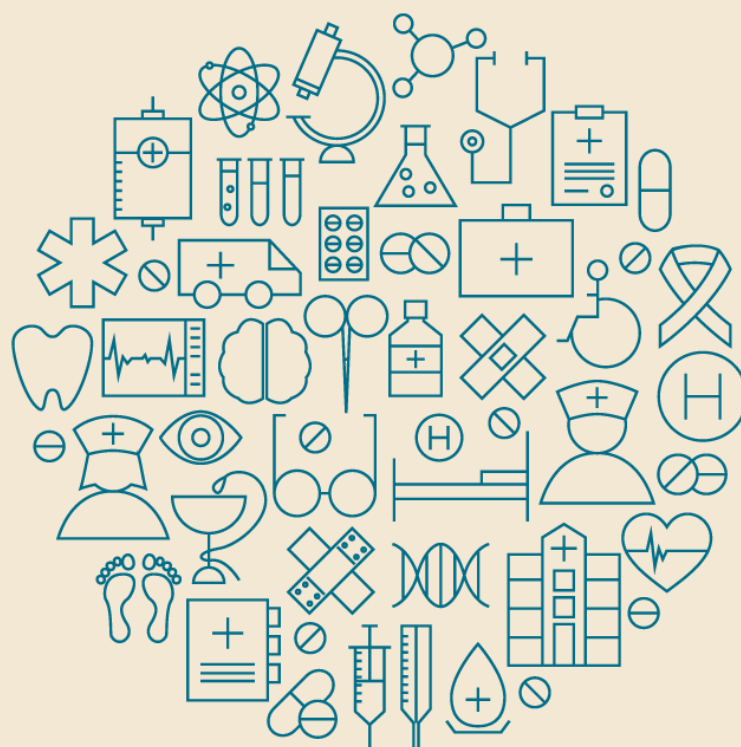


Neuronavegação aplicada à biópsia de encéfalo



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

Neuronavegação aplicada à biópsia de encéfalo

Agosto/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.....	7
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
3.2. Tratamento recomendado	8
4. A Tecnologia	9
4.1. Descrição da tecnologia	9
5. Análise da evidência.....	9
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda	11
5.3. Resultados dos estudos.....	12
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	16
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	16
5.6. Capacidade Instalada	17
5.7. Considerações finais.....	17
6. Referências.....	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

DM Diferença de média

ECR Ensaio clínico randomizado

ENR Estudo não randomizado

GRADE *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

IC Intervalo de confiança

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

PICO População, intervenção, comparador e desfecho (*outcome*)

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RR Risco relativo

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 neuronavegação aplicada à biópsia de encéfalo visando avaliar sua incorporação no Rol (Quadro 1).

QUADRO 1- Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.51FgUKzU60Cs6	9706288	Pessoa Física
37435.135y3mrp8e09g	9738928	Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

2. RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A neuronavegação utiliza as imagens diagnósticas do paciente, como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, que são carregadas no sistema de neuronavegação, para o planejamento cirúrgico. Este plano mostra um modelo 3D das estruturas anatômicas de interesse. Na sequência, realiza-se o registro do paciente, que é a correlação deste modelo 3D com a anatomia e posição real deste paciente na mesa de operações, para que o cirurgião possa ver ou 'rastrear' seus instrumentos em relação à anatomia real do paciente e se orientar pela animação 3D mostrada na tela do computador, guiando o cirurgião durante o procedimento.

Pergunta: A técnica de neuronavegação é eficaz, segura e custo-efetiva em pacientes submetidos à biópsia de encéfalo quando comparada ao procedimento realizado por meio da técnica convencional?

Evidências científicas: Nesse relatório foram analisados 4 ensaios clínicos para descrever as evidências clínicas. Os resultados dos estudos randomizados mostram não haver diferenças entre a neuronavegação e a técnica cirúrgica convencional, em relação à taxa de complicações perioperatórias e a mortalidade. A duração do procedimento cirúrgico e da internação hospitalar foram menores com a utilização de neuronavegação. Cabe ressaltar que estas evidências são de baixa certeza, portanto, a confiança nas estimativas é baixa e podem vir a ser modificadas com estudos futuros.

Considerações Finais: Considerando o risco de viés, o reduzido número de pacientes incluídos e a heterogeneidade das intervenções realizadas nos 4 estudos incluídos, os resultados indicam a redução do tempo do procedimento, sua preparação e que não houve diferenças nos desfechos de mortalidade, segurança e rendimento diagnóstico.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O parecer técnico científico submetido pelo proponente apresenta a descrição dos aspectos clínicos epidemiológicos, utilizando como referência a portaria do Ministério da Saúde de 2012 que versa sobre as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto, disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_CerebralAdulto.pdf, a seguir são reproduzidos alguns trechos desse documento:

“Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% dos todos os cânceres conhecidos, porém com elevada mortalidade em adultos – status pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis...”

“A avaliação inicial do doente compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada minimamente por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada por ressonância magnética (RM) e espectroscopia, quando disponível; radiografia de crânio, arteriografia cerebral e mielografia são exames adicionais indicados ocasionalmente com base na avaliação médica individual[7,8]. O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico de espécime tumoral obtido por biópsia estereotática ou a céu aberto, sendo essencial para o planejamento terapêutico. Recomenda-se que o patologista seja sempre informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem. A gradação dos tumores é baseada em aspectos histopatológicos (critérios de St. Anne-Mayo), quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose.

De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em[5]: OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose; OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose; OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico; OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes. A biópsia ou cirurgia não são procedimentos necessários ou recomendáveis rotineiramente para o diagnóstico de gliomas tectais ou pontíneos difusos fora do contexto de estudos clínicos, sendo suficiente para este fim a avaliação por ressonância magnética.”

3.2. Tratamento recomendado

O documento traz ainda as opções terapêuticas e ressalta que a seleção do tratamento deverá ser adequada ao tipo histológico e gradação do tumor segundo a classificação da OMS dos tumores do sistema nervoso, localização do tumor, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente.” Cabe ressaltar que o documento não faz menção da neuronavegação, todavia a portaria é de 2012 e os artigos que embasaram a elaboração do PTC do proponente são todos posteriores.

Ainda nas diretrizes são apresentadas as opções terapêuticas elencadas a seguir:

“Cirurgia

A ressecção cirúrgica é o tratamento recomendado na maioria dos casos de tumor cerebral, com objetivo de remover amplamente a neoplasia com a máxima preservação das funções neurológicas. Eventualmente, a localização do tumor em área eloquente permite apenas citorredução ou biópsia da lesão[13]. Doentes com hidrocefalia podem necessitar ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal para palição de sintomas. Gastrostomia está indicada quase sempre que houver comprometimento da deglutição ou do reflexo da tosse.”

Radioterapia

A radioterapia desempenha um papel central no tratamento paliativo do tumor cerebral, na doença inicialmente inoperável ou recorrente. A irradiação focal por meio de técnicas convencionais permite estabilizar ou melhorar a condição funcional de muitos doentes. A dose empregada situa-se entre 54-60 Gy, podendo atingir 72 Gy com hiperfracionamento; o campo irradiado deve incluir a área de realce visível à TC com margens de 2-3 cm ou margem de 1-2 cm em torno das imagens de RM ponderadas em T2. Doentes com lesão pequena (até 4 cm) e contra-indicação para cirurgia podem se beneficiar de radioterapia focal estereotática.

QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes [3,16]. A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar associada a melhor prognóstico, em particular com o ácido valproico, a despeito de toxicidade variável...”

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição da tecnologia

Conforme descrição da tecnologia feita pelo proponente, ressalta-se que a neuronavegação utiliza as imagens diagnósticas do paciente, como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, que são carregadas no sistema de neuronavegação, para o planejamento cirúrgico. Este plano mostra um modelo 3D das estruturas anatômicas de interesse. Na sequência, realiza-se o registro do paciente, que é a correlação deste modelo 3D com a anatomia e posição real deste paciente na mesa de operações, para que o cirurgião possa ver ou ‘rastrear’ seus instrumentos em relação à anatomia real do paciente e se orientar pela animação 3D mostrada na tela do computador, guiando o cirurgião durante a cirurgia.

Ainda conforme descrição do proponente:

“A Tecnologia Alternativa é a Estereotaxia (do grego, stereos, sólido, de três dimensões; taxis, disposição, posicionamento) significa localização tridimensional orientada. Desde 1949, Leksell introduziu o sistema do centro do arco, que passou a ser utilizado na maioria dos aparelhos desenvolvidos posteriormente.

Neste sistema a agulha avança ao longo do raio de um arco ao qual o cursor da agulha está fixado; esta agulha com o comprimento do raio do arco atinge sempre o centro deste arco quando introduzida a partir de qualquer posição do cursor no arco.

Neurocirurgia estereotóxica significa atingir uma área do encéfalo, previamente definida por suas coordenadas tridimensionais. Ela é realizada por meio de um aparelho de orientação geométrica, fixado na cabeça, que possibilita direcionar um instrumento até o alvo visado.

Esse recurso tecnológico resultou da integração da cirurgia, dos exames de imagem e dos princípios geométricos para determinar a trajetória da superfície do crânio até o alvo.”

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelos proponentes sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da neuronavegação para biópsia de encéfalo, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Para esse relatório foi realizada a avaliação crítica da demanda de incorporação, os itens avaliados e as justificativas do não cumprimento dos requisitos estão disponíveis no Anexo I - Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

As duas propostas sobre o tema apresentaram o mesmo parecer técnico científico e, portanto, foram avaliadas conjuntamente.

Os proponentes apresentaram a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências: “Pacientes a serem submetidos a biópsia de encéfalo podem se beneficiar da Neuronavegação?” Todavia, a pergunta apresentada no parecer foi alterada e está relatada a seguir em conjunto com a sua estruturação no quadro 2. A pergunta estruturada para elaboração desse relatório (PICO) não foi alterada.

Quadro 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

P – População	Pacientes submetidos à biópsia de encéfalo
I – Intervenção	Neuronavegação
C – Comparador	Técnica convencional
O – Desfechos	Todos os reportados nos estudos
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados (ECR)

Pergunta: A técnica de neuronavegação é eficaz, segura e custo-efetiva em pacientes submetidos à biópsia de encéfalo quando comparada ao procedimento realizado por meio da técnica convencional?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, Embase e Cochrane Library, o proponente selecionou 4 estudos a partir da adoção de critérios de elegibilidade descritos a seguir:

- Pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgicos: Biópsia de encéfalo
- Intervenção: Neuronavegação sem arco estereotáxico (cirurgia estereotáxica assistida por computador, cirurgia integrada a computador, cirurgia assistida por computador, cirurgia guiada por imagem, cirurgia navegada, e sem arco estereotáxico).

- Comparação: Estereotaxia com arco estereotáxico; métodos sem neuronavegação, ou simulação, ou ausência de método; imagem intraoperatória com ultrassom, tomografia computadorizada ou ressonância magnética.
- desfechos: Desfechos clínicos primários e secundários, conforme reportados pelos estudos e desfechos de acurácia.
- Desenhos de estudo: Foram priorizadas as revisões sistemáticas de estudos comparativos e os ensaios clínicos randomizados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, série de casos.
- Foram incluídos estudos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Os autores referiram a avaliação de risco de viés dos estudos de acordo com ferramenta específica e apresentaram o resultado na descrição por desfecho dos estudos, todavia a tabela com as análises detalhadas não foi apresentada no parecer. O anexo citado não está contido no documento enviado pelo parecerista:

- Ensaios clínicos randomizados: Ferramenta de risco de viés da Cochrane;
- Estudos observacionais: Newcastle Ottawa

5.2. Avaliação crítica da demanda

No quadro 3 são apresentados os 4 estudos selecionados pelo proponente e sua avaliação quanto ao risco de viés. No parecer técnico-científico elaborado observa-se um alinhamento entre o PICO proposto, a busca realizada e os estudos incluídos.

Dessa forma, foram considerados os 4 ensaios clínicos randomizados que analisaram a neuronavegação para biópsia do encéfalo.

Quadro 3- Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do Risco de viés	
	Incluídos	
Georgiopoulos et al. 2017	X	Risco de viés Moderado/amostra pequena (56 pacientes)
Bradac et al. 2017	X	Risco de viés baixo / amostra pequena (53 pacientes)
Abid et al. 2015	X	Risco de viés moderado/amostra pequena (70 pacientes)
Czyz et al. 2014	X	Risco de viés moderado/ amostra pequena (42 pacientes)

Considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por revisões sistemáticas e ensaios clínicos para atualização da busca realizada. As buscas foram conduzidas nas bases, MEDLINE via PubMed e Cochrane Library. Foi considerada a data limite de publicação de 04/05/2019. As buscas nas bases de dados resultaram em 5 referências, 4 foram excluídos com base nos títulos e resumos e 1 excluída após leitura do texto. O artigo de Xie et al 2019 foi excluído por não ser um estudo que compara neuronavegação e outro método convencional. A referência está no item 6 deste relatório.

5.3. Resultados dos estudos

As características dos estudos que compararam o procedimento biópsia de encéfalo com neuronavegação estão apresentadas no anexo II, o qual foi retirado do ptc do proponente. Os resultados serão relatados por tipo de desfecho. os trechos a seguir foram retirados do ptc dos proponentes, particularmente do item 3.3.3. descrição dos resultados segundo desfechos.

Rendimento diagnóstico

Os quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram o rendimento diagnóstico (probabilidade de um procedimento fornecer as informações necessárias para estabelecer um diagnóstico. A biópsia com neuronavegação demonstrou não apresentar diferenças estatisticamente significantes quando comparado à biópsia com estereotaxia, com biópsia aberta ou com ressonância magnética intraoperatória de baixo campo (tabela 1).

Tabela – 1 Rendimento diagnóstico dos estudos incluídos que compararam a biópsia com neuronavegação

Desfecho	Georgiopoulos et al. 2017			Bradac et al. 2017			Abid et al. 2015			Czyz et al. 2014		
	BNV (28)	BE (28)	Valor de p	BNV (27)	BE (26)	Valor de p	BNV (35)	BA (35)	Valor de p	BNV (21)	iMRI (21)	Valor de p
Rendimento diagnóstico (%)	89.3%	85.7%		92.5%	96.1%		94.29%	88.58%		95%	95%	
Resultados sem diagnósticos (n)	3 (10.7%)	4 (14.3%)	1.0 (NS)	2 (7.5%)	1 (3.9%)	1.0 (NS)	2 (5.71%)	4 (11.42%)	0.67 3	1 (5%)	1 (5%)	1.0 (NS)

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BA: biópsia aberta; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; Valor de p intervenção versus comparador.

Fonte: Parecer Técnico Científico do proponente (protocolos 37435.51FgUKzU60Cs6 e 37435.135y3mrp8e09g)

Duração dos procedimentos

O tempo médio total do procedimento (incluindo o tempo de preparação e operação), reportado em três estudos, indicou que a duração do procedimento de biópsia com neuronavegação consumiu menos tempo em relação ao comparador. Todos os resultados foram estatisticamente significativos. O Estudo que compara neuronavegação com biópsia aberta não avaliou esse desfecho (Abid et al. 2015).

O tempo médio de preparação foi reportado em dois estudos. No estudo de Georgiopoulos et al., 2017, o tempo médio gasto com a preparação para biópsia com neuronavegação foi de 20.4 minutos, sendo significativamente inferior ao tempo médio de 29.6 minutos para preparação com a biópsia guiada por estereotaxia. O tempo total gasto dentro da sala de operação (82.1 ± 22.4 vs. 79.1 ± 22.7 minutos; $p: 0.75$) não diferiu significativamente entre os grupos. No estudo de Czyz et al., o tempo gasto na preparação iMRI foi cerca de 19 minutos a mais que o tempo gasto com biópsia com neuronavegação ($p: 0.004$).

O tempo médio de operação foi relatado em três estudos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação ao tempo médio de operação entre a biópsia com neuronavegação e biópsia guiada por estereotaxia em dois estudos ($p > 0.05$). Quando comparado com iMRI, o tempo médio de operação gasto com a biópsia com neuronavegação foi significante menor ($p: 0.024$). O estudo de Bradac et al. 2017 não reportou desfechos relacionados à duração do procedimento (tabela 3)

TABELA 3. DESFECHOS RELACIONADOS À DURAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS.

Autor, ano	Grupo	Tempo médio de preparação	Tempo médio de operação	Tempo médio total do procedimento em minutos (SD)
Georgiopoulos et al. 2017	BNV	20.4 (6.3)	58.7 (18.4)	79.1 (22.7)
	BE	29.6 (5.9)	48.1 (13.8)	111.3 (17.2)
	Valor de p BNV vs. BE	0.01 (S)	0.22 (NS)	0.001 (S)
Bradac et al. 2017	BNV	NR	59 (31)	59 (31)
	BE	NR	47 (26)	84 (27)

Autor, ano	Grupo	Tempo médio de preparação	Tempo médio de operação	Tempo médio total do procedimento em minutos (SD)
	Valor de p BNV vs. BE	NR	0.140 (NS)	0.003 (S)
	BNV	34 (20)	44 (20)	78 (29)
Czyz et al. 2014	iMRI	53 (22)	60 (26)	111 (24)
	Valor de p BNV vs. iMRI	0.004 (S)	0.024 (S)	<0.001 (S)

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; S: diferenças estatisticamente significantes, $p < 0.05$; NS: diferenças estatisticamente significantes, $p > 0.05$; Valor de p intervenção versus comparador.

Fonte: Parecer Técnico Científico do proponente (protocolos 37435.51FgUKzU60Cs6 e 37435.135y3mrp8e09g)

Duração da internação hospitalar

Três estudos reportaram desfechos relacionados à duração da internação hospitalar. Georgiopoulos et al., 2017 identificou que o tempo de internação pós-operatório no grupo submetido à biópsia com neuronavegação foi, em média, de 2 dias (DP: 1.5) ou mediana de 1.5 dias e, no grupo que recebeu biópsia guiada por estereotaxia, foi em média 2.5 dias (DP: 3.0) ou mediana de 1 dia, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p: 0.66$).

O estudo de Bradac et al. 2017 reportou somente a média do tempo total de internação (pré e pós-operatório) dos dois grupos (4.0 dias (DP: 1.7)).

O tempo mediano de internação total (pré e pós-operatório) foi de 7 dias com intervalo interquartil (IQ) de 3 dias no grupo com biópsia com neuronavegação, enquanto no grupo de biópsia guiada por estereotaxia foi de 5 dias (IQ: 5), mas a diferença não foi estatisticamente significativa ($p: 0.16$). O tempo de internação pós-operatório foi similar nos dois grupos (2 (IQ:3) vs. 2 (IQ:4), $p: 1.0$).

Morbidade neurológica

Todos os ensaios clínicos reportaram o desfecho morbidade neurológica (em termos de deterioração neurológica ou complicações pós-operatórias). O percentual de morbidade neurológica encontrado foi baixo

e sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p>0.05$). Não foram relatadas mortes relacionadas aos procedimentos nesses estudos.

Complicações e outros desfechos de segurança

Os estudos demonstraram um bom perfil de segurança dos procedimentos analisados, sem diferenças significantes entre as abordagens. No estudo de Bradac et al. 2017 os pacientes submetidos à biópsia com neuronavegação relataram ter um desconforto geral significativamente menor do que paciente submetidos à biópsia guiada por estereotaxia, todavia a relevância clínica do resultado encontrado não foi abordada pelos proponentes (tabela 4).

TABELA 4. COMPLICAÇÕES REPORTADAS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS.

Autor, ano	Georgiopoulos et al. 2017			Bradac et al. 2017			Abid et al. 2015			Czyz et al. 2014		
Grupo (n)	BNV (28)	BE (28)	Valor de p	BNV (n:27)	BE (n:26)	Valor de p	BNV (35)	BA (35)	Valor de p	BNV (21)	iMRI (21)	Valor de p
Complicação hemorrágica (n)	4	3	NR	1	0	1.0 (NS)	0	0	NA	NR	NR	NR
Desconforto antecipado, média (DP)	NR	NR	NR	2.4 (1.3)	3.2 (2.7)	0.207 (NS)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Dor geral, média (DP)	NR	NR	NR	1.4 (1.9)	0.9 (1.5)	0.284 (NS)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Desconforto geral, média (DP)	NR	NR	NR	1.2 (0.6)	2.5 (2.1)	0.004 (S)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Hematoma (n)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	NA	1	0	1.0 (NS)
Infecções (n)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	0	NA	0	0	NA
Edema (n)	1	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pneumocefalia (n)	0	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fonte: Parecer Técnico Científico do proponente (protocolos 37435.51FgUKzU60Cs6 e 37435.135y3mrp8e09g)

BNV: biópsia guiada por neuronavegação; BE: biópsia guiada por estereotaxia; BE: biópsia estereotática; iMRI: Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo; NR: não reportado; S: diferenças estatisticamente significantes, $p < 0.05$; NS: diferenças estatisticamente significantes, $p > 0.05$; Valor de p intervenção versus comparador.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

Os proponentes apresentaram uma avaliação econômica de custo-minimização da introdução da técnica de neuronavegação para a realização de biópsias do encéfalo em comparação com o procedimento realizado com arco estereotáxico, adotando a premissa que as duas técnicas possuem efetividade semelhante. O modelo estático foi implementado na perspectiva da saúde suplementar, sendo considerados o custeio do uso de um neuronavegador por cirurgia e de um arco estereotáxico por cirurgia. A duração da internação foi considerada igual nos dois grupos, sendo o diferencial de custo referente à taxa de utilização dos equipamentos, incluindo as agulhas específicas de cada um, e aos honorários correspondentes. Os custos dos procedimentos foram obtidos junto aos fabricantes e a prestadores de serviços de saúde, e os de honorários médicos provenientes da tabela CBHPM. Como resultado, os proponentes encontraram o custo incremental por cirurgia de --R\$ 25.298,07 (economia) decorrente da introdução da tecnologia proposta.

Os resultados devem ser interpretados com cautela devido à baixa certeza das evidências na comparação entre a neuronavegação e a técnica cirúrgica convencional nos desfechos de complicações perioperatórias e mortalidade. Quanto aos custos de taxas de utilização do neuronavegador, embora explicitados, não foram detalhados no que diz respeito à pesquisa junto a prestadores de serviços de saúde. E a população alvo do estudo, definida brevemente, não teve seus parâmetros de cálculo explicitados.

A avaliação econômica foi objeto de avaliação crítica através da aplicação de *check list* que se encontra no Anexo III do presente relatório.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise de impacto orçamentário apresentada pelos proponentes foi voltada para a incorporação da biópsia de encéfalo com o uso de neuronavegação em substituição à biópsia do encéfalo com arco estereotáxico, sem o uso da neuronavegação.

O estudo teve por base os custos mencionados no âmbito da avaliação econômica estando, portanto, sujeitos a críticas similares às realizadas na seção anterior.

Quanto à população elegível proposta pelos demandantes, foi calculada a partir da aplicação da prevalência do procedimento de biópsia por estereotaxia apurada no âmbito do SUS em 2017, de 0,0002%, aplicada à população de beneficiários da saúde suplementar. Foi estimada a média anual de 86 pacientes a serem submetidos a biópsia de encéfalo.

O *market share* adotado foi da difusão incremental da tecnologia, partindo de 10% no primeiro ano e chegando a 70% no quinto ano, resultando em economia acumulada em cinco anos (impacto orçamentário incremental) de -R\$ 4,4 milhões, correspondente à média anual de -R\$ 877 mil.

Assim como no caso da avaliação econômica, as fragilidades das evidências sobre os efeitos da intervenção (benefícios e riscos) indicam que o resultado da análise impacto orçamentário deve ser considerado com restrição na tomada de decisão.

5.6. Capacidade Instalada

A implementação da neuronavegação no cenário nacional pode vir a ser desafiada por barreiras como a ausência de médicos com treinamento específico em seu uso em regiões menos desenvolvidas do país e a disponibilidade de recursos para a implementação da técnica.

5.7. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da neuronavegação para biópsia de encéfalo é baseada em 4 estudos randomizados, três deles com risco moderado de viés e 1 com risco baixo, todavia todos com amostras pequenas. Apenas dois estudos tiveram comparador semelhante, a biópsia guiada por estereotaxia, nos outros dois os comparadores foram biópsia aberta e ressonância magnética intraoperatória de baixo campo.

A realização de biópsia em pacientes com tumores cerebrais, guiada por neuronavegação, reduziu o tempo gasto para a realização do procedimento cirúrgico e para a preparação para a cirurgia. Três estudos reportaram desfechos relacionados à duração da internação hospitalar. A biópsia com neuronavegação consumiu menos tempo de procedimento e foi estatisticamente superior aos comparadores (biópsia com estereotaxia e iMRI).

A neuronavegação demonstrou resultados semelhantes em relação às alternativas analisadas em relação aos desfechos morbidade, mortalidade, rendimento diagnóstico, tempo de internação e desfechos de segurança.

Em suma, considerando o risco de viés, o reduzido número de pacientes incluídos e a heterogeneidade das intervenções realizadas nos 4 estudos incluídos, os resultados indicam a redução do tempo do procedimento e sua preparação e que não houve diferenças nos desfechos de mortalidade e rendimento diagnóstico.

6. REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 599, de 26 de junho de 2012 - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral do Adulto. Brasília-DF; 2012.

Xie Q; Wu J; Du Z; Zhang Y; Yao Z; Feng X. A Surrogate for Assessment of invasive Hypoxia Marker HIF-1A based on MRI-Neuronavigation Stereotactic Biopsies. ORIGINAL INVESTIGATION| VOLUME 26, ISSUE 2, P179-187, FEBRUARY 01, 2019

Bradac O, Steklacova A, Nebrenska K, Vrana J, de Lacy P, Benes V. Accuracy of VarioGuide Frameless Stereotactic System Against Frame-Based Stereotaxy: Prospective, Randomized, Single-Center Study. World Neurosurg. 2017 Aug;104:831–40.

Czyż M, Tabakow P, Weiser A, Lechowicz-Głogowska BE, Zub LW, Jarmundowicz W. The safety and effectiveness of low field intraoperative MRI guidance in frameless stereotactic biopsies of brain tumours—design and interim analysis of a prospective randomized trial. Neurosurg Rev. 2014 Jan 3;37(1):127–37.

Georgiopoulos M, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Efficacy, Safety, and Duration of a Frameless Fiducial-Less Brain Biopsy versus Frame-based Stereotactic Biopsy: A Prospective Randomized Study. J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg. 2018 Jan 12;79(01):031–8.

Abid M, Hussain K, Sarwar MA, Shahid S, Ahmed N, Sheikh S. Supratentorial Mass Lesion Biopsy Using Frameless Stereotactic System ; Diagnostic Yield , Surgical Morbidity , and Comparison With Freehand Biopsy. J Neurol Sci. 2015;32(3):461–81.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

Anexo I: 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

Estudo em análise: Neuronavegação para biópsia de encéfalo

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	
Autores	2	Identifica os autores.				X	
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		X			
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				6-8

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				12
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				12,13
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		X			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				12,13
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		X			12
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				11-12
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				12
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				17

	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				
	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				19-22
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				23-32
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				27
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.			X		
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			

Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				28

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
3	Não	Os potenciais conflitos de interesse não foram relatados.
7.3	Não	Não há indicação da data em que a busca foi realizada.
4.1	Não	O PTC não apresenta um resumo executivo
4.2	Não	O PTC não apresenta um resumo executivo
8.6	Não	Não foi apresentada a lista completa dos estudos excluídos.
13	Não	Não foram apresentadas recomendações para ações futuras.
9.2	Não	Apesar de citar a metodologia, cita anexo (anexo III) com as avaliações que não foi apresentado no PTC
14	Não	Não foram indicados os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.

Autor, ano	Tipo de estudo	População de estudo	Descrição da intervenção	Descrição do comparador	Período de estudo	Avaliação do risco de viés
Georgiopoulos et al. 2017	Ensaio clínico randomizado pragmático, unicêntrico	Pacientes com nenhum diagnóstico conclusivo que poderia ter sido alcançado de forma não invasiva; que envolviam lesões profundas e áreas eloquentes, ou lesões multifocais, ou lesões para as quais a craniotomia não foi considerada indicada, ou candidatos com condições ruins para craniotomia	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:28) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação (StealthStation S7, MedtronicInc, Minneapolis, MN, USA).	Biópsia cerebral guiada por estereotaxia (BE) (n:28) Cosman-Roberts-Wells frame (Integra Radionics, Burlington, Massachusetts, United States)	Janeiro/2012 a dezembro/2014	Moderado: viés de seleção (cálculo da amostra e sigilo de alocação não descritos); viés de performance (somente 1 cirurgião e vários cirurgiões analisaram as biópsias); amostra pequena
Bradac et al. 2017	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com mais de 18 anos e com patologias cerebrais com indicações para biópsia	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:27) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação VarioGuide (Brainlab AG, Feldkirchen, Alemanha)	Biópsia cerebral guiada por estereotaxia (BE) (n:26) (Cosman-Roberts-Wells framePrecision Arc, Integra NeuroSciences, NJ, USA)	Março/2014 a outubro/2015	Baixo risco de viés Amostra pequena
Abid et al. 2015	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com tumores cerebrais supratentoriais com: - Lesões de massa que se encontram em uma profundidade não menos de 3 cm e não mais que 5 cm no ponto mais superficial. - Lesões de massa menores que 3 cm de tamanho, se fossem superficiais	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:35) Biópsia sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação (Medtronic Stealth-Station Treon Plus Navigation System)	Biópsia aberta (BA) (n:35) Biópsia aberta com uso de ressonância magnética e tomografia computadorizada	1ano e 6 meses	Moderado: viés de relato (não mensuraram desfechos considerados importantes; outros vieses (baixa qualidade de relato)); amostra pequena

Czyz et al. 2014	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico	Pacientes com tumores cerebrais	Biópsia com neuronavegação (BNV) (n:21) Biópsia cerebral sem arco estereotáxico com sistema de neuronavegação VarioGuide (StealthStation, Medtronic Navigation, Louisville, CO, USA)	Ressonância Magnética Intraoperatória de baixo campo (iMRI) (n:21) PoleStar N20 iMRI system (Medtronic Navigation, Louisville, CO, USA)	Junho/2009 a agosto de 2012	Moderado risco de viés: viés de seleção (sigilo de alocação); amostra pequena
---------------------	---	---------------------------------	---	---	--------------------------------	---

Fonte: PTC encaminhado pelos proponentes: Neuronavegação aplicada a biópsia de encéfalos das propostas (37435.51FgUKzU60Cs6/9706288 e 37435.135y3mrp8e09g/9738928)

Anexo III: 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

Estudo em análise: Neuronavegação – biópsia de encéfalo

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		Capa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			x		Capa
Resumo	3	Fornecer 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 objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				6-9

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		11
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.			x		11
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				9-13
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				11
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.				x	
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 valor 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				12-13
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		11
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				13
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		16

Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				17

Fontes:

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

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

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2 Resumo	Parcial	Não indica autoria do documento.
3 Identificação	Não	Não fornece sumário estruturado.
5 População alvo	Parcial	Apenas descreve a população de interesse
6 Contexto	Parcial	Apenas indica o contexto da saúde suplementar
16 Modelagem	Parcial	Apenas indica que faz custo minimização dado que assume efetividades semelhantes.
17 Métodos analíticos de apoio	Não	Não são descritos os métodos empregados.

18 Parâmetros do estudo	Não	Não relata valores e distribuições.
20 Incerteza	Não	As incertezas não são caracterizadas.
21 Achados e limitações	Parcial	Indica apenas conclusões gerais.
22 Conflito de interesse	Não	Não contém declaração.

Anexo IV: 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

Neuronavegação - biópsia de encéfalo

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				6-7
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				7-9
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				11
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				11
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.				x	
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				14
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				14

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				14
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				11-13
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				14-15
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				14-15
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				14-15

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		Planilha
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				15-17
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				15-17
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		17
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				18

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 nº	Não / Parcial	Justificativa	
17 Custos não incluídos	Não	Não apresenta os custos não incluídos.	
19 Método	Parcial	Foi apresentada planilha com a memória de cálculo do impacto e o método de análise do impacto não foi descrito.	
22 Discussão	Parcial	Não são relatadas as limitações do estudo.	
23 Conflito de interesse	Não	Não contém declaração.	

