

## ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	110	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Hemodiafiltração online	
<b>Indicação de uso</b>	Tratamento de pacientes em estágio final de doença renal crônica	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
37435.16N/vDwsz4h6k	9733080	FRESENIUS MEDICAL CARE LTDA

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

### CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do procedimento Hemodiafiltração Online - HDF-ON para o tratamento de pacientes em estágio final de Doença Renal Crônica – DRC (estágio 5d).

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

A DRC pode ser dividida em cinco estágios de acordo com o grau de função renal, iniciando no estágio 1, em que se encontram os grupos com lesão renal e TFG normal, até o estágio mais avançado, denominado doença renal crônica em estágio 5D (DRC 5D). Estudos demonstraram que a DRC afeta, em média, 1 a cada 10 adultos, representando 500 milhões de pessoas no mundo. A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estimou, em 2017, um número aproximado de 126.583 pacientes em tratamento dialítico no país. Pacientes com DRC 5D apresentam qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) comprometida e estão sujeitos a diversas complicações clínicas. Os pacientes que evoluem para o estágio final da DRC (5) necessitam de algum tipo de terapia renal substitutiva. Tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: diálise peritoneal, hemodiálise, hemodiafiltração convencional e transplante renal.

A inflamação sistêmica é comum em pacientes com doença renal crônica, e tem um papel importante no desenvolvimento e progressão da doença cardiovascular e no prognóstico de mortalidade em doença renal em estágio final. De acordo com o proponente, a hemodiafiltração online, um método de hemodiálise que combina a hemodiálise convencional com a hemofiltração, pode diminuir a atividade inflamatória através de uma melhor depuração de moléculas médias pela convecção, com impacto em desfechos importantes para o paciente como mortalidade, especialmente a cardiovascular, internações e bem-estar.

## **TECNOLOGIA EM SAÚDE**

A HDF-ON é um método de hemodiálise que combina a hemodiálise convencional com a hemofiltração, utilizando membranas de alto fluxo. A HDF-ON utiliza, além da ultrafiltração e difusão, o transporte convectivo, que tem preferência à eliminação de médias e grandes moléculas. Nela, o próprio dialisato (solução de diálise), ultrapuro, é utilizado como solução de reposição, o que permite utilização de maiores volumes de convecção (3 a 24 L/hora), potencializando a depuração de toxinas urêmicas maiores (moléculas médias).

## **SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

Conforme relatório de análise crítica, foram selecionados para análise dois estudos, as revisões sistemáticas de Mostovaya et al, 2014, e de Suwabe et al, 2018. Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: eficácia, representado por mortalidade por todas as causas, por eventos cardiovasculares, e qualidade de vida, além disso desfechos de segurança relacionada a eventos adversos.

A revisão sistemática de Mostovaya et al, 2014 incluiu seis ECR (1318/1567 intervenção/controlado), apresentou resultados favoráveis ao tratamento com HDF-ON com uma diminuição no risco de mortalidade de 16% (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96), a certeza da evidência foi considerada baixa.

Para mortalidade relacionada a eventos cardiovasculares, a revisão de Mostovaya et al, 2014 realizou metanálise em que foram incluídos quatro estudos e obteve uma redução na mortalidade cardiovascular de 27% (RR: 0,73; IC 95% 0,57-0,92), a certeza da evidência foi considerada baixa.

Os desfechos relacionados a qualidade de vida são de suma importância, principalmente em doenças crônicas como a doença renal em estágio terminal (5d). O estudo de Suwabe et al, 2018 abordou essas questões em sua revisão sistemática, que incluiu seis ECR. Os instrumentos para avaliar qualidade de vida dos pacientes, na maioria dos estudos, foi o questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Short Form Health Survey) ou o KDQOL-SF, que consiste em porções genéricas (SF-36) e específicas para doenças renais (KDQOL). O questionário é composto por 36 questões divididas em oito domínios com resultados resumidos em escores de componente físico (PCS) e componente mental (MCS) com pontuações sobre atividade social, fadiga e emoção. Na metanálise que avaliou os efeitos nos escores de atividades sociais, incluindo 845 pacientes, a HDF-ON teve valores mais altos estatisticamente significativos em relação a hemodiálise - HD, DMP: 1,95 (IC95% 0,05 a 3,86, p = 0,04, I2 = 97%), a certeza da evidência foi considerada baixa. Quanto a fadiga, os resultados apresentaram uma redução não estatisticamente significativa na fadiga no grupo que utilizava HDF-ON, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Em uma análise dos aspectos emocionais, a metanálise identificou aumento não significativo nos escores de emoção no grupo HDF-ON vs HD, a certeza da evidência foi considerada muito baixa. Na análise dos componentes físico e mental, os resultados também não foram estatisticamente significativos (certeza da evidência moderada).

Mostovaya et al, 2014, em sua revisão sistemática relata os resultados dos estudos (CONTRAST, TURKISH e ESHOL) em relação as hospitalizações, mas não foi possível realizar metanálise com os dados.

O estudo ESHOL teve uma redução no risco de hospitalização no grupo de HDF (razão de taxa: 0,78; IC 95%: 0,67-0,90) e o risco de mortalidade por complicações infecciosas foi menor no grupo HDF (HR: 0,45; IC95% 0,21–0,96). O estudo CONTRAST não encontrou diferença estatisticamente significativa entre o risco de internação por infecção no grupo HDF vs HD, HR: 1,21, (IC 95%: 0,94-1,56). Também o estudo TURKISH não relatou diferença entre os grupos de tratamento na incidência de hospitalizações (20,4 vs. 18,6 por 100 pacientes anos) nos grupos HDF e HD, respectivamente.

## **SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS**

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade baseada na modelagem de Markov, com quatro estados de transição (HD, HDF-OL, transplante renal e morte), tendo como principal desfecho - anos de vida salvos. (AVS). Foi definido o prazo de cinco anos no cenário base (idade média de 65 anos) e 15 anos na análise sensitiva.

O comparador utilizado foi a hemodiálise convencional (HD).

Foram incluídos na análise os custos diretos do tratamento da DRC, eventos adversos e morte causada por AVC.

Para ao HDF-OL foi utilizado o valor de reembolso (R\$ 553,65) do procedimento 3.09.09.13-9 – Hemodepuração de casos agudos – até 4 horas (sessão hemodiálise, hemofiltração, hemodiafiltração isolada, plasmaferese ou hemoperfusão). Foi apontado que este procedimento ainda não faz parte dos procedimentos constantes da lista da CBHPM. Já para o HD foi utilizado o valor de reembolso (R\$ 487,96) do procedimento 3.09.09.03-1, de acordo com CBHPM.

O RCEI calculada pelo proponente sugeriu que a HDF-L é uma tecnologia dominante em relação ao comparador utilizado.

Os pareceristas teceram algumas críticas em relação à avaliação econômica entre as quais a utilização de estudo único que mostrou uma redução de 30% no risco de redução de mortalidade, redução essa não suportada por outros estudos, a não utilização do desfecho, “Qualidade de Vida” e a não realização de análise sensitiva para os valores de HDF-ON na rede particular.

O impacto orçamentário foi elaborado sob a perspectiva da saúde suplementar no horizonte temporal de cinco anos.

A população-alvo foi ajustada pelos pareceristas considerando estimativas mais recentes da prevalência de doentes renais crônicos na população brasileira. Foi adotada a perspectiva da saúde suplementar não obstante a taxa de cobertura utilizada ser inferior ao valor esperado de 23%. Nota-se ainda o uso de técnicas econométricas para estimar essa população até o 5º ano. Assim, a população-alvo variou de 25.572 para 29.461 pessoas, resultando em uma população média anual de 27.516 pessoas.

Foram considerados os valores diretos do tratamento de paciente com DRC-5D, de acordo com o mínimo recomendado pelo ministério da saúde, nas Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC de 2014 que incluem consultas, exames e as sessões de HD ou HDF-ON.

Como resultado dos ajustes realizados, o AIO elaborado pelos pareceristas encontrou incremento de R\$ 24.189.417 no primeiro ano e um incremento acumulado de R\$ 154.567.096 em cinco anos, representando um impacto médio anual de R\$ 30.913.419.

## **CAPACIDADE INSTALADA**

De acordo com e-mail encaminhado pelo proponente a ANS, em janeiro de 2020, após solicitação de informação realizada durante realização da Reunião Técnica nº 4 (19/11/2019), a estimativa de parque tecnológico disponível para hemodiafiltração é de 539 máquinas instaladas em 101 clínicas/centros de diálise (não foi informada a localização das clínicas). O sítio eletrônico da Sociedade Brasileira de Nefrologia disponibiliza informação de registro de clínicas/centros de diálise distribuídos no País

(disponível em <https://www.sbn.org.br/utilidades-ao-paciente/centros-de-dialise/>), em consulta realizada em 05/08/2020, verificou-se que há cerca de 800 clínicas/centros de diálise registrados pela Sociedade.

De acordo com o relatório de análise crítica, a implementação da hemodiafiltração online já vem sendo utilizada no cenário nacional em alguns hospitais, principalmente, em pacientes agudos. No entanto, a implementação trará custos adicionais para clínicas e centros de diálise, pois será necessário a aquisição de máquinas específicas para essa modalidade de diálise.

## ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da hemodiafiltração online para tratamento da DRC-5D é baseada em duas revisões sistemáticas, que apontam para uma redução estatisticamente significativa na redução do risco de mortalidade geral (RR: 0,84; IC 95%: 0,73-0,96) e na relacionada a eventos cardiovasculares (RR: 0,73; IC 95% 0,57-0,92) com o uso da HDF-ON, quando comparado com hemodiálise - HD, com qualidade da evidência considerada baixa para ambos os desfechos. A avaliação de eventos adversos demonstrou resultados distintos entre os estudos. A avaliação da qualidade de vida também foi um desfecho avaliado, a maior parte dos resultados não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos comparados. Por fim, é relevante considerar questões de capacidade instalada para disponibilização da tecnologia em âmbito nacional, o parque tecnológico estimado pelo proponente é composto, atualmente, por apenas 101 clínicas/centros de diálise.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 4

Data: 19/11/2019

URL: [https://www.youtube.com/watch?v=WEj\\_iefT7cg&list=PLiEVRL51iPY93pIlyXWARfyfCOU1aVR9B&index=4&t=0s](https://www.youtube.com/watch?v=WEj_iefT7cg&list=PLiEVRL51iPY93pIlyXWARfyfCOU1aVR9B&index=4&t=0s)

O proponente esclareceu que a hemodiafiltração online (HDF-OL) é uma terapia renal substitutiva, constituindo uma evolução da hemodiálise. A doença renal crônica apresenta alto grau de comorbidade por conta da diálise e da própria doença. A taxa de mortalidade do paciente em hemodiálise em cinco anos seria de 20%.

A tecnologia proporciona uma eliminação mais efetiva das moléculas de tamanho médio devido aos altos volumes convectivos, e promove benefícios nos principais fatores de risco cardiovasculares como: aumento da redução de  $\beta$ 2-microglobulina e de fósforo; melhora da resposta inflamatória; maior estabilidade hemodinâmica intradialítica e melhor controle da anemia. Estudos mais recentes demonstram benefícios maiores, como diminuição do número de internações e mortalidade, especialmente a cardiovascular. A tecnologia foi indicada para pacientes com doença renal crônica estágio 5D dependentes de diálise. O proponente alegou que a tecnologia é recomendada pelo NICE.

Na revisão de literatura apresentada pelo proponente foi proposta a seguinte pergunta de pesquisa: O uso de HDF-OL em pacientes com DRC dependentes de diálise é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado à HD convencional e à HDF?

Como resultado, concluiu-se na avaliação econômica que apesar do maior custo de tratamento, a incorporação do procedimento de HDF-OL é capaz de proporcionar redução de custos relacionados a eventos adversos e com acidente vascular cerebral, comparando-se à hemodiálise tradicional. Este resultado é decorrente da redução de eventos relacionados à hemodiálise proporcionada pela HDF-OL.

A análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente mostrou que a incorporação do procedimento de HDF-OL traria economia para o sistema de saúde suplementar. Estes resultados são decorrentes, em especial, da redução de eventos relacionados à hemodiálise proporcionado pela HDF-OL. A economia estimada seria de aproximadamente R\$ 185 milhões em cinco anos.

Foi proposta a seguinte Diretriz de Utilização (DUT): A terapia deve ser oferecida para hemodepuração de pacientes com doenças renais em casos agudos ou para pacientes em estágio final da doença renal crônica com indicação de Terapia Renal Substitutiva em centros de diálise (clínicas ou hospitais), para pacientes com as seguintes características clínicas:

- Doença cardiovascular grave (insuficiência cardíaca ou doença coronariana ou doença cérebro vascular);
- Pacientes com longa expectativa de vida e restrições para transplante renal (ex. hipersensibilidade);
- Crianças em fase de crescimento;
- Complicações associadas ao acúmulo de toxinas urêmicas sem controle com medidas clínicas/medicamentosas (amiloidose, polineuropatia, hiperfosfatemia).

A representante da UNIMED Brasil argumentou inicialmente que não encontrou razão científica para a escolha dos grupos indicados na DUT, e que a DUT não foi considerada nos estudos econômicos. Com relação ainda à avaliação econômica, foi pontuado a utilização de apenas um estudo como fonte de informação, sendo este de 2008.

Os ensaios clínicos randomizados existentes não mostraram resultados estatisticamente significativos para desfechos de mortalidade, mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral, ou eventos adversos.

A representante da UNIMED Brasil apresentou os resultados de uma revisão sistemática, não incluída na revisão do demandante, que concluiu que a HDF-OL não melhora a qualidade de vida dos pacientes com doença renal crônica quando comparada a hemodiálise. Assim, foi sugerida a não incorporação da tecnologia no Rol.

Quanto à estimativa dos eventos adversos, a representante do proponente informou que as taxas apuradas para os eventos adversos têm significância estatística; portanto os estudos têm consistência.

Com relação à capacidade instalada, restaram dúvidas e foram solicitadas informações adicionais aos demandantes, que se comprometeram a enviar posteriormente.

O representante da Sociedade Brasileira de Nefrologia se mostrou favorável a incorporação da tecnologia. Relatou que há discussões acadêmicas sobre a eficiência do método, contudo alguns estudos mostram benefícios. Informou ainda que os eventos adversos, inclusive gastos com hospitalização têm um peso importante no custo total do tratamento.

## **RECOMENDAÇÃO TÉCNICA**

### **NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**

#### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:**

Não recomendar a incorporação do procedimento hemodiafiltração online, para o tratamento de pacientes em estágio tratamento de pacientes em estágio final de Doença Renal Crônica – DRC (estágio 5d), no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

## **DOCUMENTOS VINCULADOS**

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Hemodiafiltração online no tratamento de pacientes em estágio final da doença renal crônica, 2020.

