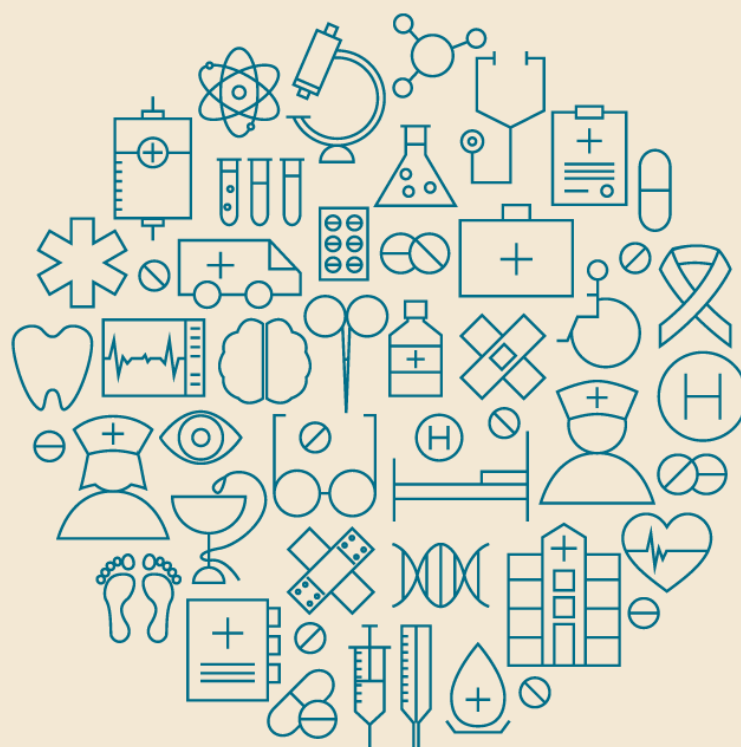


Hemodiafiltração online no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica.



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

Hemodiafiltração online no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica.

Elaborado por:

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

São Paulo - SP

Junho/2020

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

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia	9
4.1. Descrição	9
4.2. Ficha técnica	Erro! Indicador não definido.
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos	15
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	18
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	21
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	25
5.7. Implementação	26
5.8. Considerações finais.....	26
6. Referências	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento....	5
Figura 2Linha de tratamento atual e após a inclusão da tecnologia no rol ANS.....	9
Figura 3 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	11
Figura 4 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....	12
Figura 5 FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	14
Figura 6 Representação do modelo econômico com o tratamento de HDF-OL pelo proponente	19
Figura 7 Resultado da análise de sensibilidade probabilística realizada pelo proponente	21
Figura 8 Resultado da análise de impacto orçamentário (milhões de reais) realizado-parecerista.....	25
 Tabela 1 Motivo para exclusão dos estudos após leitura do texto completo.....	 15
Tabela 2 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da hemodiafiltração online do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	20
Tabela 3 Projeção proponente e parecerista dapopulação em TRS-HD na saúde suplementar no Brasil	22
Tabela 4 Custo anual médio de acordo com resultados do modelo do proponente	23
Tabela 5 AIO realizada pelo proponente	24
Tabela 6 Impacto orçamentário total Parecerista	24
Tabela 7 Impacto orçamentário incremental realizado pela parecerista	25

LISTA DE ANEXOS

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

Anexo II: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Anexo III: Quadro resumo das características dos estudos incluídos

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

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

ANEXO VI – Declaração de potenciais conflitos de interesses

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

CRD Centre for Reviews and Dissemination

DM Diferença média

DMP Diferença média padronizada

DRC Doença renal crônica

DRC 5D Doença renal crônica em estágio 5D (diálise)

ECR Ensaio clínico randomizado

ESHOL Estudo de Supervivencia de Haemodiafiltracion On-Line

HD Hemodiálise

HDF Hemodiafiltração

HDF-ON Hemodiafiltração online

HR Hazard ratio

IC Intervalo de confiança

KDQoL Kidney Disease Quality of Life

LILACS Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

PMP Por milhão da população

RR Risco relativo

RS Revisão sistemática

SBN Sociedade Brasileira de Nefrologia

SF-36 Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey

TFG Taxa de filtração glomerular

TRS Terapia renal substitutiva

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

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da Hemodiafiltração online no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica, visando avaliar sua ALTERAÇÃO DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO/INCLUSÃO DE DUT, no Rol.

FIGURA 1-IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.16N/vDwsz4h6k	9733080	FRESENIUS MEDICAL CARE LTDA

2. RESUMO EXECUTIVO

[O documento submetido pelo proponente para análise não apresentava um resumo executivo. As informações abaixo foram extraídas pelo(a) autor(a) do relatório a partir do corpo do documento].

Tecnologia: Hemodiafiltração online.

Indicação: Doença renal crônica em estágio 5d.

Introdução: De acordo com a *US National Kidney Foundation*, a doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, presentes por um período igual ou superior a três meses. Estudos demonstraram que a DRC afeta, em média, 1 a cada 10 adultos, representando 500 milhões de pessoas no mundo. A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estimou, em 2017, um número aproximado de 126.583 pacientes em tratamento dialítico no país. Os pacientes que evoluem para o estágio final da DRC (5) necessitam de algum tipo de terapia renal substitutiva, sendo as modalidades disponíveis na ANS: Hemodiálise (HD), diálise peritoneal e transplante renal.

Pergunta: O uso de HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à HD convencional e HDF?

Evidências científicas: Foram incluídas duas revisões sistemáticas, consideradas as mais robustas do ponto de vista metodológico e que respondiam as perguntas do presente relatório. Para risco de mortalidade os resultados foram favoráveis ao tratamento com HDF-ON com uma diminuição no risco de mortalidade de 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96). Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentam uma variabilidade em relação ao tratamento no braço de controle (HD de baixo fluxo e HD de alto fluxo), e diferentes períodos de acompanhamento. Para mortalidade relacionada a eventos cardiovasculares, o grupo da HDF teve uma redução de 27% (RR: 0,73; IC 95% 0,57-0,92). A avaliação da qualidade de vida também foi um desfecho avaliado e a maior parte dos resultados não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos comparados. A avaliação de eventos adversos demonstrou resultados distintos entre os estudos, em um deles ocorreu uma redução no risco de hospitalização no grupo de HDF (razão de taxa: 0,78; IC 95%: 0,67-0,90) e o risco de mortalidade por complicações infecciosas foi menor no grupo HDF (HR: 0,45; IC95% 0,21–0,96), por outro lado outros dois estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre o risco de internação por infecção no grupo HDF vs HD, HR: 1,21, (IC 95%: 0,94-1,56) e na incidência de hospitalizações (20,4 vs. 18,6 por 100 pacientes anos) nos grupos HDF e HD, respectivamente.

Avaliação econômica: Foi realizado uma análise de custo-efetividade(ACE) comparando HDF-ON vs HD. Na ACE com projeção da utilização destes tratamentos em pacientes crônicos com DRC-5D durante um horizonte temporal de cinco anos com ciclos anuais. Avaliou-se a eficácia dos métodos através de anos de vida salvos, com um modelo de Markov através do software Microsoft Excel. O proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) igual a -R\$ 243.104,21 por ano de vida salvo, com dominância da utilização da HDF-ON. Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, teve uma probabilidade de 61% de ser custo-efetiva quando comparada à HD convencional.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da HDF-ON geraria uma economia de - R\$ 185 milhões em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos. Na análise realizada pela parecerista o impacto em cinco anos, totalizaria o valor de R\$ 154 milhões.

Experiência internacional: O NICE recomenda que a TRS seja escolhida pelo paciente e no caso de escolha por hemodiálise seja preconizado o uso de HDF. No CADTH não foram encontradas recomendações a respeito de sua utilização no Canadá.

Considerações Finais: Em relação ao tratamento com HD, atualmente disponível na saúde suplementar, a HDF-ON não parece trazer vantagens em relação à qualidade de vida relacionada à saúde, mas parece ter resultados favoráveis em relação a mortalidade global e cardiovascular. A certeza destas evidências é considerada muito baixa a moderada, e, portanto, as estimativas de efeito podem vir a ser modificadas com novos estudos.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 10 a 23 do documento submetido pelo proponente (9733080_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

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

O proponente descreve que de acordo com a *US National Kidney Foundation*, a doença renal crônica (DRC) é caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, presentes por um período igual ou superior a três meses. Pode ocorrer devido a diferentes fatores, com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), e apresentar evidências de anormalidades histopatológicas ou marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou exames de imagem. [1–3] Trata-se de uma doença insidiosa de curso prolongado. [4] As principais causas relacionadas a ocorrência de DRC são: Diabetes, Hipertensão arterial, Glomerulonefrite, Doença cística renal, Doenças urológicas e causas desconhecidas. Além dessas causas pessoas com obesidade, idosos ou histórico familiar de DRC possuem uma chance maior de desenvolver a doença. [2,5]

A DRC pode ser dividida em cinco estágios de acordo com o grau de função renal, iniciando no estágio 1, em que se encontram os grupos com lesão renal e TFG normal, até o estágio mais avançado, denominado doença renal crônica em estágio 5D (DRC 5D, com TFG inferior a 10 mL/min/1,73m² deve-se indicar TRS. Em pacientes diabéticos e com idade inferior à 18 anos, pode-se indicar o início da TRS quando a TFG for menor do que 15 mL/min/1,73m² MS.

3.2. Tratamento recomendado

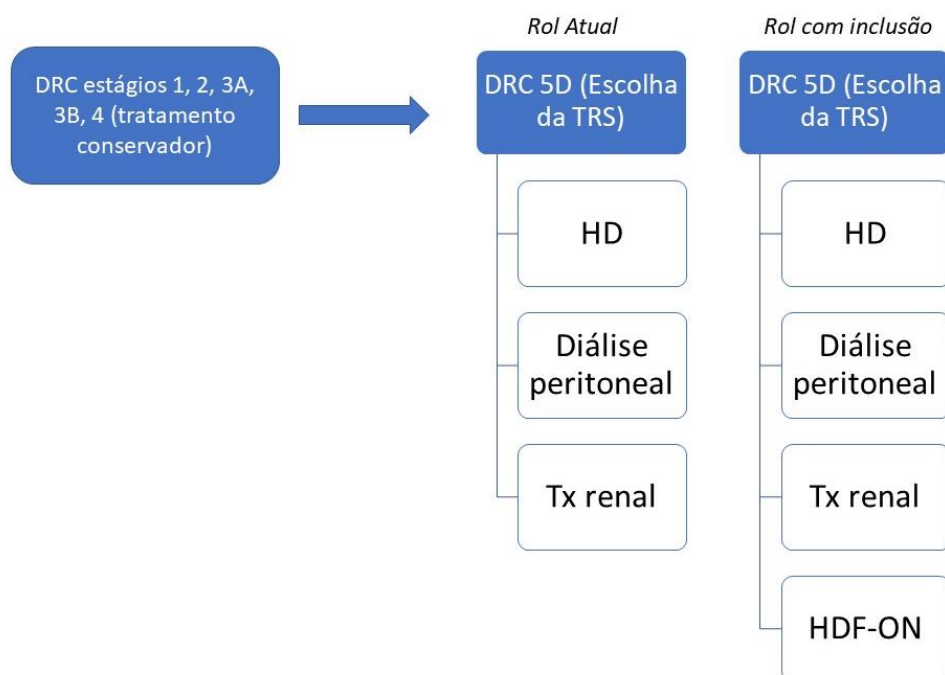
- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento e abordagem terapêutica da DRC: estes aspectos estão apresentados a partir da página 17 do documento submetido pelo proponente (9733080_558451_PTC)

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: Diálise peritoneal ambulatorial contínua, transplante renal e hemodiálise são apresentadas detalhadamente no documento submetido pelo proponente (9733080_558451_PTC) nas páginas 17 a 20.

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não foi apresentado no documento submetido pelo proponente (9733080_558451_PTC).

O fluxo de tratamento antes e após a incorporação da HDF-ON e os tratamentos atualmente incluídos no rol da ANS, está apresentado na **Figura 2**.

FIGURA 2 LINHA DE TRATAMENTO ATUAL E APÓS A INCLUSÃO DA TECNOLOGIA NO ROL ANS



4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

HDF online

O proponente e a literatura trazem que a HDF-ON é um método de hemodiálise que combina a hemodiálise convencional, com a hemofiltração, com membranas de alto fluxo. Na HDF-ON ocorre a

ultrafiltração e difusão, o transporte convectivo, que tem preferência à eliminação de médias e grandes moléculas. No PTC elaborado pelo proponente há a descrição completa do método nas páginas 22 e 23.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Hemodiafiltração online, para Doença Renal Crônica em estágio final (DRC estágio 5d - em diálise), visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar através da alteração de DUT.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Figura 3**.

FIGURA 3 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com DRC estágio 5d dependentes de diálise.
Intervenção (tecnologia)	HDF-ON.
Comparação	HD convencional e HDF.
Desfechos (outcomes)	Eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde: sem restrição de desfechos clínicos. Avaliação econômica: utilização de recursos, custo da doença, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real. Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário.

Pergunta: O uso de HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à HD convencional e HDF?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), o proponente selecionou 21 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com DRC dependentes de diálise tratados com HDF-OL;
- O tamanho da população dos estudos incluídos deveria ser ≥ 100 pacientes.

O proponente descreve que utilizou os *check lists* recomendados para cada tipo de estudo na avaliação de risco de viés, de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [6]

5.2. Avaliação crítica da demanda

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

- PICO, em virtude da inclusão de desenhos de estudo inadequados para o parecer técnico-científico: Estudos de custo da doença, custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e impacto orçamentário;
- Critérios de elegibilidade, estão parcialmente adequados. O ponto que parece fora do contexto do PTC foi elegibilidade avaliações econômicas;
- Estudos incluídos, pela inclusão de estudos não levando em consideração a pirâmide de evidência, ou seja, utilização do desenho de estudo com maior nível de evidência para responder a pergunta do PTC e não todos os tipos de estudo, além disso a inclusão de avaliações econômicas.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente as revisões sistemáticas (evidência 1A segundo os critérios de classificação de evidência de Oxford Center for Evidence-based Medicine). Na ausência de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, seriam considerados ensaios clínicos randomizados. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Figura [4]**.

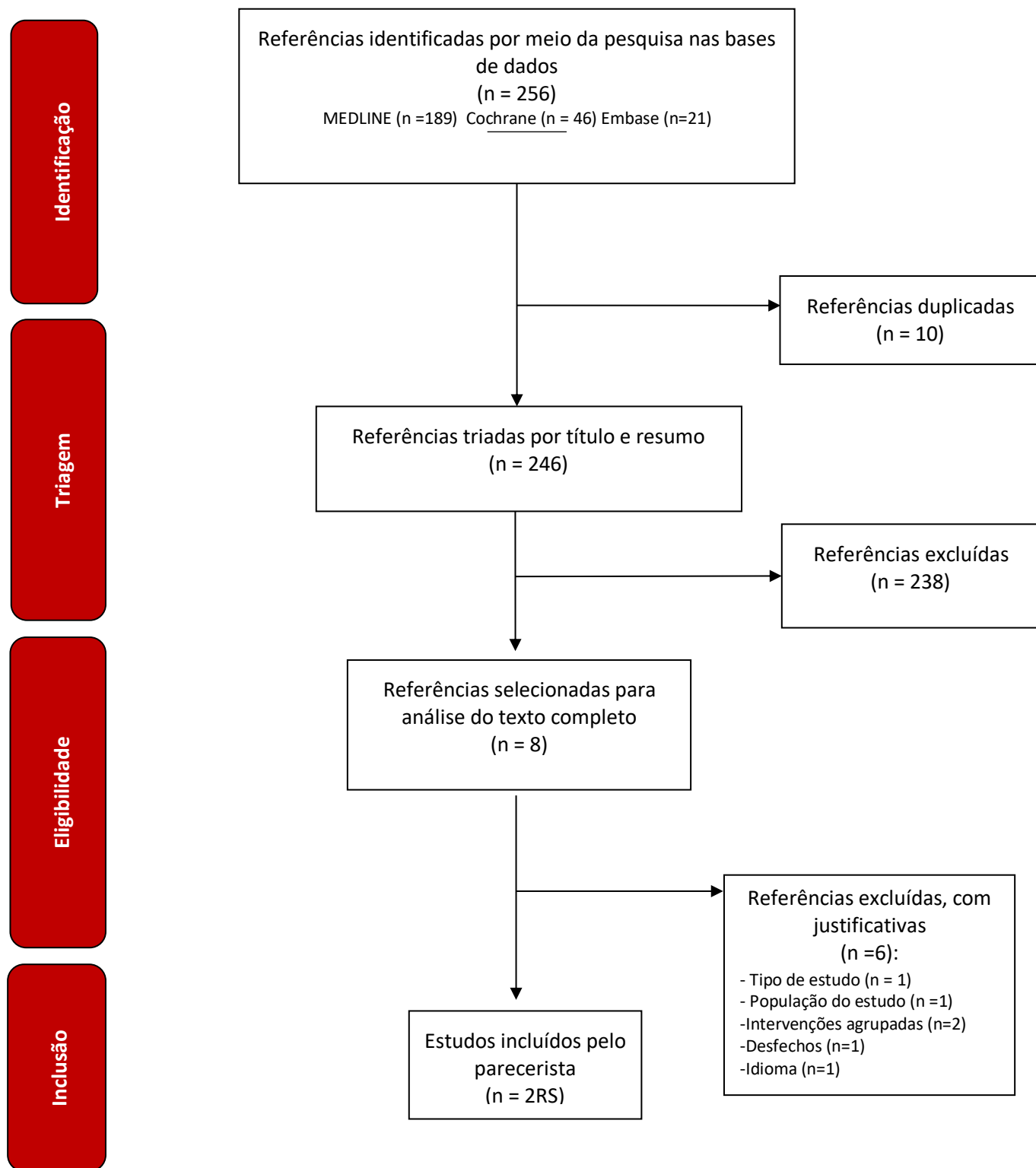
FIGURA 4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Mostovaya <i>et al.</i> , 2014 [7]	X	

Grooteman et al., 2012 [8]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas) incluída na RS
Mazairac et al., 2013 [9]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas)
Ok et al., 2013 [10]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas) incluída na RS
Maduell et al., 2013 [11]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas) incluída na RS
Mercadal et al., 2015 [12]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas)
Morena et al., 2017 [13]		ECR (nível de evidência inferior as revisões sistemáticas incluídas)
Canaud et al., 2006 [14]		Estudo observacional
Locatelli et al., 2017 [15]		Estudo observacional
Panichi et al., 2008 [16]		Estudo observacional
Imamović et al., 2014 [17]		Estudo observacional
Siriopol et al., 2015 [18]		Estudo observacional
Canaud et al., 2015 [19]		Estudo observacional
Canaud et al., 2015 [20]		Estudo epidemiológico
Maduell et al., 2017 [21]		Estudo epidemiológico
See et al., 2018 [22]		Estudo observacional
Devenport et al., 2015 [23]		Análises combinadas de outros estudos
Peters et al., 2016 [24]		Análises combinadas de outros estudos
Nubé et al., 2017 [25]		Análises combinadas de outros estudos
Mazairac et al., 2013 [9]		Análise econômica
Levesque et al., 2015 [26]		Análise econômica

Foi realizado pelo parecerista deste relatório, uma busca adicional, nas bases da Cochrane, Pubmed via Medline e Embase por revisões sistemáticas, com limite de data até setembro de 2019, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do proponente, alterando o tipo de estudo, o qual considerou apenas revisões sistemáticas. Para realização da busca complementar utilizamos os termos descritos na tabela disponível no **Anexo 2**, semelhante a utilizada pelo proponente. Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos o estudo Suwabe et al, 2018[27] além do selecionado pelo proponente: Mostovaya et al, 2014 [7] O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 5**.

FIGURA 5 FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Os estudos selecionados para leitura do texto completo, mas que foram excluídos totalizaram seis, como descrito na **tabela 1**.

TABELA 1 MOTIVO PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS APÓS LEITURA DO TEXTO COMPLETO

Estudo	Motivo para exclusão
Fayad et al, 2018[28]	População de pacientes agudos em UTI
Lu et al, 2018[29]	Desfechos substitutivo para mortalidade (função renal residual)
Fullop, 2018[30]	Revisão não sistemática
Nistor, 2015[31]	RS apresenta dados agrupados entre diferentes intervenções.
Panteli et al, 2015[32]	RS avalia HDF vs HD, desfechos de mortalidade e qualidade de vida. Idioma alemão.
Wang, 2014[33]	RS apresenta dados agrupados entre diferentes intervenções.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo III** descreve as principais características dos dois estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador); e (6) Limitações e AMSTAR.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: eficácia, representado por mortalidade por todas as causas, por eventos cardiovasculares, e qualidade de vida, além disso desfechos de segurança relacionada a eventos adversos. Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE.

Mortalidade:

Mortalidade geral

A revisão sistemática de Mostovaya et al, 2014[7] incluiu seis ECR (1318/1567 intervenção/controle), apresentou resultados favoráveis ao tratamento com HDF-ON com uma diminuição no risco de

mortalidade de 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96), quando utilizado o modelo de efeito aleatório, também é observada uma redução do risco (RR: 0,83; IC 95% 0,68–1,02). Uma metanálise apenas com os estudos em que o desfecho primário era mortalidade [8,10,11] (CONTRAST, TURKISH e ESHOL), apresentou resultados com redução na mortalidade para pacientes em HDF (RR: 0,83; IC95%: 0,67-0,95). Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentam uma variabilidade em relação ao tratamento no braço de controle (HD de baixo fluxo e HD de alto fluxo), e diferentes períodos de acompanhamento. A certeza da evidência tem algumas limitações trazidas pelo autor, em virtude de limitações metodológicas, como falta de cegamento e perda de seguimento (variando de 18% até 47%) nos estudos incluídos, além do risco de viés de publicação, dessa forma considerada baixa pelo parecerista.

Mortalidade relacionada a eventos cardíacos

Para mortalidade relacionada a eventos cardiovasculares, a revisão de Mostovaya et al, 2014[7] realizou metanálise em que foram incluídos quatro estudos e obteve uma redução na mortalidade cardiovascular de 27% (RR: 0,73; IC 95% 0,57-0,92). O efeito permaneceu quando utilizado modelo de efeitos aleatórios (RR: 0,73; 95% CI 0,58–0,92) e quando utilizados taxas de eventos cardiovasculares (taxa relativa: 0,74; IC 95% 0,57–0,95). A certeza da evidência tem algumas limitações trazidas pelo autor, em virtude de limitações metodológicas, como falta de cegamento e perda de seguimento (variando de 18% até 47%) nos estudos incluídos, além do risco de viés de publicação, dessa forma considerada baixa pelo parecerista.

Desfecho qualidade de vida:

Os desfechos relacionados a qualidade de vida são de suma importância, principalmente em doenças crônicas como a doença renal em estágio terminal (5d). O estudo de Suwabe et al, 2018[27] abordou essas questões em sua revisão sistemática, que incluiu seis ECR. Os instrumentos para avaliar qualidade de vida dos pacientes, na maioria dos estudos, foi o questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (*Short Form Health Survey*) ou o KDQOL-SF, que consiste em porções genéricas (SF-36) e específicas para doenças renais (KDQOL) . O questionário é composto por 36 questões divididas em oito domínios com resultados resumidos em escores de componente físico (PCS) e componente mental (MCS) com pontuações sobre atividade social, fadiga e emoção.

Suwabe et al, 2018[27] realizou uma metanálise avaliando os aspectos do componente físico (PCS) do SF-36, (542/547 HDF-ON/HD) e os resultados não foram estatisticamente significativos, com medida pontual favorecendo a hemodiálise DM: -0,77 (IC 95% -1,94 a 0,41 , $p = 0,20$), mesmo quando realizada

análise de sensibilidade a diferença das médias ficou apresentou pontuação mais baixa para HDF-ON, mas não foi estatisticamente significativas, DM: -1,05 (IC 95% -2,67 a 0,57, $p = 0,20$). Ambas análises tiveram baixa heterogeneidade, $I^2 = 0\%$. A certeza da evidência foi considerada moderada devido ao risco de viés e efeitos não significativos dos resultados.

Na análise do componente mental (MCS), com um total de 1209 pacientes, também não obteve diferenças estatisticamente significativas, DM: -1,25 (IC 95%: -3,10 a 0,59, $p = 0,18$, $I^2 = 26\%$) e a tendência da medida pontual permaneceu mais baixa no grupo HDF-ON e sem diferença estatística após análise de sensibilidade. A certeza da evidência foi considerada moderada devido ao risco de viés e efeitos não significativos dos resultados[27].

Em uma análise dos aspectos emocionais com 133 pacientes, a metanálise apresentou aumento não significativo nos escores de emoção no grupo HDF-ON vs HD, DMP: 2,04 (IC 95% -0,65 a 4,73, $p = 0,14$, $I^2 = 97\%$). A certeza da evidência foi considerada muito baixa pela variedade na forma de relato pelos estudos, imprecisão e risco de viés[27].

Na metanálise que avaliou os efeitos nos escores de atividades sociais, incluindo 845 pacientes, a HDF-ON teve valores mais altos estatisticamente significativos em relação a HD, DMP: 1,95 (IC95% 0,05 a 3,86, $p = 0,04$, $I^2 = 97\%$) , e o efeito permaneceu após análise de sensibilidade, DMP: 2,59 (IC 95% 0,09 a 5,08, $p = 0,04$, $I^2 = 98\%$). A certeza da evidência foi considerada baixa variedade na forma de apresentação pelos estudos, risco de viés e heterogeneidade[27].

A fadiga foi avaliada com a metanálise que incluiu 133 pacientes (três estudos). Os resultados apresentaram uma redução não estatisticamente significativa na fadiga no grupo que utilizava HDF-ON e permaneceu da mesma forma após análise de sensibilidade, DMP:1,72 (IC95% -1,49 a 4,94, $p = 0,29$, $I^2 = 98\%$). A certeza da evidência foi considerada muito baixa pela variedade na forma de relato pelos estudos, imprecisão e risco de viés[27].

A maior parte dos resultados não apresentou diferenças estatisticamente significativas e mesmo para os casos em que o resultado obtido teve diferença estatisticamente significativo, é preciso ter cautela pois a escala utilizada varia de 0 a 100, dessa forma uma variação menor que um ponto na escala não parece um resultado clinicamente significativo.

Desfecho de segurança- eventos adversos:

Mostovaya et al, 2014, em sua revisão sistemática relata os resultados dos estudos (CONTRAST, TURKISH e ESHOL) em relação as hospitalizações, mas não foi possível realizar metanálise com os dados. O estudo ESHOL teve uma redução no risco de hospitalização no grupo de HDF (razão de taxa: 0,78; IC 95%: 0,67-0,90) e o risco de mortalidade por complicações infecciosas foi menor no grupo HDF

(HR: 0,45; IC95% 0,21–0,96). O estudo CONTRAST não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o risco de internação por infecção no grupo HDF vs HD, HR: 1,21, (IC 95%: 0,94-1,56). Também o estudo TURKISH não relatou diferença entre os grupos de tratamento na incidência de hospitalizações (20,4 vs. 18,6 por 100 pacientes anos) nos grupos HDF e HD, respectivamente.

O proponente trouxe no form rol e no PTC a proposta de incorporação da HDF-ON para pacientes com DRC em estágio final (5d), e a elaboração deste relatório seguiu essa indicação. Porém, o proponente descreveu na especificação do form rol, que a indicação seria para pacientes com algumas características clínicas, como: doença cardiovascular grave, pacientes com longa expectativa de vida e restrições para transplante renal, crianças em fase de crescimento. Dessa forma, o proponente deveria ter realizado a proposta de inclusão para cada população específica, com PTCs para cada pergunta.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

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

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

1. Modelo: modelagem de markov, utilizando o Microsoft Excel®, considerando quatro estados de transição (HD, HDF-OL, transplante renal e morte), com ciclos de transição anuais. As estimativas foram baseadas em síntese da literatura, Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) e dados do Ministério da saúde representados na **figura 6**.

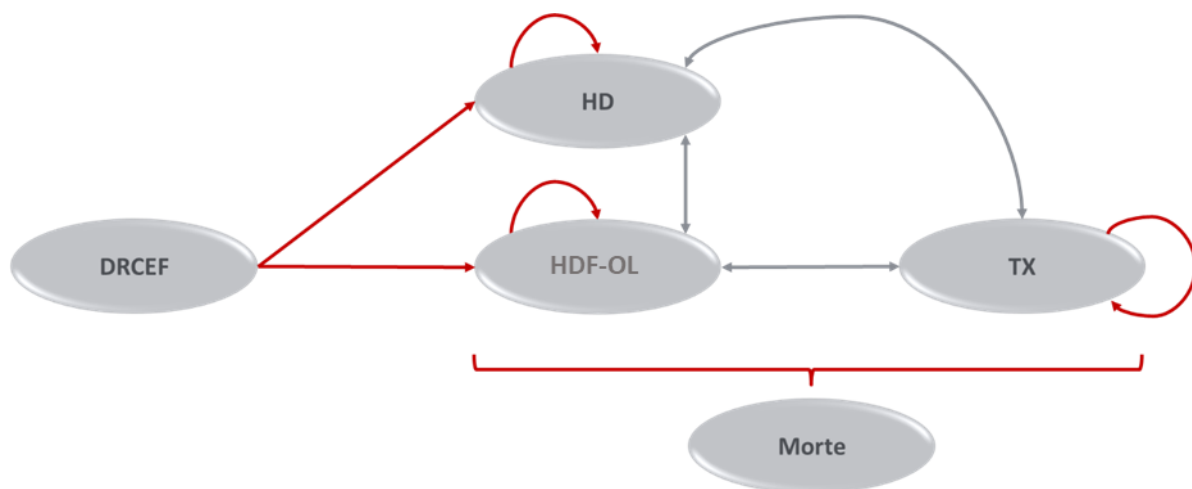


FIGURA 6 REPRESENTAÇÃO DO MODELO ECONÔMICO COM O TRATAMENTO DE HDF-OL PELO PROPONENTE

2. Perspectiva: saúde suplementar.
3. Horizonte temporal: os autores relatam o uso de um horizonte de tempo de 5 anos, justificada pela sobrevida mediana de pacientes com DRC-5D, além disso consideraram em um cenário alternativo o horizonte temporal de 15 anos.
4. População-alvo: pacientes adultos com DRC em estágio final, A população incluída na análise considerou pacientes com idade média de 65 anos.
5. Comparador: HD convencional
6. Taxa de desconto anual: 5%
7. Desfecho de efetividade: anos de vida (AV) salvos. Os dados de complicações como, eventos adversos, mortalidade por AVC são provenientes do estudos Manduelli, 20.
8. Estimativa de recursos: foram incluídos os custos diretos do tratamento da DRC, eventos adversos e morte causada por AVC. A fonte das informações foi baseada na opinião de especialistas e de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – 5ª edição (CBHPM)
9. Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:

- HDF-OL foi utilizado o valor de reembolso (R\$ 553,65) do procedimento 3.09.09.13-9 – Hemodepuração de casos agudos – até 4 horas (sessão hemodiálise, hemofiltração, hemodiafiltração isolada, plasmaferese ou hemoperfusão), uma vez que o procedimento de HDF-OL ainda não faz parte dos procedimentos constantes da lista da CBHPM.
- HD foi utilizado o valor de reembolso (R\$ 487,96) do procedimento 3.09.09.03-1, de acordo com CBHPM.
- Consultas e exames de acordo com a CBHPM.
- Eventos adversos relacionados aos tratamentos foram definidos através da opinião de especialistas e custeados de acordo com a CBHPM 5ª edição Lista CMED – PF 18% e revista Simpro para procedimentos, medicamentos e materiais, respectivamente.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou as razões de custo efetividade incremental (RCEI) com dominância da utilização da HDF-ON, apresentando maior efetividade e gerando menos custo quando comparado com a HD padrão, totalizando uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a -R\$ 243.104,21 reais por ano de vida salvo, os resultados são apresentadas nas **Tabelas 2**. Após análise de sensibilidade probabilística apresenta em um horizonte temporal de cinco ano que HDF-OL teve uma probabilidade de 61% de ser custo-efetiva quando comparada à HD convencional (**figura 7**).

TABELA 2 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da hemodiafiltração online do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI(\$/AVS)
HDF-ON	4,46	0,03	R\$ 419.879,55	-R\$ 6.803,34	-R\$ 243.104,21/AVS
HD	4,43		R\$ 426.682,89		

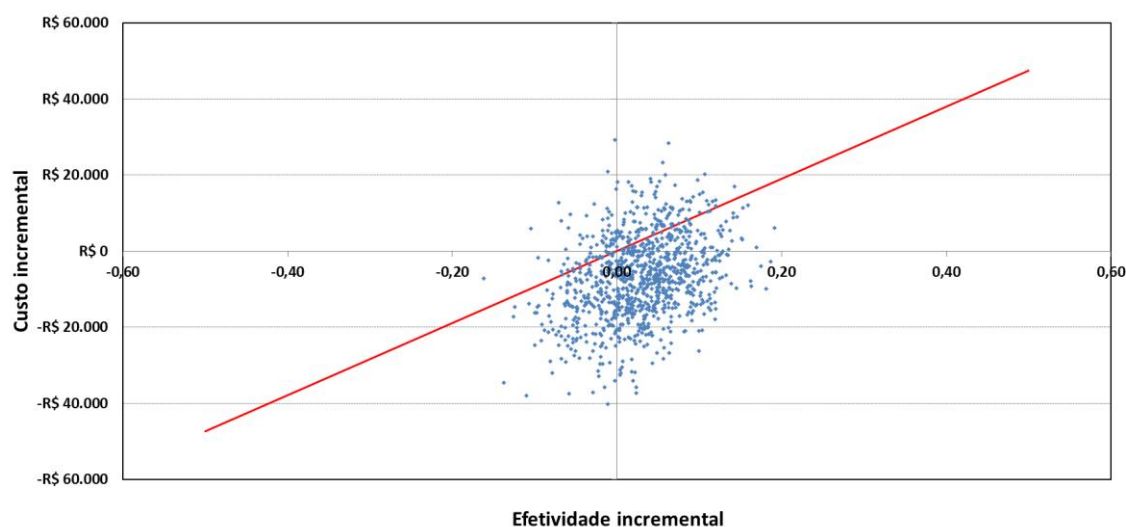


FIGURA 7 RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO PROPONENTE

Os achados do proponente devem ser interpretados com cautela. A utilização de dados baseadas no estudo de Maduell, 2013 devem ser consideradas com cautela, pois esse estudo encontrou uma redução de risco de mortalidade de 30% no grupo HDF-ON, resultados não encontrados em outros estudos e que podem estar impactando nos valores de efetividade dessa análise, visto que na metanálise de Mostovaya, 2014 HDF-ON apresenta uma redução de 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96). Como sugestão, o proponente poderia utilizar como fonte de dados os outros estudos incluídos em seu parecer técnico científico, também os dados da RS de Suwabe, 2018, com resultados relacionados a qualidade de vida. Vale ressaltar que em relação aos custos, o proponente poderia ter realizado uma análise de sensibilidade determinística como os valores de HDF-ON na rede particular.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

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

A AIO foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento de doença renal crônica em estágio terminal (DRC-5D)

2) Modelo: o proponente elaborou o modelo utilizando o software Excel 2016 para a produção da AIO. Nesta análise crítica foi utilizado o software Microsoft Excel® para replicar a AIO da introdução da HDF-ON no mercado de saúde suplementar.

3) Perspectiva: saúde suplementar.

4) Horizonte temporal: cinco anos.

5) Cenários adotados para comparação:

A- pré incorporação: DRC-5D = 100% em HD

B-pós-incorporação: DRC-5D= 86,3% em HD e 13,7% em HFD-ON

6) Comparador: terapia renal substitutiva através de HD.

7) Delimitação da população de interesse: O proponente considerou os pacientes que optando por HD, uma parte utilizaria HDF-ON, dessa forma não incluíram os pacientes que utilizam diálise peritoneal(**tabela 3**). A proporção do número de pacientes em cada cenário foi realizada a partir de dados do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), de 2017 [34] com projeções para os anos posteriores. A parecerista do presente relatório utilizou em sua análise complementar números do Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018 em que a prevalência em 2018 foi estimada em 640 pmp, alterando a proporção de pacientes atendidos. [35].(**tabela 3**)

TABELA 3 PROJEÇÃO PROPONENTE E PARECERISTA DAPOPULAÇÃO EM TRS-HD NA SAÚDE SUPLEMENTAR NO BRASIL

ANO	População proponente	População parecerista
2020	25.270	25,572
2021	26.196	26,540
2022	27.125	27,511
2023	28.056	28,485
2024	28.989	29,461
Total	135,636	137,569

8) Participação no mercado: Para o cenário alternativo, o proponente assumiu a participação do mercado para cada tratamento de pacientes que optaram por HD passaria de 100% em HD para: DRC-5D= 86,3% em HD e 13,7% em HDF-ON.

Porém, não ficou claro a origem dos 13,7% que passariam para HDF-ON. Dessa forma, a parecerista utilizou a referência Canaud, 2019 “*Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration*” [36] que apresenta a distribuição global de TRS em pacientes com DRC-5D, entre os paciente em diálise, 10% utilizam HDF, variando de <1% na América do Norte até 26% na Europa e com tendência de crescimento até 2030. Baseado nessas informações a parecerista considerou as quotas de mercado partindo de 10 %, com crescimento de 1% em cada ano.

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos do tratamento de paciente com DRC-5D, de acordo com o mínimo recomendado pelo ministério da saúde, nas Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC de 2014 que incluem consultas, exames e as seções de HD ou HDF-ON. O proponente utilizou a fonte recomendada pela ANS para procedimento que é a tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Também foram considerados custos com complicações, como internações e AVC, e além da CBHPM foram utilizados dados CMED 20/11/2015, PF18%, e outras fontes.

A AIO feita pelo proponente foi considerada com algumas limitações, pois o proponente inclui os custos da ocorrência de EAs, AVC, que para quantificação de ocorrência em cada intervenção foi utilizado o estudo Manduell, 2013, de modo que os custos poderiam favorecer a HDF-ON. **Tabela 6.**

TABELA 4 CUSTO ANUAL MÉDIO DE ACORDO COM RESULTADOS DO MODELO DO PROPONENTE

Desfechos	HDF-OL	Sem HDF-OL
Custo com hemodiálise	R\$ 288.401,92	R\$ 355.180,39
Custo com HDF-OL	R\$ 77.171,61	R\$ 0,00
Custo com transplante	R\$ 6.870,58	R\$ 6.844,81
Custo com AVC	R\$ 1.312,71	R\$ 3.433,00
Custo com EAs	R\$ 45.965,82	R\$ 60.813,85
Custo Total (em 5 anos)	R\$ 419.879,55	R\$ 426.682,89

Custo anual médio	R\$ 83.975,91	R\$ 85.336,58
--------------------------	----------------------	----------------------

De acordo com a AIO realizada pelo proponente a incorporação da HDF-OL trará uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 34 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 185 milhões. **(tabela 7)**

TABELA 5 AIO REALIZADA PELO PROPONENTE

Impacto Orçamentário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Cenário Atual	2.156.475.036	2.235.516.424	2.314.786.362	2.394.235.689	2.473.801.747	11.574.815.257
Cenário com HDF-OL	2.122.090.637	2.199.871.732	2.277.877.732	2.356.060.262	2.434.357.661	11.390.258.023
Incremental	-34.384.399	-35.644.692	-36.908.629	-38.175.427	-39.444.086	-184.557.234

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, na qual foi utilizando apenas os valores do custo de HD versus HDF-ON, sem a inclusão dos custos de complicações e hospitalizações. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Figura 8 e tabelas 6 e 7, que utilizaram como parâmetros e fontes de dados os disponíveis utilizados pelo proponente.

TABELA 6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL PARECERISTA

Período	HD	Inclusão HDF-ON
2020	1,911,041,697.86	1,935,231,115.62
2021	1,983,395,579.03	2,008,500,831.46
2022	2,055,980,270.04	2,087,209,080.40
2023	2,128,750,393.31	2,163,779,038.90
2024	2,201,648,566.91	2,240,663,537.54

Total	10,280,816,507.14	10,435,383,603.93
-------	-------------------	-------------------

Ao contrário da AIO realizada pelo proponente que demonstrada uma economia com a incorporação da HDF-ON, a AIO realizada pela parecerista resultou em um impacto orçamentário ao longo de cinco anos de aproximadamente R\$ 154 milhões.

TABELA 7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL REALIZADO PELA PARECERISTA

Período	Inclusão HDF-ON x HD
2020	24,189,417.76
2021	25,105,252.44
2022	31,228,810.37
2023	35,028,645.59
2024	39,014,970.63
Total	154,567,096.78

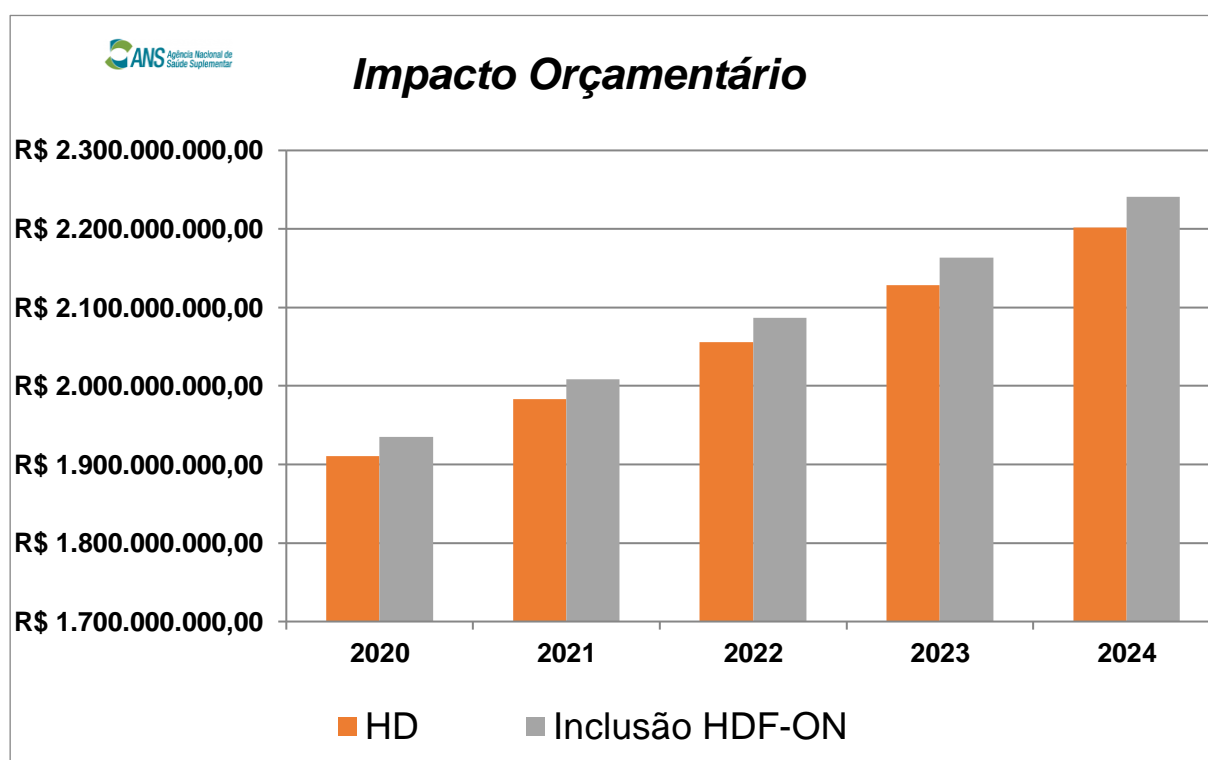


FIGURA 8 RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (MILHÕES DE REAIS) REALIZADO-PARECERISTA

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Agências internacionais:

Nacional Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline UK - Renal replacement therapy and conservative management:

A resolução NG107 de 03 de outubro de 2018, do NICE, disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng107/chapter/Recommendations#choosing-modalities-of-renal-replacement-therapy-or-conservative-management> traz na diretriz sobre a Terapia de Substituição Renal (TRS) e o Manejo Conservador na Doença Renal Crônica Avançada:

- Orienta que sejam oferecidas as modalidades de TRS de diálise em casa ou em centros de diálise, e que esta escolha seja baseada nas características clínicas e preferências de cada paciente.
- Para as pessoas que escolhem a hemodiálise / hemodiafiltração (HD / HDF): Considere HDF em vez de HD se estiver no centro (unidade hospitalar ou satélite).
- Oferecer a todas as pessoas que escolhem diálise peritoneal uma opção de diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) ou diálise peritoneal automatizada (DPA), se isso for medicamente apropriado. Considerar a diálise peritoneal como a primeira escolha para crianças de 2 anos ou menos.

5.7. Implementação

A implementação da hemodiafiltração online já vem sendo utilizada em alguns hospitais, principalmente em pacientes agudos no cenário nacional. A implementação trará custos adicionais para clínicas e centros de diálise, pois será necessário a aquisição de máquinas específicas para essa modalidade de diálise, com um módulo de dialisato de ultrafiltração ultra-puro.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da hemodiafiltração online para tratamento da DRC-5D é baseada em duas revisões sistemáticas, que apresentam uma redução

significativa na redução do risco de mortalidade geral e relacionada a eventos cardiovasculares no uso de HDF-ON, quando comparado com HD, com qualidade da evidência considerada baixa. Também foi avaliado a qualidade de vida e a HDF-ON parece não impactar de forma clinicamente significativa os pacientes em comparação aos que realizam HD, a certeza da evidência considerada entre muito baixa a moderada.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Bastos M, Kirsztajn G. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011;33:93–108.
- [2] Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:248–53. doi:10.1590/S0104-42302010000200028.
- [3] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease 3: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- [4] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- [5] Cherchiglia M, Machado E, Szuster D, Andrade E, Acúrcio F, Caiaffa W, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública* 2010;44:639–49.
- [6] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- [7] Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial* 2014;27:119–27. doi:10.1111/sdi.12200.
- [8] Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1087–96.
- [9] Mazairac AHA, de Wit GA, Grooteman MPC, Penne EL, van der Weerd NC, den Hoedt CH, et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:82–9. doi:10.2215/CJN.00010112.

- [10] Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: Results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:192–202. doi:10.1093/ndt/gfs407.
- [11] Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:487–97. doi:10.1681/ASN.2012080875.
- [12] Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Urena Torres P, de Cornelissen F, Edet S, et al. Hemodiafiltration Versus Hemodialysis and Survival in Patients With ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis* 2016;68:247–55. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.016.
- [13] Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* 2017;91:1495–509. doi:10.1016/j.kint.2017.01.013.
- [14] Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: european results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087–93. doi:10.1038/sj.ki.5000447.
- [15] Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: A “real-world” comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:683–9. doi:10.1093/ndt/gfx277.
- [16] Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2337–43. doi:10.1093/ndt/gfm951.
- [17] Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, et al. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2014;46:1191–200.
- [18] Siriopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:294–301. doi:10.1093/ndt/gfu347.

- [19] Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JI, Gurevich K, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron* 2015;129:179–88. doi:10.1159/000371446.
- [20] Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int* 2015:1–9. doi:10.1038/ki.2015.139.
- [21] Maduell F, Varas J, Ramos R, Martin-Malo A, Pérez-Garcia R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol* 2017;46:288–97. doi:10.1159/000481669.
- [22] See EJ, Hedley J, Agar JWM, Hawley CM, Johnson DW, Kelly PJ, et al. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2018:[Epub ahead of print]. doi:10.1093/ndt/gfy209.
- [23] Davenport A, Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Grooteman MPC, Asci G, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: The effect of adjustment for body size. *Kidney Int* 2016;89:193–9. doi:10.1038/ki.2015.264.
- [24] Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: A pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:978–84. doi:10.1093/ndt/gfv349.
- [25] Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: A cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:548–55. doi:10.1093/ndt/gfw381.
- [26] Lévesque R, Marcelli D, Cardinal H, Caron M-L, Grooteman MPC, Bots ML, et al. Cost-Effectiveness Analysis of High-Efficiency Hemodiafiltration Versus Low-Flux Hemodialysis Based on the Canadian Arm of the CONTRAST Study. *Appl Health Econ Health Policy* 2015. doi:10.1007/s40258-015-0179-0.
- [27] Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K. Effect of online

- hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2018;13:e0205037. doi:10.1371/journal.pone.0205037.
- [28] Fayad All, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2018.
- [29] Lu W, Ren C, Han X, Yang X, Cao Y, Huang B. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12325. doi:10.1097/MD.00000000000012325.
- [30] Fülöp T, Tapolyai MB, Zsom L, Molnar MZ, Abdul Salim S, Újhelyi L, et al. Successful Practice Transitioning Between Hemodialysis and Hemodiafiltration in Outpatient Units: Ten Key Issues for Physicians to Remember. *Artif Organs* 2018;42:925–32. doi:10.1111/aor.13135.
- [31] Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006258. doi:10.1002/14651858.CD006258.pub2.
- [32] Panteli D, Wittenbecher F, Busse R. [Hemodiafiltration compared to hemodialysis regarding all-cause mortality and quality of life: a systematic review]. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:e114-9. doi:10.1055/s-0041-102110.
- [33] Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of hemodiafiltration or hemofiltration compared with hemodialysis on mortality and cardiovascular disease in chronic kidney failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2014;63:968–78. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.435.
- [34] Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. *J Bras Nefrol* 2017;39:261–6. doi:10.5935/0101-2800.20170049.
- [35] Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Brazilian J Nephrol* 2020:1–10. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234.
- [36] Canaud B, Köhler K, Sichart J-M, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in

- haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2020;35:398–407. doi:10.1093/ndt/gfz005.
- [37] Summary of recommendation statements - Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:5–14. doi:10.1038/kisup.2012.77.
- [38] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). RRT and conservative management: Cost-effectiveness analysis: HDF versus high flux HD. Geneva: NICE; 2018.
- [39] Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, La Greca G, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996;50:1293–302.
- [40] Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini L a, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1798–807. doi:10.1681/ASN.2010030280.
- [41] Wizemann V, Külz M, Techert F, Nederlof B. Efficacy of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:27–30.

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020
Estudo em análise: Hemodiafiltração online_9733080

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação
Informações preliminares		
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.
Autores	2	Identifica os autores.
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.
Contextualização		
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.
Métodos		
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.

	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).
Discussão		
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.
Outros		
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3, 4.1, 4.2	Não	O proponente não apresenta esses dados no PTC

8.4 e 9.1	Parcial	O proponente deveria incluir apenas estudos com foco em dados de eficácia de s de evidência para seleção dos estudos. Da forma como foi feito incluiu desde revisi econômicas.
9.2 e 9.3	Parcial	O proponente apresenta resultados de todos os estudos incluídos, porém poderi organizada e resumida. Além disso, a apresentação da avalaição de risco de viés também.

Anexo II: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de Dados
<p>PUBMED SYSTEMATIC REVIEW- mesma utilizada pelo proponente</p> <p>(((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")))) OR ((("Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "End-Stage Kidney Disease" OR "Disease, End-Stage Kidney" OR "End Stage Kidney Disease" OR "Kidney Disease, End-Stage" OR "Chronic Kidney Failure" OR "End-Stage Renal Disease" OR "Disease, End-Stage Renal" OR "End Stage Renal Disease" OR "Renal Disease, End-Stage" OR "Renal Disease, End Stage" OR "Renal Failure, End-Stage" OR "End-Stage Renal Failure" OR "Renal Failure, End Stage" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "ESRD")))) AND ((("Hemodiafiltration"[Mesh] OR "Acetate-Free Biofiltration" OR "Acetate Free Biofiltration" OR "Acetate-Free Biofiltrations" OR "Biofiltrations, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate-Free" OR "Biofiltration, Acetate Free")))) AND ((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]))</p> <p>189 RS</p>
<p>COCHRANE</p> <p>#1 (MeSH descriptor: [Hemodiafiltration] explode all trees) OR (Acetate-Free Biofiltrations) OR (Acetate Free Biofiltration) OR (Biofiltration, Acetate Free) OR (Biofiltrations, Acetate-Free) OR (Acetate-Free Biofiltration) OR (Biofiltration, Acetate-Free) OR (Hemodiafiltration)</p> <p>#2 (Renal Insufficiency Chronic) OR (End Stage Renal Disease) OR (MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>46 RS</p>
<p>EMBASE</p> <p>#1 ('renal'/exp OR renal) AND insufficiency AND chronic OR (end AND stage AND ('renal'/exp OR renal) AND ('disease'/exp OR disease))</p> <p>#2 'haemodiafiltration'/exp OR haemodiafiltration OR 'hemodiafiltration'/exp OR 'hemodiafiltration'</p> <p>#3 (#1 AND #2) AND 'systematic review'/de</p> <p>21 RS</p>

ANEXO III – Quadro resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Limitações
Mostovaya et al., 2014 [7] Revisão Sistemática de 6 ECR com metanálise [8,10,11,39– 41] Holanda	Pacientes com DRC em estágio final (5d) (n=2.885) Duração: 2 a 3 anos	Hemodiafiltração online X HD padrão (alto- fluxo ou baixo- fluxo)	Mortalidade por todas as causas Mortalidade cardiovascular Hospitalização	HDF x HD: RR= 0,84 (0,73-0,96) HDF x HD: RR= 0,73 (0,57-0,92) Não foi realizado metanálise	A busca foi realizada em apenas uma base de dados. Os estudos incluídos possuíam limitações metodologias como ausência de cegamento e perda de acompanhamento na maior parte dos estudos.
Suwabe et al. 2018[27] Revisão Sistemática de 6 ECR com metanálise Estados Unidos	Pacientes adultos com DRC em estágio final (5d) (n =1.334) Duração: 8 semanas a 5 anos	Hemodiafiltração online X HD padrão (alto- fluxo ou baixo- fluxo)	Qualidade de vida SF-36 Componente físico (PCS) Componente mental (MCS) Atividades sociais	HDF-ON x HD: DM= -0,77 (- 1,94 a 0,41) p = 0,2 HDF-ON x HD: DM=-1,25 (-3,10 a 0,59) p = 0,18 HDF-ON x HD: DMP=1.95 (0,05- 3,86) p = 0,04	A busca foi realizada em apenas duas base de dados. Os estudos incluídos possuíam limitações metodologias como ausência de cegamento e perda de acompanhamento. Variabilidade entre as características dos estudos incluídos como: pacientes em HD de baixo fluxo e HD de alto fluxo, diferentes momentos de avaliação de qualidade de vida.

Quadro 2- Avaliação da qualidade da revisões sistemáticas selecionadas na busca.

Questões do AMSTAR-2	Mostovaya et al., 2014	Suwabe et al. 2018
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim
2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Parcial	Sim
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Não	Parcial
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Não	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Sim	Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim

14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Sim
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim
QUALIDADE	Baixa	Alta
PTC	Incluída	Incluída

Anexo IV: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020
Estudo em análise: Hemodiafiltração online_9733080

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		x			
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			x		7
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				7

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				7
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				7
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				7
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				8
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.		x			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.		x			
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		13-14

[illegible]

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				20

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não houve identificação dos responsáveis pela análise econômica
4	Parcial	Não foi apresentado um resumo executivo no documento.
22	não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.
5	Parcial	O proponente apenas descreve a população com DRC5d, sem descrição de características sócio-demográficas e fonte das informações.
item n°12-13	Parcial	A principal fonte de informações da AES é o estudo Maduell, 2013 (estudo ESHOL), mas não é justificado essa escolha. Sendo que este estudo é o único que apresenta um resultado de risco de mortalidade 30% menor no grupo HDF-ON. Não está claro porque não foram considerados os estudos incluídos nas RS, como Grooteman, 2012 (estudo CONTRAST) e Ok, 2013 (estudo TURKISH), com peso de 48% e 16% respectivamente, e Maduell 31% na metanálise de mortalidade de Mostovaya et al, 2014.

14	Parcial	O proponente relata que utilizou a definição dos recursos para DRC de acordo com a opinião de especialistas, porém não relata como isso foi feito. Como o procedimento de HDF-OL não faz parte dos procedimentos constantes da lista da CBHPM poderia ter verificado o custo na rede particular.
----	---------	--

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

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

Estudo em análise: Hemodiafiltração online_9733080

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				7
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				7.00
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		10.00
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				10.00

Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				10.00
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		AE
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				AE
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				AE
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				pg8-9
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							

Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		10
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		10
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				10
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).		x			
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				11
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				11
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				11
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			

Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				13
-------------	----	--	---	--	--	--	----

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	parcial	O proponente não descreve com detalhes as informações da intervenção e comparador, justificando que utilizou os dados apresentados na Avaliação econômica.
6	parcial	A descrição das quotas de mercado que seriam utilizadas com a incorporação da HDF-ON são descritas na avaliação econômica.
19	parcial	No corpo inicial do documento há uma descrição breve sobre o método da AIO, mas o anexo do documento e as planilhas da AIO estão bastante detalhadas. Foi fundamental o envio das planilhas da AIO do proponente.
22	não	Não apresenta uma discussão sobre os resultados e possíveis limitações da avaliação.
23	Não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.

