36.366.134,30	12.771.208,30
2027	34.733.976,51	38.847.210,57	13.744.248,37

2028	37.202.098,32	41.335.664,80	14.720.885,16
Total	161.435.409,75	181.882.951,46	63.880.056,09
Média	32.287.081,95	36.376.590,29	12.776.011,22

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<p>O impacto orçamentário do proponente ficou subestimado quando comparado com o cálculo realizado pelo parecerista, considerando o caso-base com custos CBHPM.</p> <p>Isso pode ser explicado pelos ajustes realizados pelo parecerista no custo das tecnologias (CBHPM 2022) e pela estimativa da população elegível. Existe incerteza na estimativa epidemiológica para o tamanho da população-alvo.</p> <p>Por outro lado, o impacto orçamentário calculado pelo parecerista com custos medianos TISS entre janeiro de 2020 e julho de 2023 resultou em aproximadamente metade dos valores calculados pelo proponente. Isso revela a incerteza significativa que existe na valoração das tecnologias avaliadas no presente RAC.</p> <p>Por fim, todas as análises convergem para indicar um impacto orçamentário positivo (aumento de custos) com a incorporação de IMRT para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.</p>

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 34. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A partir da população elegível e de um cenário proposto para incorporação onde a Radioterapia de Intensidade Modulada ganha gradualmente o mercado, estimou-se um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$ 21,27 milhões no primeiro ano após a incorporação. Em	Os custos da IMRT e RCT-3D apresentados pelo proponente utilizando o D-TISS foram, respectivamente, 3,42 e 6,76 vezes menores do que as estimativas apresentadas pelo parecerista utilizando a CBHPM 2022. Além disso, o proponente não considerou o custo associado à terapia guiada por imagem (IGRT).

	cinco anos, estima-se um impacto acumulado de aproximadamente R\$ 126,13 milhões.	<p>Sob essa perspectiva, houve subestimação do tamanho da população-alvo por parte do proponente.</p> <p>Existe significativa incerteza na valoração das tecnologias avaliadas no presente RAC, considerando os métodos de custeio usados pelo proponente (painel D-TISS), e pelo parecerista (CBHPM e custos TISS medianos jan/20-jul/23).</p> <p>Entretanto, todas as análises convergem para indicar um impacto orçamentário positivo (aumento de custos) com a incorporação de IMRT para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.</p>
Limitações	Não descrito	<p>O proponente não relatou limitações, mas os pareceristas consideram que uma limitação relevante é que a estimativa da população elegível não considerou os casos prevalentes de câncer de próstata. Não são discutidas as limitações dos dados D-TISS, nem da estrutura de recursos simplificada, nem dos pressupostos assumidos ao serem utilizadas as informações do D-TISS. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que ele é composto majoritariamente por honorários profissionais.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não descrito	<p>O proponente não relatou generalização ou implicações para a prática.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Sem comentários adicionais.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 35. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequadas

O checklist de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 36. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	Não relatado.	Não encontrado.
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não relatado.	Não foi pleiteada a IMRT para o câncer de próstata. Porém, já existe recomendação de não incorporação para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço em estágio inicial e localmente avançado no SUS.

NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não relatado.	A avaliação foi removida do programa de trabalho do NICE desde junho de 2009.
MSAC, Austrália http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1182-public	Não relatado.	Após considerar as evidências disponíveis em relação à segurança, efetividade clínica e custo-efetividade, o MSAC adiou o pedido. Concluiu-se que não há evidências suficientes de resultados melhores da IMRT quando comparado com a 3DCRT. O MSAC apoiou a intenção de financiamento da IMRT com base em estratégia de implementação de neutralidade orçamentária, adotando as mesmas taxas do IMRT as aplicadas a 3DCRT.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

8.2 Considerações sobre a implementação

Atualmente, este procedimento está listado no Rol para tumores da região da cabeça e pescoço, pulmão, mediastino e esôfago, apresentando as seguintes descrições: RADIOTERAPIA COM MODULAÇÃO DA INTENSIDADE DO FEIXE (IMRT) PARA TUMORES DA REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO e RADIOTERAPIA COM MODULAÇÃO DA INTENSIDADE DO FEIXE (IMRT) PARA TUMORES DE PULMÃO, MADIASTINO E ESÔFAGO, ambos sem diretriz de utilização (DUT).

8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da radioterapia de intensidade modulada para tratamento câncer de próstata é baseada em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de muito baixa a alta.

A maioria dos estudos não observaram diferenças estatisticamente significativa entre IMRT e 3DCRT, tanto para desfechos de segurança quanto para desfechos de eficácia/efetividade. Apenas para o desfecho toxicidade aguda gastrointestinal os resultados dos estudos apontaram para a mesma direção, favorecendo a IMRT. Desse modo, não é possível afirmar com base nas evidências que existe superioridade da IMRT em termos de eficácia ou segurança no tratamento do câncer de próstata.

O estudo de custo minimização mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 10.290,00 com o uso radioterapia de intensidade modulada (IMRT) em comparação com radioterapia conformada 3D considerando a perspectiva da saúde suplementar. Todavia, como a base de evidências indica diferença entre as modalidades de radioterapia em termos de toxicidade gastrointestinal e genitourinária além de outros eventos adversos, uma análise de custo-efetividade ou de custo-utilidade forneceria um embasamento mais apropriado para a tomada de decisão. A estratégia conservadora utilizada pelo proponente, não levou em consideração outros custos igualmente importantes, principalmente aqueles relacionados aos desfechos de segurança, como complicações decorrentes de toxicidade gastrointestinal e genitourinária, tanto agudas como tardias.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de IMRT para câncer de próstata foi de R\$ 161,4 milhões em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos.

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.			X		
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.		X			

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	X				
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.		X			
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).		X			
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		X			

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).		X			
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.		X			
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			X		

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

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.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
16	Não	Não foi realizada modelagem pelo proponente
17	Não	
18	Não	
20	Não	Não foi realizada análise de sensibilidade
21	Não	
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				8
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				9
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).			x		10
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			x		10
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.			x		12

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				11
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				11
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				12
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	NA
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	NA
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			x		9

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.		x			10-11
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.		x			10-11
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.				x	NA
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	NA
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	NA

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (software, modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.		x			
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			x		12-13
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			x		12-13
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).				x	NA
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			NA
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.			x		14

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				15
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				NA

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).

Item	Julgamento	Justificativas e observações
3	Parcial	A tecnologia é apenas superficialmente apresentada, sem especificação de modelo, marca ou tecnologia específica.
4	Parcial	O comparador apresentado é adequado e relevante para a saúde suplementar, porém não está descrito e justificado de forma clara.
5	Parcial	A perspectiva da saúde suplementar é adotada, porém não está especificado como está sendo considerada: operadoras de planos de saúde em geral?
6	Não	Foi realizada projeção para 5 anos na AIO, no entanto não está claramente descrito no dossiê
13	Não	O proponente utiliza como fonte os dados do D-TISS no entanto não é suficientemente descrito quais os componentes incluídos no cálculo do D-TISS. O uso de dados de custo D-TISS no presente caso é uma limitação importante, visto que o mesmo é composto majoritariamente por honorários profissionais.
12	Não	O método epidemiológico está adequado, no entanto os parâmetros utilizados subestimaram a população.
14	Não	O proponente utiliza como fonte os dados do D-TISS no entanto não é suficientemente descrito quais os componentes incluídos no cálculo do D-TISS.
18	Não	O método não foi descrito.

19	Parcial	O dossiê apresenta o impacto orçamentário por cenário a cada ano e acumulado, no entanto, o resultado recalculado pelo parecerista é distinto daquele apresentado pelo proponente. A valoração dos custos da tecnologia pela CBHPM 2022 e o recálculo da população elegível foram os fatores que mais contribuíram para essa discrepância.
20	Parcial	O dossiê apresenta o impacto orçamentário incremental por cenário a cada ano e acumulado, no entanto, o resultado recalculado pelo parecerista é distinto daquele apresentado pelo proponente. A valoração dos custos da tecnologia pela CBHPM 2022 e o recálculo da população elegível foram os fatores que mais contribuíram para essa discrepância.
22	Não	Não são descritas as limitações da análise no dossiê.
23	Parcial	Não apresenta claramente recomendações com relação a tecnologia.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).