

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

Radioterapia intraoperatória com elétrons para o tratamento do câncer de mama inicial.

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.....	8
4.1. Descrição.....	8
4.2. Ficha técnica.....	8
5. Análise da evidência.....	9
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	9
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	10
5.3. Resultados do estudo incluído.....	15
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	21
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	22
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	26
5.7. Implementação.....	27
5.8. Considerações finais.....	27
6. Referências.....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica

Figura 2. Gráfico com o impacto orçamentário proposto no relatório.

LISTA DE QUADROS

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

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico ELIOT

Quadro 5. Resultados dos desfechos do estudo ELIOT

Quadro 6. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo incremental do estudo de custo-minimização elaborado pelo proponente

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado

Tabela 3. Valoração dos procedimentos utilizados na AIO proposta (base CBHPM 5ª edição/2018)

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário proposta neste relatório (difusão 10%/50% em 5 anos)

LISTA DE ANEXOS

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

Anexo 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído ELIOT

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

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

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses

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

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da RADIOTEAPIA INTRAOPERATÓRIA COM ELÉTRONS para o tratamento de CÂNCER DE MAMA INICIAL, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.12EVUmUF7e5I6	9618019	Pessoa física

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Radioterapia intraoperatória com elétrons.

Indicação: Câncer de mama inicial (diâmetro do tumor de até 2,0 cm), graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo, em mulheres com idade entre 48 e 75 anos submetidas a cirurgia conservadora.

Introdução: O câncer de mama em fase inicial inclui pacientes com estágios I, IIA e um subgrupo de pacientes no estágio IIB (T2N1). O tratamento preconizado para estas pacientes inclui cirurgia conservadora, seguida ou não de quimioterapia e radioterapia. Atualmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla em seu rol, como modalidade de radioterapia para estas pacientes, a radioterapia externa conformacional.

Pergunta: (P) câncer de mama inicial (diâmetro do tumor de até 2,0 cm), graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo, em mulheres com idade entre 48 e 75 anos submetidas a cirurgia conservadora; (I) radioterapia intraoperatória com elétrons; (C) radioterapia externa conformacional; (O) sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, taxa de controle da doença, medidas de qualidade de vida e segurança.

Evidências científicas: Foi identificado um único ensaio clínico randomizado, de equivalência, de fase 3, com 1.305 participantes (estudo ELIOT), que comparou a radioterapia intraoperatória com elétrons com a radioterapia externa conformacional para mulheres com câncer de mama inicial. Este estudo apresentou risco de viés moderado. Os resultados do seguimento de cinco anos do estudo ELIOT sugeriram equivalência entre a radioterapia intraoperatória com elétrons e a radioterapia conformacional externa em termos de sobrevida global (evidência de certeza baixa), com menor taxa de eventos adversos cutâneos associados à radioterapia intraoperatória (evidência de certeza baixa). A recorrência local foi maior com a radioterapia intraoperatória, mas as análises de subgrupo considerando a subpopulação de interesse do proponente (tumor com diâmetro de até 2,0 cm, graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo) mostraram equivalência da recorrência local quando comparada à radioterapia conformacional externa. A qualidade de vida não foi avaliada neste estudo.

Avaliação econômica: A análise de custo-minimização apresentada pelos proponentes mostra uma economia de -R\$ 12.968,73 favorecendo a radioterapia intraoperatória considerando a perspectiva da saúde suplementar.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental acumulado com o cenário projetado considerando a disponibilização progressiva da radioterapia intraoperatória foi de R\$ -49.987.605,55 (negativos) em comparação com o cenário atual (radioterapia conformacional), em um horizonte temporal de cinco anos.

Experiência internacional: Não foram identificadas avaliações da radioterapia intraoperatória com elétrons nas páginas eletrônicas da agência de avaliação e tecnologias do Reino Unido (NICE) e do Canadá (CADTH).

Considerações Finais: Esta análise crítica identificou um ensaio clínico randomizado fase 3, de equivalência, com 1.305 participantes (estudo ELIOT) (risco de viés moderado). Os resultados do seguimento de cinco anos do estudo ELIOT sugeriram equivalência entre a radioterapia intraoperatória com elétrons e a radioterapia conformacional externa em termos de sobrevida global (evidência de certeza baixa), com menor taxa de eventos adversos cutâneos associados à radioterapia intraoperatória (evidência de certeza baixa). A recorrência local foi maior com a radioterapia intraoperatória, mas as análises de subgrupo considerando a subpopulação de interesse do proponente mostraram equivalência da recorrência local quando comparada à radioterapia conformacional externa. O impacto orçamentário projetado por este relatório de avaliação crítica estimou uma economia de R\$ -49.987.605,55 em cinco anos com a incorporação da tecnologia em questão. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se considerar os aspectos práticos de realização do procedimento intraoperatório em serviços onde o deslocamento das pacientes durante a cirurgia é mais complexo devido a distância entre o centro cirúrgico e o local da radioterapia.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Na página 6 do documento submetido pelo proponente (9618019_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença e etiologia;
- (ii) dados epidemiológicos; e

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 7 e 8 do documento submetido pelo proponente (9618019_558451_PTC);

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: no documento submetido pelo proponente, as únicas opções terapêuticas disponíveis na saúde suplementar para estes casos são os cuidados gerais em saúde (páginas 9 e 10) (9618019_558451_PTC);

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Radioterapia intraoperatória com elétrons. Descrição da tecnologia foi identificada nas páginas 8 e 9 do documento submetido pelo proponente (9618019_558451_PTC).

4.2. Ficha técnica

Não se aplica. Item suprimido por não se tratar de medicamento, OPME ou reagente laboratorial.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA COM ELÉTRONS para o tratamento do CÂNCER DE MAMA INICIAL, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Para a busca e seleção de evidências no parecer técnico-científico (PTC), o proponente construiu a pergunta estruturada apresentada no **Quadro 2**. As informações foram extraídas do documento apresentado pelo proponente (9618019_558451_PTC, página 11) e do PDF do formSUS_9618019.

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Câncer de mama inicial (diâmetro do tumor de até 2,0 cm), graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo, em mulheres com idade entre 48 e 75 anos submetidas a cirurgia conservadora.
Intervenção (tecnologia)	Radioterapia intraoperatória com elétrons
Comparação	Radioterapia adjuvante conformacional
Desfechos (outcomes)	Controle local e sobrevida global
Tipo de estudo	Estudo fase III randomizado

Pergunta: O uso da radioterapia intraoperatória com elétrons no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Para o PTC, com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca na base MEDLINE (via PubMed), o proponente incluiu um estudo (estudo ELIOT) {Veronesi 2013}.

- Critérios de inclusão dos estudos (página 12):
 - Estudo fase III randomizado que compara a estratégia proposta àquela coberta, atualmente, pelo rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar.
 - População ou subgrupos de interesse: pacientes com idade entre 48 e 75 anos, com diagnóstico de neoplasia de mama inicial submetidas a cirurgia conservadora com

margens livres, com neoplasia apresentando diâmetro máximo de 2,5 cm e axila clinicamente negativa,

- Intervenção ou tecnologia avaliada: radioterapia intraoperatória com elétrons
 - Desfechos: controle local e sobrevida global.
-
- Critérios de exclusão de estudos: não apresentados.
 - Avaliação do risco de viés do estudo incluído: não apresentado.
 - Avaliação da qualidade da evidência (página 14):
 - Desfecho: controle local – alta
 - Desfecho: sobrevida global – alta
 - Desfecho: efeitos secundários - moderada

5.2. Avaliação crítica da demanda

A análise crítica da demanda apresentada pelo proponente foi realizada de acordo com o *checklist* para PTC (**ANEXO 1**) e está detalhada a seguir.

Quanto aos critérios de elegibilidade assumidos pelo proponente para o PTC, esta análise crítica identificou as seguintes limitações estruturais e conceituais, sem aparente impacto nos resultados das buscas:

- Inclusão limitada para ensaios clínicos de fase III. Embora este desenho de estudo seja adequado, seria razoável também considerar ensaios clínicos fase II com grupo comparador e estudos clínicos fase IV caso existentes.
- Inclusão limitada para estudos que avaliassem os desfechos controle local e sobrevida global. Limitar a inclusão de estudos pelo desfecho não é apropriado, pois expõe o PTC aos impactos do viés de seleção ou relato seletivo dos desfechos.

PICOS utilizado para a presente análise crítica foi:

P = Câncer de mama inicial (diâmetro do tumor de até 2,0 cm), graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo, em mulheres com idade entre 48 e 75 anos submetidas a cirurgia conservadora.

I = Radioterapia intraoperatória com elétrons

C = Radioterapia adjuvante conformacional

O = sobrevida global, eventos adversos graves (desfechos primários), sobrevida livre de doença, eventos adversos gerais, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral.

S = ensaios clínicos randomizados fase II, III ou IV.

Quanto à busca por estudos, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca foi realizada uma nova estratégia de busca para as bases utilizadas pelo proponente. As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICOS para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente [Higgins 2019].

O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (data da reprodução não relatada pelo proponente) e das estratégias de busca propostas nesta análise crítica (reproduzida em 25/06/2020, com limite para estudos publicados até 4 de maio de 2019 – conforme recomendação do *template* da presente análise crítica).

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas.

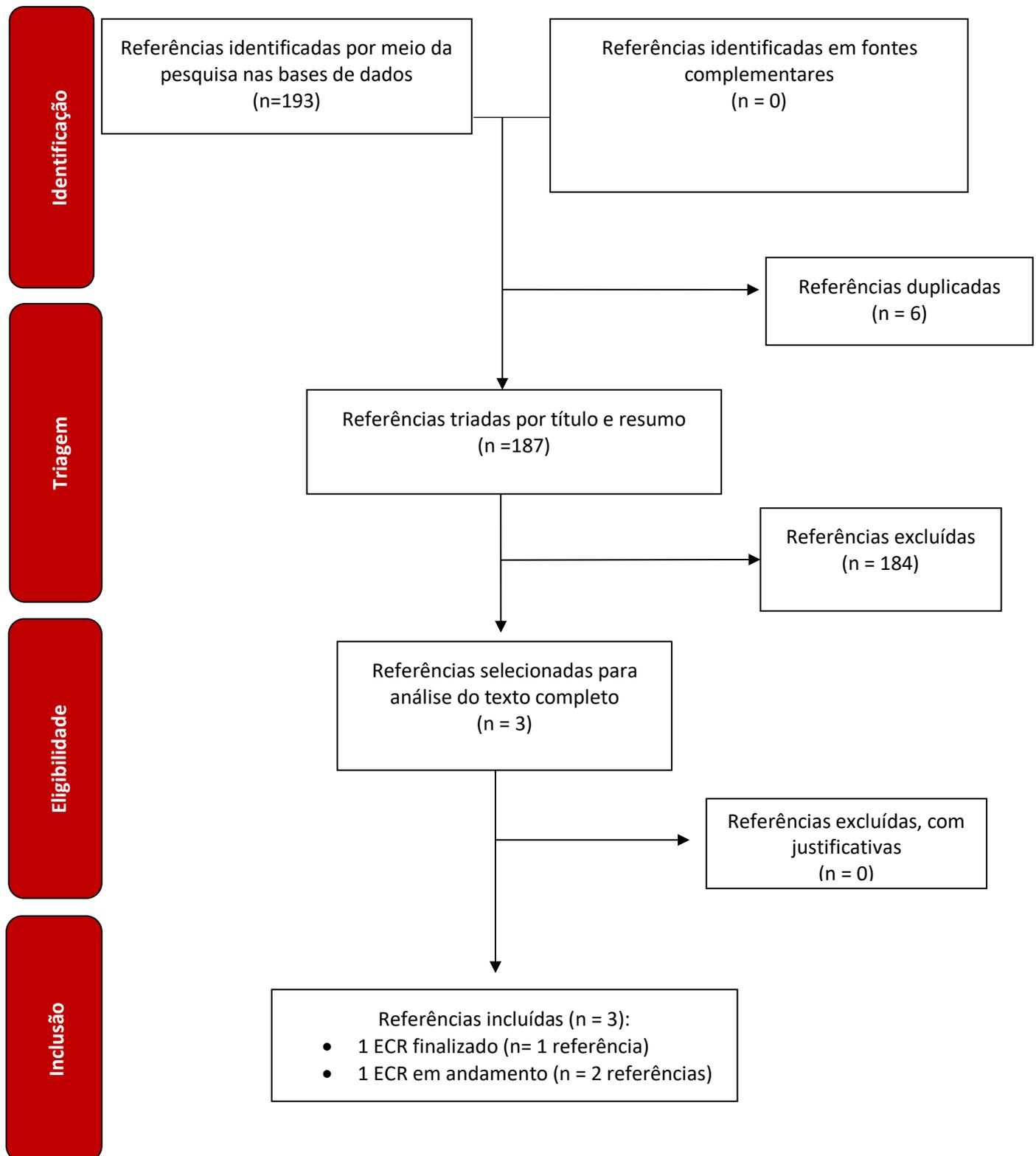
Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados (data incerta)	Estratégias de busca proposta	Resultados (25/06/2020)
Biblioteca Cochrane	Não realizada	-	#1 MsSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2 (Intraoperative Electron Radiation Therapy) #3 (Intraoperative electron beam radiation therapy) #4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4	4
MEDLINE	((“breast cancer”[tw] OR “breast tumor”[tw] OR “breast carcinoma”[tw] OR “breast neoplasms” (30)) AND (radiotherapy (30) OR “radiation therapy”[tw]) AND (“intraoperative radiotherapy”[tw] AND (electron (30))))	21	#1 (“Breast Neoplasms”[Mesh]) OR (Breast Neoplasms) OR (Breast Neoplasm) OR (Neoplasm, Breast) OR (Breast Tumors) OR (Breast Tumor) OR (Tumor, Breast) OR (Tumors, Breast) OR (Neoplasms, Breast) OR (Breast Cancer) OR (Cancer, Breast) OR (Mammary Cancer) OR (Cancer, Mammary) OR (Cancers, Mammary) OR (Mammary Cancers) OR (Malignant Neoplasm of Breast) OR (Breast Malignant Neoplasm) OR (Breast Malignant Neoplasms) OR (Malignant Tumor of Breast) OR (Breast Malignant Tumor) OR (Breast Malignant Tumors) OR (Cancer of Breast) OR (Cancer of the Breast) OR (Mammary Carcinoma, Human) OR (Carcinoma, Human Mammary) OR (Carcinomas, Human Mammary) OR (Human Mammary Carcinomas) OR (Mammary Carcinomas, Human) OR (Human Mammary Carcinoma) OR (Mammary Neoplasms, Human) OR (Human Mammary Neoplasm) OR (Human Mammary Neoplasms) OR (Neoplasm, Human Mammary) OR (Neoplasms, Human Mammary) OR (Mammary Neoplasm, Human) OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Carcinomas) OR (Carcinoma, Breast) OR (Carcinomas, Breast) #2 (Intraoperative Electron Radiation Therapy) OR (Intraoperative electron beam radiation therapy) #3 #1 AND #2	189
Total		21		193

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os MESMOS critérios de elegibilidade apresentados pelo proponente, com exceção da inclusão de ensaios clínicos randomizados fase II e fase IV.

Quanto ao processo de seleção dos estudos, o proponente apresentou um fluxograma com o processo completo para a inclusão de estudos.

Nesta análise crítica, a seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica



Com base na pergunta PICO estruturada apresentada no **Quadro 2**, o proponente incluiu UM estudo.

Considerando os critérios de elegibilidade, após a leitura dos textos completos de três referências, esta análise crítica identificou UM ensaio clínico randomizado fase III finalizado (estudo ELIOT) [Veronesi 2013] e UM ensaio clínico randomizado fase III em andamento ainda sem resultados (estudo COSMOPOLITAN, NCT03838419) [Foster 2020].

5.3. Resultados do estudo incluído

O **Anexo 2** descreve as principais características do estudo incluído nesta análise crítica (estudo ELIOT [Veronesi 2013]).

O proponente não apresentou a avaliação do risco de viés do estudo incluído. Neste relatório, para avaliar o risco de viés do estudo identificado foi utilizada a tabela de Risco de Viés da Cochrane apresentada no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019]. A avaliação do risco de viés, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentada no **Quadro 4**.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico ELIOT [Veronesi 2013], utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio	Risco de viés	Justificativas para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Baixo	<p><i>“At the data centre, allocation was done by telephone with a computer-generated list using a randomly permuted block design, stratified by tumour size (<1.0 cm vs 1.0–1.4 cm vs ≥1.5 cm).”</i></p> <p>Método de geração da sequência foi relatado e parece adequado.</p>
Sigilo de alocação	Baixo	<p><i>“Immediately before the intervention, the surgeon contacted the data centre by telephone to receive the allocation group”</i></p> <p>Método para manutenção do sigilo de alocação foi relatado e parece adequado.</p>
Mascaramento participantes e equipe (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	Baixo	<p><i>“Study coordinators, clinicians who verified eligibility criteria after pathological assessment of the surgical specimen, clinicians who followed up patients, investigators who did the statistical analyses, and the patients themselves were aware of the assignment.”</i></p>

		O estudo foi aberto, mas é pouco provável que este desfecho tenha sido impactado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
Mascaramento participantes e equipe (Desfechos subjetivos: demais desfechos)	Alto	<p><i>“Study coordinators, clinicians who verified eligibility criteria after pathological assessment of the surgical specimen, clinicians who followed up patients, investigators who did the statistical analyses, and the patients themselves were aware of the assignment.”</i></p> <p>O estudo foi aberto, e é muito provável que este desfecho tenha sido impactado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento avaliadores do desfecho (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	Baixo	<p><i>“Study coordinators, clinicians who verified eligibility criteria after pathological assessment of the surgical specimen, clinicians who followed up patients, investigators who did the statistical analyses, and the patients themselves were aware of the assignment.”</i></p> <p>O estudo foi aberto, mas é pouco provável que o julgamento deste desfecho tenha sido impactado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.</p>
Mascaramento avaliadores do desfecho (Desfechos subjetivos: Outros desfechos)	Alto	<p><i>“Study coordinators, clinicians who verified eligibility criteria after pathological assessment of the surgical specimen, clinicians who followed up patients, investigators who did the statistical analyses, and the patients themselves were aware of the assignment.”</i></p> <p>O estudo foi aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido impactado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.</p>
Dados incompletos de desfechos (eficácia)	Baixo	Todos os participantes incluídos foram considerados nas análises finais por intenção de tratar para os desfechos de eficácia.
Dados incompletos de desfechos (segurança)	Alto	Para a análise de segurança (eventos adversos/toxicidade), os dados estavam disponíveis apenas para 464/651 pacientes do grupo radioterapia intraoperatória e 412/654 do grupo radioterapia conformacional externa.
Relato seletivo	Alto	<p><i>“We had planned to assess quality of life as a secondary endpoint; however, data for quality of life were poorly collected and inadequate for analysis.”</i></p> <p>O estudo começou a incluir participantes em novembro de 2000 e seu protocolo foi registrado retrospectivamente no ClinicalTrials em 2013. Segundo os autores, qualidade de vida foi um desfecho planejado, mas não relatado. No registro do ClinicalTrials, o único desfecho planejado foi recorrência local, mas os autores relataram resultados também para sobrevida global, metástases a distância, tumor na mama contralateral e eventos adversos (toxicidade). Os autores citam que não houve diferença entre os grupos quanto à ocorrência dos desfechos de segurança fibrose, retração, dor e queimação da mama, mas não relataram os resultados.</p>

Outras fontes de viés	Baixo	Nenhuma outra fonte de viés identificada
------------------------------	-------	--

Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: mortalidade/sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida, eventos adversos e desfechos laboratoriais. O **Quadro 5** apresenta os resultados dos desfechos para o estudo ELIOT [Veronesi 2013].

Quadro 5. Resultados dos desfechos em 5 anos do estudo ELIOT [Veronesi 2013]

Desfecho (em 5 anos) / Intervenção	Radioterapia intraoperatória (n = 651)	Radioterapia conformacional externa (n = 654)	Estimativa de tamanho do efeito*
Mortalidade geral	3,2% (34/651)	3,1% (31/654)	RR = 1,10 (IC 95% 0,69 a 1,7) <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Mortalidade por câncer de mama	2,1% (23/651)	2% (20/654)	RR = 1,16 (IC 95% 0,64 a 2,08) <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Recorrência local	4,4% (35/651)	0,4% (4/654)	RR = 8,79 (IC 95 3,14 a 24,59) <i>Maior no grupo intraoperatória</i>
Recorrência locorregional	5,4% (44/651)	0,8% (6/654)	RR = 7,37 (IC 95% 3,16 a 17,17) <i>Maior no grupo intraoperatória</i>
Incidência de tumor contralateral	1,1% (8/651)	1,7% (13/654)	RR = 0,62 (IC 95% 0,26 a 1,48) <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Metástase à distância	5,1% (33/651)	4,8% (35/654)	RR = 0,95 (IC 95% 0,60 a 1,50) <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Metástase linfonodos axilares ou regionais	1% (9/651)	0,3% (2/654)	RR = 4,52 (IC 95% 0,98 a 20,84) <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Toxicidade	11/464	37/412	RR = 0,26 (IC 95% 0,14 a 0,51)

Cutânea (qualquer)			<i>Maior no grupo radioterapia conformacional</i>
--------------------	--	--	---

*HR: Hazard Ratio (razão de riscos); IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NA: não apresentado no documento principal (apenas no apêndice que não estava disponível); RR: Risco Relativo; *Cálculo estimado no software Review Manager 5.4 a partir dos dados brutos apresentados na Tabela 2 do estudo ELIOT [Veronesi 2013].*

O estudo ELIOT apresentou os resultados separados para subgrupos de participantes que se alinham de modo mais preciso à população-alvo apresentada na proposta de incorporação (FormSus _9618019_Radioterapia intraoperatória com elétrons). Esta população seria de mulheres, com idade entre 48 e 75 anos, com câncer de mama inicial com as seguintes características:

- tumor com diâmetro de até 2,0 cm (RR = 1,9% para tumores \leq 1cm e RR = 4,5% para tumores entre 1,5cm e 2cm);
- tumor classificado como graus I ou II (RR = 1,1% para grau I e RR = 3,8% para grau II);
- tumor com margens livres;
- ausência de comprometimento axilar (RR = 3,5%);
- tumor não classificado como triplo negativo (RR = 3,3% para estrogênio positivo, RR = 3,5% para progesterona positivo).

A tabela 3 do estudo ELIOT [Veronesi 2013] apresenta o risco relativo de recorrência local de acordo com a presença destas cinco características. Nas análises de subgrupos, as estimativas dos riscos relativos estão incluídas na margem de equivalência de 7% proposta pelos autores do ensaio clínico.

O proponente apresentou a certeza no corpo final das evidências para três desfechos (recorrência local, sobrevida global e eventos adversos), mas não está claro quais foram os critérios adotados ou a ferramenta utilizada para fazer a avaliação. Neste relatório de análise crítica optou-se por utilizar a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e foi utilizado a plataforma GRADEpro [GRADEpro GDT 2015]. O sumário com a certeza da evidência para cada desfecho está apresentado no **Quadro 6**. Assim, de acordo com o GRADE reaplicado nesta análise crítica, a certeza no corpo final da evidência existente é MUITO BAIXA a MODERADA. A redução da certeza foi devida principalmente ao risco de viés e à imprecisão das estimativas.

- Recorrência local – proponente = ALTA / relatório de análise crítica = MODERADA
- Sobrevida global – proponente = ALTA / relatório de análise crítica = BAIXA
- Eventos adversos) – proponente = MODERADA / relatório de análise crítica = BAIXA

Quadro 6. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

Desfechos, em 5 anos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com radioterapia intraoperatória	Risco com radioterapia conformacional				
Mortalidade geral	3,2 em 100 (34/651)	3,1 em 100 (31/654)	RR = 1,10 (0,69 a 1,7)	1.305 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Mortalidade por câncer de mama	2,1 em 100 (23/651)	2 em 100 (20/654)	RR = 1,16 (0,64 a 2,08)	1.305 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Recorrência local	4,4 em 100 (35/651)	0,4 em 100 (4/654)	RR = 8,79 (3,14 a 24,59)	1.305 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
Recorrência locorregional	5,4 em 100 (44/651)	0,8 em 100 (6/654)	RR = 7,37 (3,16 a 17,17)	1.305 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	
Incidência de tumor contralateral	1,1 em 100 (8/651)	1,7 em 100 (13/654)	RR = 0,62 (0,26 a 1,48)	1.305 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	
Metástase à distância	5,1 em 100 (33/651)	4,8 em 100 (35/654)	RR = 0,95 (0,60 a 1,50)	1.305 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	
Metástase linfonodos axilares ou regionais	1 em 100 (9/651)	0,3 em 100 (2/654)	RR = 4,52 (0,98 a 20,84)	1.305 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	

Desfechos, em 5 anos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com radioterapia intraoperatória	Risco com radioterapia conformacional				
Toxicidade cutânea (qualquer)	2,3 em 100 (11/464)	8,9 em 100 (37/412)	RR = 0,26 (0,14 a 0,51)	876 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^c	

O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

Explicações:

(a) Imprecisão: Intervalo de confiança amplo, compatível com importante efeito de benefício ou risco. Redução de dois níveis (-2);

(b) Risco de viés: Estudo aberto e desfecho passível de ser influenciado pela falta de mascaramento. Redução de um nível (-1).

(c) Risco de viés: Estudo aberto e desfecho passível de ser influenciado pela falta de mascaramento. Alto risco de relato seletivo e dados incompletos dos desfechos estudo. Redução de dois níveis (-2).

IC95%: intervalo de confiança de 95%; RR: Risco Relativo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização (9618019_511504_AES), que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. O *checklist* da análise crítica encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

O proponente partiu da premissa que as tecnologias possuem efetividade similares, para justificar a análise de custo-minimização. Esta é uma abordagem simplista, pois não engloba as incertezas das estimativas de efetividade do único estudo incluído (Eliot), além de assumir que as taxas de eventos adversos são similares entre os grupos.

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

- Modelo: foi realizada uma análise de custo-minimização.
- Perspectiva: saúde suplementar.
- Horizonte temporal: Tempo de vida (*Lifetime*). O autor ressalta que a mediana de tempo de vida utilizada como referência foi de 5,8 anos.
- População-alvo: mulheres com idade entre 48 e 75 anos com cancer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, graus I ou II, com axila negativa ou comprometida com até 3 linfonodos e tumores não triplo-negativos.
- Comparadores: radioterapia intra-operatória com elétrons *versus* radioterapia conformacional (terapia usual).
- Taxa de desconto anual: Não relatado.
- Desfecho de efetividade: Como foi realizada uma análise de custo-minimização, nenhum desfecho de efetividade foi utilizado.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos relacionados aos procedimentos utilizados.
- Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:
 - Tipo de radioterapia: Apesar de não estar claro no documento, aparentemente foi utilizado o CBHPM 5ª edição (não está claro a data da versão atualizada).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou o custo incremental (RCI) apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1. Custo incremental do estudo de custo-minimização elaborado pelo proponente

Item	Custo (R\$)	Diferença de custo
Radioterapia intraoperatória com elétrons	R\$ 12.189,66	-R\$ 12.968,73
Radioterapia conformacional	R\$ 25.158,39	

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 crítica da AIO encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A AIO (9618019_558454_AIO; 'AIO atualizada') apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

1) Definição da doença

Mulheres com idade entre 48 e 75 anos com câncer de mama inicial, submetidas a cirurgia conservadora com margens negativas, com tumores com diâmetro inferior a 2 cm, graus I ou II, com axila negativa ou comprometida com até 3 linfonodos e tumores não triplo-negativos.

2) Modelo

Modelo determinístico apresentado no software Microsoft Excel.

3) Perspectiva

AIO realizada sob a perspectiva da saúde suplementar.

4) Horizonte temporal

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos.

5) *Cenários adotados para comparação:*

- Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso da nova técnica não é realizado.
- Cenário projetado (B): simula o reembolso com participação progressiva da nova técnica (radioterapia com elétrons). O proponente apresentou dois cenários alternativos com diferentes taxas de difusão da nova tecnologia.

6) *Comparador*

Foi considerada a terapia atualmente disponível na saúde suplementar (Radioterapia conformacional).

7) *Participação no mercado*

O proponente apresentou dois cenários com difusão incremental da nova tecnologia de 5%/ano (totalizando 25% em 5 anos) ou 10%/ano (totalizando 50% em 5 anos). Para a AIO proposta por este relatório de avaliação crítica foi utilizada progressão de 10%/ano. Reconhecesse que a difusão é aparentemente pequena, porém a terapia já incorporada é bem estabelecida e a mudança na rotina do tratamento destes pacientes provavelmente irá ocorrer em um horizonte temporal de mais de 5 anos. (Tabela 2).

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado (proposta neste relatório)

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Radioterapia intraoperatória com elétrons	0%	0%	0%	0%	0%
Radioterapia conformacional	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Radioterapia intraoperatória com elétrons	10%	20%	30%	40%	50%
Radioterapia conformacional	90%	80%	70%	60%	50%

8) *Delimitação da população de interesse*

Foi baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e uma estimativa epidemiológica, no entanto o proponente não corrigiu para a taxa de crescimento anual da população. Para a AIO proposta neste relatório, manteve-se a estimativa do proponente com taxa

de crescimento de 0,68% da população devido da projeção do IBGE de 2018 [IBGE 2018]. (**Quadro 7**).

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar (assumida pelo proponente e pelo presente relatório).

Ano	Total
Ano 1	2406
Ano 2	2422
Ano 3	2439
Ano 4	2455
Ano 5	2472

9) Custos considerados

O proponente utilizou os mesmos parâmetros de utilização de recursos e custos apresentados pela avaliação de custo-efetividade (apresentado na seção 5.4 deste relatório). No entanto, na AIO o proponente usou um fator deflacionário de 50% para os custos dos procedimentos. Esta escolha não foi justificada ou referenciada pelo proponente.

Deste modo, foi recalculado o valor dos procedimentos usando a CBHPM 5ª edição/2018 para a análise proposta neste relatório. Os parâmetros e custo final das intervenções estão apresentadas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Valoração dos procedimentos utilizados na AIO proposta (base CBHPM 5ª edição/2018)

Nome do procedimento	Código procedimento	Porte (fração)	Custo operacional	Porte anestésico	Auxiliares	Custo final
Radioterapia conformacional	4.12.03.06-2	14C (1)	1067,130	-	-	R\$ 26.597,82
Radioterapia intraoperatória	4.12.03.16-0	14A (1)	436,000	-	-	R\$12.994,64

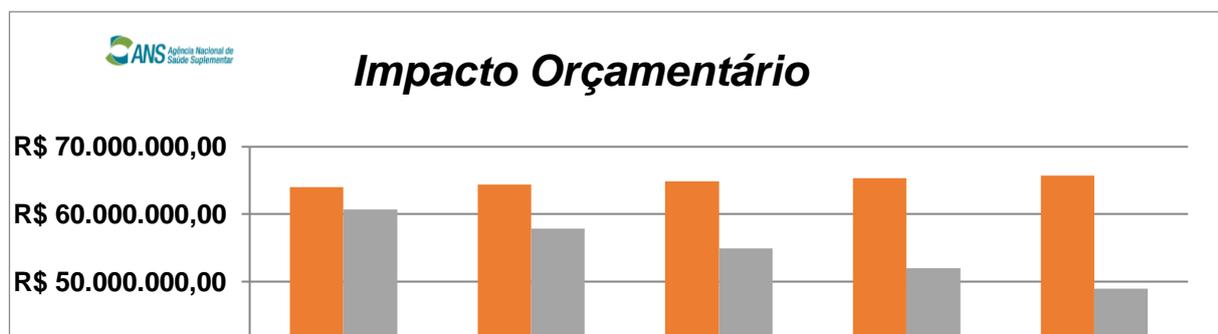
O proponente não apresentou o impacto orçamentário do cenário atual, apenas dos cenários projetados (páginas 3 e 4 do documento submetido pelo proponente). Foi estimado um impacto incremental de R\$ -10.949.467,67 com o cenário de difusão 5%/25% em 5 anos e R\$ -20.506.290,12 com um cenário de difusão 10%/50% em 5 anos.

A nova análise proposta está apresentada a seguir na **Tabela 4 e Figura 2**.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário proposta neste relatório (difusão 10%/50% em 5 anos)

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	63.994.354,92	60.721.429,81	-3.272.925,11
Ano 2	64.419.920,04	57.830.539,65	-6.589.380,39
Ano 3	64.872.082,98	54.918.636,17	-9.953.446,81
Ano 4	65.297.648,10	51.939.325,34	-13.358.322,76
Ano 5	65.749.811,04	48.936.280,56	-16.813.530,48
	324.333.817,08	274.346.211,53	-49.987.605,55

Figura 2. Gráfico com o impacto orçamentário proposto no relatório.



Comparando-se o resultado das duas análises, percebe-se uma diferença de R\$ - 29.481.315,42 entre os impactos orçamentário incrementais estimados. A principal fonte de diferença foi entre as duas análises foi a exclusão do fator deflacionário de 50% escolhido pelo proponente.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O NICE possui avaliação apenas para a radioterapia intraoperatória com fótons (Intrabeam®) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta501>). Na página eletrônica da agência não foi identificada na avaliação específica para radioterapia intraoperatória com elétrons.

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
Na página eletrônica da agência não foi identificada na avaliação específica para radioterapia intraoperatória com elétrons.
- *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)*

Na Diretriz de Diagnóstico e Tratamento de câncer de mama, publicada em julho de 2018, a Conitec recomenda a incorporação da radioterapia intraoperatória com elétrons (Relatório de Recomendação número 228, de setembro/2016, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Radioterapia_TumorMama_final.pdf), já incluída nas Diretrizes por meio da Portaria n o 1.354/SAS/MS, de 4 de outubro de 2016.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_DDT_CarcionomadeMama_Julho_2018.pdf.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. A radioterapia intraoperatória com elétrons utiliza a mesma estrutura existente para a radioterapia conformacional externa.

5.8. Considerações finais

Esta análise crítica identificou um único ensaio clínico randomizado, de equivalência, de fase 3, com 1.305 participantes (estudo ELIOT), que comparou a radioterapia intraoperatória com elétrons com a radioterapia externa conformacional para mulheres com câncer de mama inicial. Os resultados do seguimento de cinco anos do estudo ELIOT sugeriram equivalência entre a radioterapia intraoperatória com elétrons e a radioterapia conformacional externa em termos de sobrevida global (evidência de certeza baixa), com menor taxa de eventos adversos cutâneos associados à radioterapia intraoperatória (evidência de certeza baixa). A recorrência local foi maior com a radioterapia intraoperatória, mas as análises de subgrupo considerando a subpopulação de interesse do proponente (tumor com diâmetro de até 2,0 cm, graus I ou II, com margens livres, sem comprometimento axilar, não classificado como triplo negativo) mostraram equivalência da recorrência local quando comparada à radioterapia conformacional externa. A qualidade de vida não foi avaliada neste estudo. A análise de custo-minimização apresentada pelos proponentes mostra uma economia de -R\$ 12.968,73 favorecendo a radioterapia intraoperatória.

O impacto orçamentário conservador projetado por este relatório de análise crítica estimou um impacto (economia) de R\$ -49.987.605,55 em 5 anos.

6. REFERÊNCIAS

Forster T, Jäkel C, Akbaba S, et al. Fatigue following radiotherapy of low-risk early breast cancer - a randomized controlled trial of intraoperative electron radiotherapy versus standard hypofractionated whole-breast radiotherapy: the COSMOPOLITAN trial (NCT03838419). *Radiat Oncol.* 2020;15(1):134. Published 2020 Jun 1. doi:10.1186/s13014-020-01581-9

GRADEpro GDT 2015. Hamilton (ON): McMaster University 2015 (developed by Evidence Prime). GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Computer program]. Disponível em: grade.pro.org.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed).* 2008;336(7650):924-6.

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

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acessado em 28 de junho de 2020.

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

Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(13):1269-77.

Anexo 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Radioterapia intraoperatória com elétrons para o tratamento do câncer de mama inicial

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			-
Autores	2	Identifica os autores.	x				capa
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				4
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				1-2
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				1-2
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				10
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				11

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			11
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			11
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			-
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.			x		11
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				11
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				12
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.		x			-
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder à pergunta de pesquisa.		x			-
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				12
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		-
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.		x			-
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		13
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc, acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).			x		13
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		x			-
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				16-17
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				16-17
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.	x				17
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.			x		13
Referências							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				18

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.
7.1	Não	Apresenta a única fonte de informação utilizada (PubMed), mas outras importantes fontes não foram pesquisadas, como base de dados formais (Embase, Cochrane, Epistemonikos) e literatura cinzenta (Opengrey.eu, por exemplo).
7.2	Não	Apresenta a estratégia de busca utilizada e esta não está adequada (não foram utilizados termos MeSH e sinônimos)
7.3	Não	Não indica a data em que a busca foi realizada.
7.4	Parcial	Não está claro se utiliza busca sem restrição de data.
8.2	Não	Não apresenta critérios para exclusão de estudos.
8.3	Não	Autores não declaram os desenhos de estudos considerados
8.4	Não	Autores não declaram os desenhos de estudos considerados
8.5	Não	Não apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.
9.1	Parcial	Pelo documento apresentado não é possível ter certeza de que todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.
9.2	Não	Não apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.

9.3	Parcial	Não apresenta todos os dados do estudo ELIOT.
9.4	Parcial	Não apresenta todos os dados do estudo ELIOT.
10	Não	Não há discussão dos resultados dos estudos incluídos.
14	Parcial	Indiretamente indica o contexto aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar, mas não na de modo direto ou nas conclusões finais e recomendações.

Anexo 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído (estudo ELIOT) [Veronesi 2013].

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	População amostra)	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos	Qualidade /risco de viés	Financiamento
Estudo ELIOT NCT01849133 [Veronesi 2013]	Ensaio clínico randomizado fase III de equivalência, Itália	(n = 1.305) <ul style="list-style-type: none"> Mulheres de 48-75 anos de idade; Câncer de mama inicial, com diâmetro máximo de até 2,5 cm, com indicação de cirurgia conservadora; Sem tratamento prévio para câncer de mama 	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia intraoperatória com elétrons (uma sessão, com dose total de 21 Gy) Radioterapia externa conformacional (50 Gy aplicados em 25 frações utilizando feixes tangenciais, seguidas por uma dose de 10 Gy em cinco frações usando um feixe de elétrons externo direto). 	<p>Desfecho primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Recorrência ipsilateral: recorrência local + ocorrência de novo tumor em outros quadrantes. * <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Qualidade de vida <p>* Recorrência local: recorrência do tumor na área irradiada.</p>	Risco moderado	Italian Association for Cancer Research. Jacqueline Seroussi Memorial Foundation for Cancer Research. Umberto Veronesi Foundation.

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

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

Radioterapia intraoperatória com elétrons para o tratamento do câncer de mama inicial

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			-
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				1

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x				-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x					1
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x					1
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X					1
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		x				-
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.					x	-
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		1
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.				x	-
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.				x	-
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.		x			-
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				2
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			-

Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			-
Outros							
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				2

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
11 e 12	NA	Não há desfechos de efetividade por se tratar de uma análise de custo minimização.
14	Parcial	Não está claro a data da CBHPM que foi utilizada para estimativa do custo do procedimento. Provavelmente foi utilizada uma versão anterior a de 2018.
16	NA	Foi realizada apenas uma análise de custo incremental.

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

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

Radioterapia intraoperatória com elétrons para o tratamento do câncer de mama inicial

Seção/Item	Item n°	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				1
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				1
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				1
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				1
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				1
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		-

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.		x				-
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x					1
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x					1
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		1
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		2
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.				x		2

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	-
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			x		4
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			x		4
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				4
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				5

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
6	Não	As quotas de mercado foram apresentadas de maneira indireta nos resultados da AIO.
7	Não	Não há descrição do cenário referência. No texto apresentado pelo proponente, o cenário referência na verdade é o cenário alternativo 1, assumindo difusão de 5% da nova tecnologia. Também é apresentado o cenário alternativo 2, com difusão de 10%.
11	Parcial	Não foi utilizado fator de crescimento populacional ao longo do horizonte temporal. Para a nova AIO apresentada, se usou uma taxa estimada de 0,68%/ano.
14 e 15	Parcial	Foi utilizado os cursos diretos de cada procedimento. Não está claro a data da CBHPM utilizada. O proponente usou um fator deflacionário de 50% em todos os anos da perspectiva, o que não foi justificado ou referenciado. Para a nova análise proposta neste relatório, utilizou-se a tabela CBHPM 5ª edição/2018 e sem fator deflacionário.
20 e 21	Parcial	O proponente não apresentou o impacto do cenário referência, apenas o impacto dos cenários alternativos e incremental.

