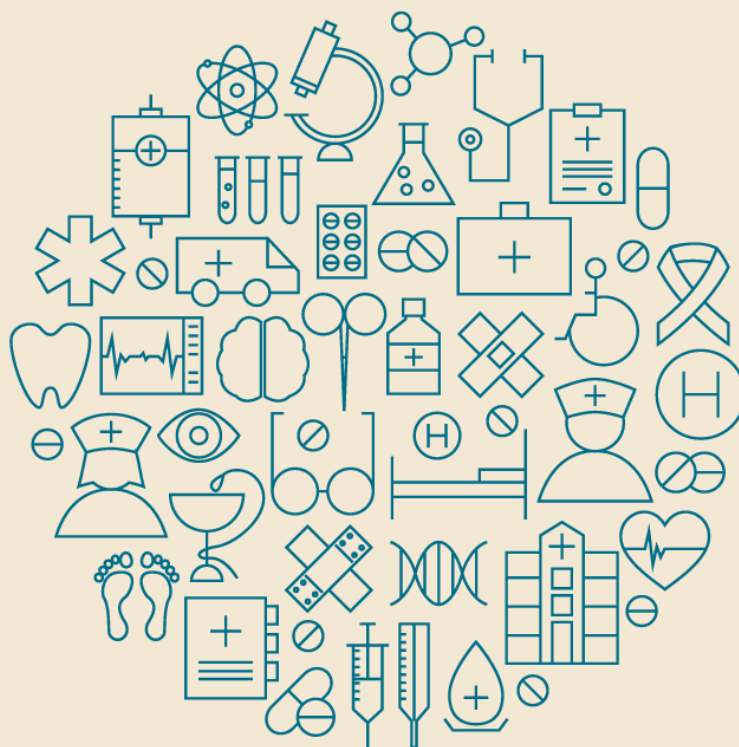


Termoablação para tumores renais



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

Termoablação para tumores renais

Elaborado por:

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

São Paulo - SP

Março/2020

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

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	6
2. Resumo Executivo.....	7
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
5. Análise da evidência.....	10
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda	11
5.3. Resultados dos estudos incluídos	23
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	24
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	26
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	29
5.7. Implementação	29
5.8. Considerações finais.....	29
6. Referências	31

LISTA DE QUADROS

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

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

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

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 15/03/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 15/03/2020).

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

Quadro 6. Resultados dos desfechos para estudos incluídos.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

LISTA DE TABELAS

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

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (intervenção: crioablação).

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta por este relatório de avaliação crítica.

LISTA DE ANEXOS

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

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

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

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

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

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

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da TERMOABLAÇÃO, para TUMORES RENAIIS, 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
37435.14G0r4RBbCkyc	9694002	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Termoablação (crioablação ou radiofrequência).

Indicação: Tumores renais até 4cm (T1a-estágio I)

Introdução: informações da tecnologia e condição clínica apresentada pelo proponente nas páginas 13 a 21 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC).

Pergunta: PICO proposto neste relatório de avaliação clínica: (P) Pacientes com tumores renais localizados (até 4cm T1a-estágio I); (I): Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea; (C): Nefrectomia total ou parcial; (O): Sobrevida; Mortalidade por todas as causas; Mortalidade específica; Recidiva local; Ocorrência de metástases; Tempo de hospitalização; Eventos adversos.

Evidências científicas: Foram incluídas duas revisões sistemáticas de estudos observacionais (15 e 17 estudos). Para os desfechos considerados, apenas houve benefício para a termoablação quanto aos eventos adversos, principalmente complicações cirúrgicas. No entanto, a mortalidade estimada por todas as causas e específica foi maior no grupo termoablação. A revisão sistemática mais recente (17 estudos, 4666 participantes) também encontrou evidência favorável à nefrectomia para ocorrência de metástases e recidiva local. A qualidade das revisões sistemáticas foi moderada (8 e 11 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2). A qualidade das estimativas é limitada, pois apesar de serem oriundas de uma revisão sistemática, o nível de evidência dos estudos primário é baixo.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-*utility* (custo efetividade), na qual o desfecho de interesse principal foi o QALY. Na análise apresentada, a tecnologia alternativa foi totalmente dominante por apresentar menor custo e 'efetividade similar'. No entanto, não houve menção sobre a referência do QALY utilizado. Vale ressaltar que qualquer conclusão sobre a custo efetividade desta intervenção fica limitada, pois os desfechos clínicos e oncológicos de interesse foram favoráveis ao grupo controle.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da termoablação foi de R\$ -3.832.268,00 em comparação com o cenário atual (nefrectomia), em um horizonte temporal de cinco anos. Vale ressaltar que qualquer conclusão monetária deste cenário alternativa fica limitada, pois os desfechos clínicos e oncológicos de interesse foram favoráveis ao grupo controle.

Experiência internacional: O NICE possui uma recomendação publicada em 2011, na qual foi avaliada a crioablação para qualquer tumor renal e O CADTH também possui uma recomendação publicada em 2006, na qual foi avaliada a radiofrequência para qualquer tumor renal. Ambas as análises estão desatualizadas, uma vez que a maior parte das evidências incluídas neste relatório de análise crítica foram publicadas depois dos pareceres das agências internacionais citadas.

Considerações Finais: Esta análise crítica identificou duas revisões sistemáticas de estudos observacionais (15 e 17 estudos, 3974 e 4666 participantes). Para os desfechos considerados, apenas houve benefício para a termoablação quanto aos eventos adversos, principalmente complicações cirúrgicas. No entanto, a mortalidade estimada por todas as causas e específica foi maior no grupo termoablação. A revisão sistemática mais recente (17 estudos, 4666 participantes) também encontrou evidência favorável à nefrectomia para ocorrência de metástases e recidiva local. A qualidade das revisões sistemáticas foi moderada (8 e 11 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2). A qualidade das estimativas é limitada, pois apesar de serem oriundas de uma revisão sistemática, o nível de evidência dos estudos primário é baixo. Qualquer análise econômica deve ser considerada com cautela, uma vez que a tecnologia proposta se mostrou inferior a terapia já incorporada aos desfechos clínicos mais relevantes, com base na evidência disponível. Futuros estudos podem mudar as estimativas, uma vez que ela é baseada apenas em estudo observacionais (baixo nível de evidência).

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 13 a 21 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

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

3.2. Tratamento recomendado

- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 15 a 18 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC)
- (ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: apresentado na página 20 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC).
- (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 (9694002_558451_PTC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 22 a 28 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da TERMOABLAÇÃO, para TUMORES RENAIIS até 4cm T1a-estágio I, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 29.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

População	Pacientes com tumores renais
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea
Comparação	Nefrectomia total ou parcial.
Desfechos (outcomes)	Desfechos oncológicos; Estadia hospitalar; Complicações; Função renal.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com e sem metanálise

Pergunta: O uso da termoablação percutânea é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com tumores renais localizados (T1a) quando comparado à nefrectomia total ou parcial?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases PUBMED e SCOPUS, o proponente selecionou 17 referências. Não estão bem definidos os estudos incluídos no documento apresentado e não foi apresentado o fluxograma da seleção das evidências. Apesar de não ser apresentado no PICO e nem nos critérios de elegibilidade, os autores avaliaram e discutiram

diretrizes clínicas e coortes. Também vale ressaltar que os autores incluíram revisões sistemáticas que avaliaram qualquer paciente com tumor renal (independente de tamanho e estágio do tumor). A análise para a população de interesse (T1a) foi limitada a extração de estudos coortes das revisões sistemáticas incluídas. Deste modo, os autores incluíram tanto revisões sistemáticas de coorte, os coortes e *guidelines*, e o resultados e conclusões de todos foram apresentados. A maior parte dos dados de efetividade e segurança são baseados nos mesmos estudos primários (devido à inclusão de revisões sistemáticas redundantes) e em dados combinados com pacientes com qualquer tipo de tumor renal. Não está claro o motivo de os proponentes incluírem tanto revisões sistemáticas quanto os estudos primários em si. A análise combinada dos estudos primários já foi apresentada nas revisões sistemáticas incluídas, e elas são redundantes com a análise individual dos estudos primários apresentados.

Os critérios de elegibilidade dos estudos estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 30):

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

- Critério de exclusão de artigos: não apresentado.

As ferramentas utilizadas pelo demandante foram condicionadas pelo desenho de estudo:

Revisões sistemáticas: *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS), proposta pela Cochrane Collaboration.

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

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados na Tabela 3 (página 39) e na Figura 3 (página 40) e páginas 41 a 43 do documento apresentado pelo demandante.

5.2. Avaliação crítica da demanda

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

Foram feitas alterações no PICO para a avaliação crítica (**Quadro 3**) As revisões sistemáticas incluídas pelo proponente foram baseadas em estudos observacionais, com menor nível de evidencia quando comparado com ensaios clínicos randomizados, deste modo, na atualização da busca também foram procurados ensaios clínicos randomizados. Também foram considerados desfechos finais, mais relevantes clinicamente e foi considerada apenas a população-alvo da demanda, definida no documento (FormSus_9694002_Termoablação para tumores renais): “Pacientes com tumores renais localizados medindo até 4,0 cm (T1a – estágio I).”

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

População	Pacientes com tumores renais localizados (até 4cm T1a-estágio I)
Intervenção (tecnologia)	Termoablação (crioablação ou radiofrequência) percutânea
Comparação	Nefrectomia total ou parcial.
Desfechos (outcomes)	Sobrevida; Mortalidade por todas as causas; Mortalidade específica; Recidiva local; Ocorrência de metástases; Tempo de hospitalização; Eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos randomizados; revisões sistemáticas de estudos observacionais.*

* Para evitar a inclusão de revisões sistemáticas redundantes e desatualizadas, foram consideradas apenas revisões com busca atualizada pela Cochrane Library (<2 anos). Caso nenhuma evidência tivesse sido incluída, a busca seria ampliada para a revisão sistemática mais atualizada.

Considerando a alteração no tipo de estudo considerado e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para MEDLINE e para mais três fontes adicionais

(Cochrane Library, Embase e Epistemonikos). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019]. Filtros validados do MEDLINE (*clinical queries filters*) foram utilizados para encontrar ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

O **Quadro 4** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 15/03/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2019].

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 15/03/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 15/03/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane Library	Não realizada	-	#1 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Pulsed Radiofrequency Treatment] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees #4 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Cryosurgery) OR (Cryoablation) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) OR (Cryotherapy) OR (Cryotherapies) OR (Therapy, Cold) OR (Cold Therapies) OR (Therapies, Cold) OR (Cold Therapy) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	259

			<p>#7 MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Nephroma, Mesoblastic] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Wilms Tumor] explode all trees</p> <p>#10 (Kidney Neoplasms) OR (Kidney Neoplasm) OR (Renal Neoplasms) OR (Renal Neoplasm) OR (Neoplasms, Kidney) OR (Cancer of Kidney) OR (Kidney Cancers) OR (Renal Cancer) OR (Cancer, Renal) OR (Cancers, Renal) OR (Renal Cancers) OR (Cancer of the Kidney) OR (Kidney Cancer) OR (Cancer, Kidney) OR (Cancers, Kidney) OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) OR (Kidneys, Adenocarcinoma Of) OR (Renal Cell Cancer) OR (Cancer, Renal Cell) OR (Cancers, Renal Cell) OR (Renal Cell Cancers) OR (Adenocarcinoma, Renal) OR (Adenocarcinomas, Renal) OR (Renal Adenocarcinoma) OR (Renal Adenocarcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Carcinomas, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Carcinomas, Hypernephroid) OR (Hypernephroid</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Carcinoma) OR (Hypernephroid Carcinomas) OR (Hypernephroma) OR (Hypernephromas) OR (Nephroma Mesoblastic) OR (Nephroma, Mesoblastic) OR (Nephromas, Mesoblastic) OR (Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephromas) OR (Mesoblastic Nephroma, Congenital) OR (Mesoblastic Nephromas, Congenital) OR (Wilms Tumor)</p> <p>#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10</p> <p>#12 #5 AND #11</p>	
Epistemonikos	Não realizada	-	<p>(title:((title:(Kidney OR Renal) OR abstract:(Kidney OR Renal)) AND (title:(Ablation OR Radiogfrequency OR Cryoablation OR Cryo*) OR abstract:(Ablation OR Radiogfrequency OR Cryoablation OR Cryo*))) OR abstract:((title:(Kidney OR Renal) OR abstract:(Kidney OR Renal)) AND (title:(Ablation OR Radiogfrequency OR Cryoablation OR Cryo*) OR abstract:(Ablation OR Radiogfrequency OR Cryoablation OR Cryo*))))</p>	542
Embase	Não realizada	-	<p>#1 'ablation therapy'/exp OR 'radiofrequency ablation'/exp OR 'cryotherapy'/exp OR (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Cryosurgery) OR (Cryoablation) OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) OR (Cryotherapy) OR (Cryotherapies) OR</p>	352

			(Therapy, Cold) OR (Cold Therapies) OR (Therapies, Cold) OR (Cold Therapy) #2 'kidney tumor'/exp OR 'renal tumor cell line'/exp OR (Kidney Neoplasms) OR (Kidney Neoplasm) OR (Renal Neoplasms) OR (Renal Neoplasm) OR (Neoplasms, Kidney) OR (Cancer of Kidney) OR (Kidney Cancers) OR (Renal Cancer) OR (Cancer, Renal) OR (Cancers, Renal) OR (Renal Cancers) OR (Cancer of the Kidney) OR (Kidney Cancer) OR (Cancer, Kidney) OR (Cancers, Kidney) OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) OR (Kidneys, Adenocarcinoma Of) OR (Renal Cell Cancer) OR (Cancer, Renal Cell) OR (Cancers, Renal Cell) OR (Renal Cell Cancers) OR (Adenocarcinoma, Renal) OR (Adenocarcinomas, Renal) OR (Renal Adenocarcinoma) OR (Renal Adenocarcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Carcinomas, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Carcinomas, Hypernephroid) OR (Hypernephroid Carcinoma) OR (Hypernephroid Carcinomas) OR (Hypernephroma) OR	
--	--	--	---	--

			(Hypernephromas) OR (Nephroma Mesoblastic) OR (Nephroma, Mesoblastic) OR (Nephromas, Mesoblastic) OR (Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephromas) OR (Mesoblastic Nephroma, Congenital) OR (Mesoblastic Nephromas, Congenital) OR (Wilms Tumor) #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #4 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*	
MEDLINE	#1 thermoablation[TIAB] OR "Thermal ablation"[TIAB] OR Radiofrequency[TIAB] OR Radio- frequency[TIAB] OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[MH] OR cryosurgery[TIAB] OR cryosurgery[TIAB] OR cryotherapy[TIAB] OR cryotherapy[MH] OR cryoablation[TIAB] #2 (systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion	1694	#1 (Thermoablation) OR (Thermal ablation) OR (Ablation) OR (Radiofrequency) OR (Cryosurgery) OR (Cryoablation) OR "Ablation Techniques"[Mesh] OR (Ablation Techniques) OR (Ablation Technique) OR (Technique, Ablation) OR (Techniques, Ablation) OR "Pulsed Radiofrequency Treatment"[Mesh] OR (Pulsed Radiofrequency Treatment) OR (Pulsed Radiofrequency Treatments) OR (Radiofrequency Treatment, Pulsed) OR (Radiofrequency Treatments, Pulsed) OR (Treatment, Pulsed Radiofrequency) OR (Treatments, Pulsed Radiofrequency) OR (Pulsed Radio Frequency Treatment) OR "Cryotherapy"[Mesh] OR (Cryotherapy)	#5 = 55 #6 = 1147

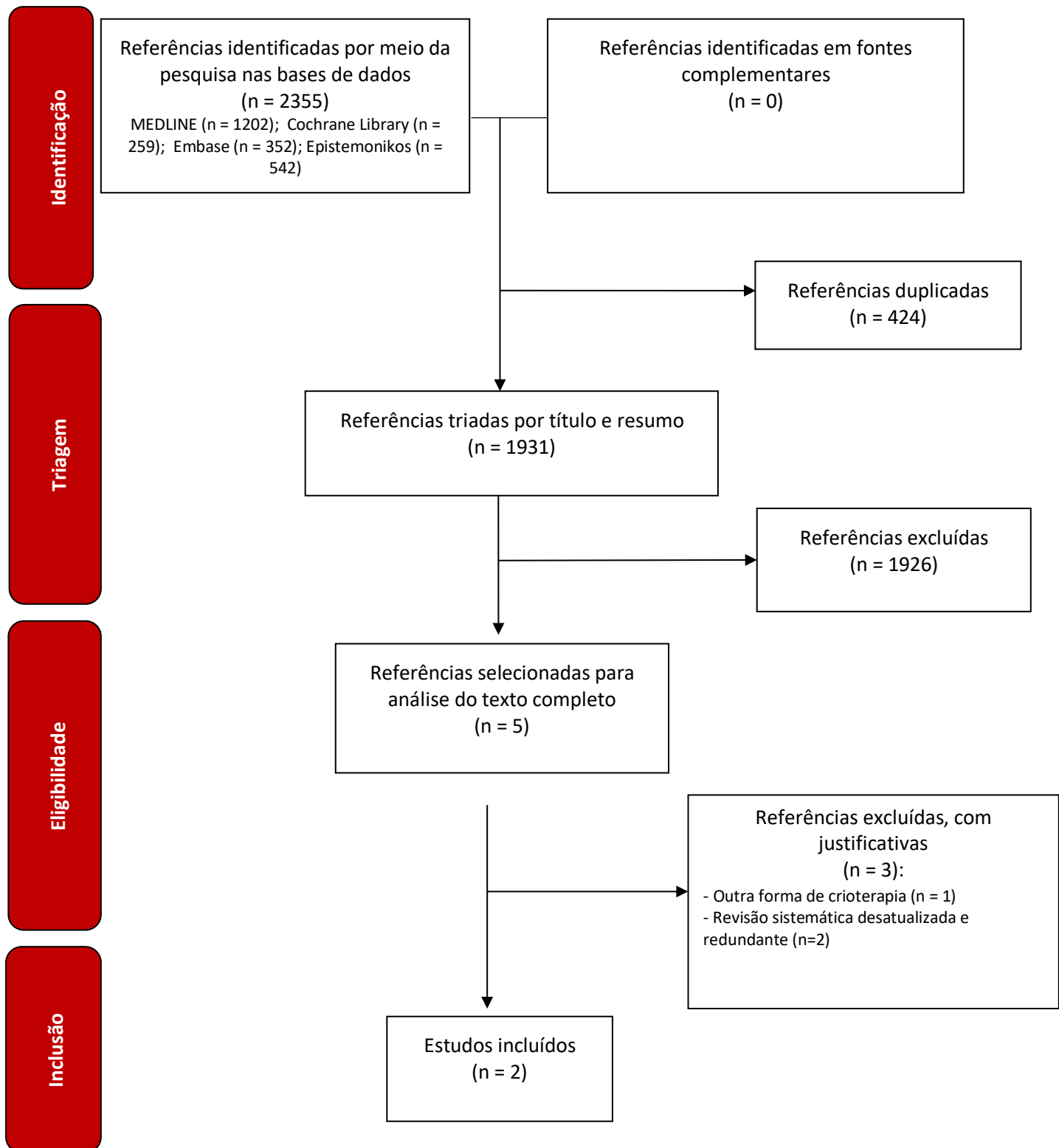
<p> criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW]) #3 (meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysestype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysismoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR </p>	<p> OR (Cryotherapies) OR (Therapy, Cold) OR (Cold Therapies) OR (Therapies, Cold) OR (Cold Therapy) #2 "Kidney Neoplasms"[Mesh] OR (Kidney Neoplasms) OR (Kidney Neoplasm) OR (Renal Neoplasms) OR (Renal Neoplasm) OR (Neoplasms, Kidney) OR (Cancer of Kidney) OR (Kidney Cancers) OR (Renal Cancer) OR (Cancer, Renal) OR (Cancers, Renal) OR (Renal Cancers) OR (Cancer of the Kidney) OR (Kidney Cancer) OR (Cancer, Kidney) OR (Cancers, Kidney) OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Carcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Carcinomas) OR (Adenocarcinoma, Renal Cell) OR (Adenocarcinomas, Renal Cell) OR (Renal Cell Adenocarcinoma) OR (Renal Cell Adenocarcinomas) OR (Adenocarcinoma Of Kidney) OR (Adenocarcinoma Of Kidneys) OR (Kidney, Adenocarcinoma Of) OR (Kidneys, Adenocarcinoma Of) OR (Renal Cell Cancer) OR (Cancer, Renal Cell) OR (Cancers, Renal Cell) OR (Renal Cell Cancers) OR (Adenocarcinoma, Renal) OR (Adenocarcinomas, Renal) OR (Renal Adenocarcinoma) OR (Renal Adenocarcinomas) OR (Nephroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nephroid) OR (Carcinomas, Nephroid) OR (Nephroid Carcinomas) OR (Renal Cell Carcinoma) OR (Chromophobe Renal Cell Carcinoma) OR (Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma) OR (Papillary Renal Cell Carcinoma) OR (Renal Cell Carcinoma, Papillary) OR (Chromophil Renal Cell Carcinoma) OR (Clear Cell Renal Cell Carcinoma) OR (Grawitz Tumor) OR (Tumor, Grawitz) OR (Clear Cell Renal Carcinoma) OR (Carcinoma, Hypernephroid) OR (Carcinomas, Hypernephroid) OR (Hypernephroid Carcinoma) OR (Hypernephroid </p>
---	---

	<p>metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta- analysis as topic"[MeSH] OR Meta- Analysis[PT]) #4 letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT] #5 (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]) #6 #1 and (#2 or #3) not #4 not #5</p>		<p>Carcinomas) OR (Hypernephroma) OR (Hypernephromas) OR "Nephroma, Mesoblastic"[Mesh] OR (Nephroma Mesoblastic) OR (Nephroma, Mesoblastic) OR (Nephromas, Mesoblastic) OR (Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephroma) OR (Congenital Mesoblastic Nephromas) OR (Mesoblastic Nephroma, Congenital) OR (Mesoblastic Nephromas, Congenital) OR "Wilms Tumor"[Mesh] OR (Wilms Tumor) OR (Tumor, Wilms (Wilms Tumor 1) OR (Nephroblastoma) OR (Nephroblastomas) OR (Wilms' Tumor) OR (Wilm Tumor) OR (Wilm's Tumor) #3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] #4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #5 (#1 AND #2) AND #3 #6 (#1 AND #2) AND #4</p>	
--	--	--	---	--

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

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

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



Com base na pergunta PICO utilizada pelo proponente e pelos seus critérios de inclusão, o proponente incluiu 17 revisões sistemáticas na proposta. Com base na nova busca e PICO utilizado para esta avaliação crítica, foi adicionada uma revisão sistemática mais atualizada e excluídas 16 referências utilizadas pelo proponente por não preencherem o PICO (principalmente por incluírem pacientes sem estágio 1a) ou por estarem desatualizadas. **Quadro 5** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

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

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	Deng, 2019	Não	Sim
2	Rivero, 2017	Sim	Sim
3	Patel, 2017	Sim	Não
4	Prins, 2017	Sim	Não
5	Rai, 2017	Sim	Não
6	Vollherbst, 2017	Sim	Não
7	Gkentzis, 2016	Sim	Não
8	Pierorazio, 2016	Sim	Não
9	Pan, 2015	Sim	Não
10	Yang, 2015a	Sim	Não
11	Yang, 2015b	Sim	Não
12	Yin, 2015	Sim	Não
13	Katsanos, 2014	Sim	Não
14	Martin, 2013	Sim	Não
15	MacLennan, 2012	Sim	Não
16	Barwari, 2011	Sim	Não
17	Kunklee, 2008a	Sim	Não
18	Kunklee, 2008b	Sim	Não

O **Anexo 2** descreve as principais características das duas revisões sistemáticas incluídas nesta avaliação crítica. Nenhum ensaio clínico randomizado foi encontrado, desta forma foram incluídas

revisões sistemáticas de estudos observacionais. Vale ressaltar que menos estudos foram incluídos quando comparados ao documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC). O motivo disto é o fato de que apenas estudos que realmente preencheram os critérios de inclusão (participantes com tumor renal estágio 1a, T1a, <4 cm) foram incluídos.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: mortalidade por todas as causas, mortalidade específica, recidiva local, ocorrência de metástases, eventos adversos. O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos. Em resumo, a mortalidade geral e a específica foram **MAIORES** para o grupo ablação, enquanto que as complicações foram menos frequentes no grupo ablação. Este achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que vem de estudos observacionais. O risco de viés de seleção é alto, uma vez que os pacientes com pior prognóstico cirúrgico podem ser direcionados para o grupo ablação. No entanto, esta é a melhor evidência disponível até o momento e a influência de qualquer viés é apenas teórica.

Quadro 6. Resultados dos desfechos para estudos incluídos

Desfecho/Estudo	Riviero 2017 (revisão sistemática de estudos observacionais)	Deng 2019 (revisão sistemática de estudos observacionais)
Sobrevida	-	-
Mortalidade por todas as causas*	HR: 2,11 (IC95%: 1,54 a 2,87) (favorece nefrectomia parcial)	HR: 0,52 (IC95%: 0,41 a 0,65)** (favorece nefrectomia parcial)
Mortalidade específica*	HR: 3,84 (IC95% 1,66 a 8,88) (favorece nefrectomia parcial)	HR: 0,43 (IC95%: 0,03 a 0,67)** (favorece nefrectomia parcial)
Recidiva local	HR: 1,32 (IC95% 0,79 a 2,22) (sem diferença estatística)	HR: 0,35 (IC95%: 0,25 a 0,50)** (favorece nefrectomia parcial)
Ocorrência de metástases	HR: 1,83 (0,67 a 5,01) (sem diferença estatística)	HR: 0,41 (IC95%: 0,26 a 0,67)** (favorece nefrectomia parcial)
Tempo de hospitalização	-	-

Eventos adversos ("complicações")	OR: 0,49 (IC95% 0,25 a 0,94) (favorece ablação)	OR: 1,86 (IC95%: 1,28 a 2,70)** (favorece ablação)
--------------------------------------	---	--

*Este dado é uma análise combinada de várias estimativas de sobrevida dos estudos incluídos (como os time-points da análise são diferentes, os autores da revisão se referiram uma estimativa de mortalidade e não de sobrevida).** O estudo de DENG, utilizou a nefrectomia como intervenção e a termoablação como comparador, por este motivo o $HR < 1$ E $OR > 1$ favorece a nefrectomia.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

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

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

- Modelo: modelagem por estados transicionais (Markov), software não especificado, considerando quatro estados de transição (pré-progressão, recidiva, metástase e morte).
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: *life time* (caso base)
- População-alvo: pacientes adultos, com tumor renal unilateral de tamanho igual ou inferior a 4cm.
- Comparador: nefrectomia parcial laparoscópica.
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: QALY.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas o consumo de recursos diretos (material/instrumentos cirúrgicos, exames, profissionais médicos, hospitalizações). Não está claro como todos os recursos foram estimados, porém a maior parte parece ter sido realizada pela opinião de especialistas.
- Custos: estimados a partir das tabelas da CBHPM (2016), por fornecedores ou especialistas.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada nas **Tabelas 1 e 2**. Toda a análise de custo efetividade apresentada deve ser avaliada com extrema cautela. Não há nenhuma referência para os valores de QALY apresentados para as alternativas consideradas. Além disso, o QALY para o grupo controle nos dois cenários é muito distinto (11,05 no cenário da radiofrequência e 7,79 no cenário crioablação). Não foi apresentada nenhuma justificativa para esta discrepância. Quanto a mensuração dos custos, deve ressaltar-se que o apenas custo considerado para a internação (recurso de maior custo) foi baseado em uma suposição e não referenciado.

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

Item	Efetividade (QALYs)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Radiofrequência	11,09	0,04	60.720,00	-15.855	Totalmente dominante em favor à radiofrequência (menor custo, maior efetividade)
Nefrectomia parcial	11,05		76.574,00		

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente (intervenção: crioablação).

Item	Efetividade (QALYs)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Crioablação	7,34	-0,45	129.327,00	-181	Não calculado*
Nefrectomia parcial	7,79		129.508,00		

* Os autores não apresentaram o RCEI, que se calculado seria = 402,23 reais por QALY.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento. Vale ressaltar que qualquer AIO desta intervenção deve ser interpretada com cautela, uma vez que para os desfechos clínicos mais relevantes, a intervenção proposta foi inferior a tecnologia já implementada.

A AIO propriamente inicia-se na página 75 do documento submetido pelo proponente (9694002_558451_PTC) e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento para tumores renais estágio 1a.
- 2) Modelo: modelo dinâmico apresentado no Excel. Para este relatório de avaliação crítica, utilizou-se a planilha padrão da ANS.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso da termoablação percutânea (participação progressiva).
- 6) Comparador: nefrectomia parcial (cirurgia).
- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam apenas nefrectomia. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que a termoablação estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos (aumento de 10% no *Market Share* por ano, totalizando 50% em 5 anos). A **Tabela 3** apresenta a progressão estimada de participação no mercado. Foi utilizado a mesma progressão para a AIO proposta neste relatório.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Termoablação	0%	0%	0%	0%	0%
Nefrectomia	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário B – projetado	2020	2021	2022	2023	2024
Termoablação	10%	20%	30%	40%	50%
Nefrectomia	90%	80%	70%	60%	50%

8) Delimitação da população de interesse: Baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e que por meio de uma regressão para a estimativa dos pacientes elegíveis (sem mais detalhes sobre o método para estimar). Para este relatório, foi utilizada a mesma estimativa dos proponentes.

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

Ano	Total
Ano 1	870
Ano 2	893
Ano 3	914
Ano 4	933
Ano 5	950

- 9) Custos considerados: estimados a partir das tabelas da CBHPM (2016), por fornecedores ou especialistas. Para a mensuração dos custos, foi utilizado o mesmo método apresentado pelo proponente na tabela 18, pg 68 do documento apresentado (9694002_558454_AIO). O único parâmetro não utilizado foi o tempo de internação pós-procedimento, pela incerteza da estimativa utilizada e ausência de evidências robustas que corroboram este parâmetro. Deste modo a unidade de custo para o procedimento termoablação foi (R\$ 16.440) e para o procedimento nefrectomia foi (R\$ 19.201). Ressalta-se que o principal componente desta estimativa é baseada no custeio da agulha de radiofrequência, estimada pelo proponente em R\$ 10.000,00, mas que pode ser substancialmente mais cara no mercado.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente está apresentada na **Tabela 4** e a análise de impacto orçamentário proposta neste relatório está apresentada na **Tabela 5**.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com regorafenibe	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	32.081.623	30.748.917	-1.332.707
Ano 2	64.079.811	58.685.440	-5.394.371
Ano 3	96.119.460	85.238.744	-10.880.716
Ano 4	128.099.636	110.290.202	-17.809.433
Ano 5	159.965.303	133.771.918	-26.193.384
Total	480.345.833	418.735.221	- 61.610.612

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta por este relatório de avaliação crítica

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com regorafenibe	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	16.704.870,00	16.464.663,00	-240.207,00
Ano 2	17.146.493,00	16.653.378,40	-493.114,60
Ano 3	17.549.714,00	16.792.647,80	-757.066,20
Ano 4	17.914.533,00	16.884.127,80	-1.030.405,20
Ano 5	18.240.950,00	16.929.475,00	-1.311.475,00
Total	87.556.560,00	83.724.292,00	-3.832.268,00

Vale ressaltar que o principal parâmetro das análises de AIO (tanto à proposta pelo proponente quanto a proposta por este relatório de avaliação crítica) é o custeio das agulhas de radiofrequência. No entanto, espera-se que a valoração deste recurso seja heterogênea e possa ser substancialmente maior do que a estimada pelo proponente, o que iria impactar na análise, fazendo com que houvesse gasto e não economia com a nova tecnologia.

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

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O NICE possui uma recomendação publicada em 2011, na qual foi avaliada a crioablação para qualquer tumor renal (<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg402>). Nesta recomendação, julga-se como adequado o uso da crioablação. No entanto, ressalta-se que a busca para esta evidência foi realizada em 2011, e que quase a totalidade dos estudos incluídos nas duas revisões sistemáticas avaliadas neste relatório foram publicados após esta data.

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*

O CADTH também possui uma recomendação publicada em 2006, na qual foi avaliada a radiofrequência para qualquer tumor renal (<https://www.cadth.ca/radiofrequency-ablation-treatment-kidney-cancer-0>). Ressalta-se também que o conjunto da evidência nesta recomendação está desatualizada.

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.

5.8. Considerações finais

Esta análise crítica identificou duas revisões sistemáticas de estudos observacionais (15 e 17 estudos, 3974 e 4666 participantes). Para os desfechos considerados, apenas houve benefício para a termoablação quanto aos eventos adversos, principalmente complicações cirúrgicas. No entanto, a mortalidade estimada por todas as causas e específica foi maior no grupo termoablação. A revisão sistemática mais recente (17 estudos, 4666 participantes) também encontrou evidência favorável à nefrectomia para ocorrência de metástases e recidiva local. A qualidade das revisões sistemáticas foi moderada (8 e 11 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2). A qualidade das estimativas é limitada, pois apesar de serem oriundas de uma revisão sistemática, o nível de evidência dos estudos primário é baixo. Qualquer análise econômica deve ser considerada com cautela, uma vez que a tecnologia proposta se mostrou inferior a terapia já incorporada para os desfechos clínicos mais relevantes, com

base na evidência disponível. Futuros estudos podem mudar as estimativas, uma vez que ela é baseada apenas em estudo observacionais (baixo nível de evidência).

6. REFERÊNCIAS

Barwari JJMC, Laguna MPK. Focal Therapy in Renal Cell Carcinoma: Which Modality Is Best? *Eur Urol Suppl.* 2011;10(3):e52-7.

Deng W, Chen L, Wang Y, et al. Cryoablation versus Partial Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer.* 2019;10(5):1226-1236.

Gkentzis A, Oades G. Thermal ablative therapies for treatment of localised renal cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Scott Med J.* 2016;61(4):185-91.

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.

Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, et al. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(2):427-37.

Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma--a meta-analysis and review. *J Urol.* 2008;179(4):1227-33.

Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. *Cancer.* 2008;113(10):2671-80.

Martin J, Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(6):501-7.

MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol.* 2012;62(6):1097-117.

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

Pan XW, Cui XM2 Huang H, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for treatment of renal masses: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(12):649-58.

Patel PM, Johnson MH, Sharma R, et al. Renal functional outcomes after surgery, ablation, and active surveillance of localized renal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1057–69.

Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2016;196(4):989-9.

Prins FM, Kerkmeijer LGW, Pronk AA, et al. Renal cell carcinoma: alternative nephron-sparing treatment options for small renal masses, a systematic review. *J Endourol*. 2017;31(10):963-75.

Rai BP, Jones P, Tait C, et al. Is cryotherapy a genuine rival to robotic-assisted partial nephrectomy in the management of suspected renal malignancy? a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 2018;118:6-11.

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

Vollherbst D, Bertheau R, Kauczor HU, et al. Treatment failure after image-guided percutaneous radiofrequency ablation (rfa) of renal tumors - a systematic review with description of type, frequency, risk factors and management. *Rofo*. 2017;189(3):219-227.

Yang Q, Meng F, Li K, et al. Safety and Efficacy of Thermal Ablation for Small Renal Masses in Solitary Kidney: Evidence from Meta-Analysis of Comparative Studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131290.

Yang Y, Chen S, Chen F, et al. Outcome of radiofrequency ablation over partial nephrectomy for small renal mass (<4 cm): a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;15;8(11):20670-4. (Yang 2015 b).

Yin X, Cui L, Li F, et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in treating small renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2255.

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

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

Termoablação para tumores renais (9694002_558451_PTC)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				02
Autores	2	Identifica os autores.	x				02
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				02
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				11-12
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				11-12
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				13-28
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.			x		29-30

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			30-31
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			93
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		x			-
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.		x			-
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			-
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.			x		30
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.			x		30
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				30
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				33-34
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				97

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				33-34
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				39
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.		x			44-58
	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				44-58
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		59
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				83
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			83
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.	x				83
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	x				83
Outros							

Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				84-91
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
6	Parcial	A pergunta do PTC não está de acordo com o pedido de incorporação, uma vez que inclui estudos que avaliaram pacientes com qualquer tipo de tumor, e não aqueles com estágio 1a (<4cm). Esta análise está limitada a um subgrupo de estudos observacionais.
7.1-7.5	Não	As estratégias de busca foram limitadas a poucas bases. A justificativa de substituir o Embase pelo Scopus não é recomendada, pois existe uma diferença temporal de inclusão de estudos do Embase no Scopus. Não está claro se houve limitação de data ou idioma na busca. Os termos utilizados para encontrar revisões sistemáticas não são parte de um filtro validado. Bases importantes de revisão sistemática não foram consideradas (<i>Cochrane library</i>).
8.1 e 8.3	Parcial	Está definido que seriam incluídas apenas revisões sistemáticas. No entanto, os autores incluíram e analisaram <i>guidelines</i> e estudos observacionais.
8.2	Não	Não foram apresentados motivos para exclusão de estudos.
9.3	Não	O resultado de efetividade e segurança foi apresentado de maneira redundante e não considerou a hierarquia de desfechos e desenhos de estudos incluídos. Alguns desfechos importantes relatados pelas revisões mais atualizadas não foram relatados pelos autores do PTC. Não está claro como o resultado das meta-análises se relaciona com os resultados individuais dos estudos observacionais incluídos, uma vez que as meta-análises já incluíram este mesmo universo de estudos e portanto de participantes.

10 e 12	Parcial	A discussão não parece ser baseada completamente nos achados dos estudos relatados pelo PTC. Há enfoque no desfecho intermediário (função renal) enquanto desfechos relevantes como sobrevida (que foram relatados por estudos incluídos) foi analisado de modo superficial na discussão.
---------	---------	---

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos de interesse relatados	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
Deng, 2019	China	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Estudos comparativos que avaliaram a efetividade e a segurança da termoablação em pacientes com diagnóstico tumor renal e estagio clínico T1 <p>Amostra total: 17 estudos (4666 participantes)</p>	<p>Intervenções:</p> <p>Crioablação</p> <p>Radiofrequência</p> <p>(1524)</p> <p>Comparador:</p> <p>Nefrectomia parcial</p> <p>(3142)</p>	<p>Mortalidade por todas as causas</p> <p>Mortalidade específica</p> <p>Recidiva Local</p> <p>Ocorrência de metástases</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>08/16</p> <p>AMSTAR-2</p> <p>[Shea 2017]</p>	Não relatado

Rivero, 2017	Revisão sistemática de estudos observacionais (EUA)	Estudo publicado	<ul style="list-style-type: none"> Estudos comparativos que incluíram adultos >18 anos, com diagnóstico tumor renal e estagio clínico T1 <p>Amostra total: 15 estudos (3974 participantes)</p>	<p>Intervenções:</p> <p>Crioablação</p> <p>Radiofrequência</p> <p>(n = 1455)</p> <p>Comparador:</p> <p>Nefrectomia parcial</p> <p>(n= 2519)</p>	<p>Mortalidade por todas as causas</p> <p>Mortalidade específica</p> <p>Recidiva Local</p> <p>Ocorrência de metástases</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>11/16</p> <p>AMSTAR-2</p> <p>[Shea 2017]</p>	Não relatado

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

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				65
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				67
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				65
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				66
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				64
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				65
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	-

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		66-71
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		72-73
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				73
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				74
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		84-91

Fontes:

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

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

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

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	A avaliação econômica foi apresentada em documento único junto com a análise de efetividade e a AIO.
13 e 18	Não	Não está claro e nem referenciado em que população o QALY utilizado foi baseado. O QALY do grupo comparador foi substancialmente diferente no cenário distinto para as duas comparações e não está claro o motivo.
14	Parcial	O dado de internação hospitalar não foi referenciado.
15 e 19	Parcial	Não foi relatado o RCEI para uma comparação.
23	Parcial	Alguns parâmetros não foram referenciados

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

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

Termoablação para tumores renais (9694002_558451_PTC)

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				75
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		76
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.			x		76
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				77
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				77
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				78
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				77-78

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				77-78
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		75
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				66-71
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				66-71
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).					
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				80
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				80
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	x				81
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	x				2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				84-91

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2 e 3	Parcial	Indiretamente descrito na apresentação dos cenários.
11	Parcial	Não há referência a base de dados que suportou as informações utilizadas na estimativa.
19	Não	Não está descrito o método.

