

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

CICLO 2019/2020

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	136	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Termoablação para metástase hepática	
Indicação de uso	Termoablação para metástase hepática	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Procedimento cirúrgico/invasivo	
Tipo de PAR*	Alteração de DUT de tecnologia em saúde já existente no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
37435.33ghQZFEC/Tig	9685981	SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA E CIRURGIA ENDOVASCULAR

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

De acordo com as informações apresentadas pelo proponente no PTC, a “Metástase hepática é um câncer que iniciou em outra parte do corpo e se espalhou até o fígado. A metástase hepática é também referida como câncer hepático secundário ou doença metastática hepática. É importante esclarecer que a metástase hepática possui etiologia, prognóstico e tratamento completamente diferente de câncer hepático primário. O câncer hepático secundário é muito mais prevalente que o câncer hepático primário.” A indicação de utilização da tecnologia se refere a pacientes com câncer hepático secundário/metástase hepática.

O proponente informa, ainda, que “os locais primários mais comuns são colorretal, mama e pulmão. Em uma série de 912 casos de câncer de mama, cerca de 5% desenvolveram metástase em fígado. Metástases hepáticas sincrônicas podem ser identificadas em 10 a 20% de pacientes com câncer colorretal. Para outras lesões primárias, como câncer de cabeça e pescoço, observa-se somente 10% das metástases localizadas no fígado. Alguns autores reportaram metástase hepática em aproximadamente 40-50% em pacientes adultos com tumores extra-hepáticos primários.”

Em relação aos tratamentos preconizados, o proponente informa que “O tratamento específico da metástase hepática depende de diversos fatores, a começar pelo tipo de tumor primário que originou o tumor hepático, passando pelas características histológicas e morfológicas do tumor, localização no fígado, preferências e *performance status* do paciente e, por fim, função hepática e tratamentos anteriores.”

A proposta de incorporação apresentada seria acrescentar na DUT (N. 01) já existente para o procedimento “ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA/CRIOABLAÇÃO DO CÂNCER PRIMÁRIO HEPÁTICO (...)” (RN Nº 428) a Termoablação para metástase hepática com indicação em pacientes com lesões inferiores a 3,5 cm, em até 5 lesões, em pacientes com boa função hepática e com doença predominantemente localizada no fígado”.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

De acordo com as informações apresentadas pelo proponente no PTC “As ablações constituem um tratamento percutâneo para tumores ósseos ou de tecidos moles. Podem ser divididas em ablações químicas, onde o uso de substâncias que levam a necrose de coagulação de tumores podem ser empregadas como é o caso do etanol a 95% (absoluto) e ablações térmicas onde há o aquecimento e desnaturação de proteínas da lesão neoplásica por

técnicas de radiofrequência ou laser; ou por congelamento da lesão através de gases congelantes (Argônio e Hélio, por exemplo), método conhecido por crioablação.”

Conforme informações apresentadas pelo FormRol, a população seria a de pacientes com metástases hepáticas (de tumores primários colorretal, pulmão, mama, pâncreas, estômago, melanoma neuroendócrino), candidatos a tratamento cirúrgico com contraindicações (abdome hostil, lesão central que requer grande ressecção e comorbidades que possam comprometer a morbidez e mortalidade intra ou pós operatória), que apresentam lesões metastáticas menores que 3,5mm (até 5 lesões no fígado), que apresentem boa função hepática e doença predominantemente localizada no fígado(estágio clínico IV).

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Nenhuma revisão sistemática ou ensaio clínico randomizado foi encontrado comparando diretamente as intervenções para pacientes com metástases hepáticas pequenas, como proposta pela alteração de DUT. Portanto, as evidências apresentadas se referem a qualquer tipo de metástase, e devem ser encaradas como evidências indiretas para o PICO proposto.

Ressalta-se que a população considerada pela proposta de alteração de DUT é muito heterogênea na qual não se limitou o tipo de tumor primário que originou as metástases hepáticas. As evidências encontradas, entretanto, se referem, principalmente, a tumores de origem colorretal. O prognóstico e efeitos da termoablação em metástases de outros sítios primários podem ser muito distintos e não foram avaliados extensivamente pela literatura.

Recomenda-se cautela para realizar conclusões de superioridade, não-inferioridade ou inferioridade entre a termoablação percutânea (radiofrequência e crioablação) em pacientes com metástases hepáticas e tratamento convencional.

Quanto às técnicas de crioablação, uma revisão sistemática Cochrane (16 pontos de 16 na ferramenta AMSTAR-2) atualizada em 2019 (Bala, 2019) não encontrou ensaios clínicos randomizados que avaliaram a crioablação percutânea em pacientes com qualquer tipo de metástase hepática, de forma que os resultados não foram incluídos nesta análise por não atenderem ao PICO.

Estudo incluído:

Meijerink, 2018: revisão sistemática que incluiu dois ECRs (qualidade alta a moderada) e 26 estudos observacionais comparativos.

Sobrevida global (SG):

Radiofrequência + Quimioterapia vs. Quimioterapia (desfechos baseados nos resultados do ensaio clínico EORTC-CLOCC):

- SG (30 meses) Grupo radiofrequência + QT 61.7% (95% IC 48.2% a 73.9%);
- SG (30 meses) Grupo QT 57.6% (95% IC 44.1% a 70.4%)
- SG em 8 anos: HR = 0.58; IC 95% 0.38 a 0.88

Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial (desfechos baseados em 10 estudos comparativos; n = 1824):

- HR = 1,78; IC 95% 1,35 a 2,33 (Favorece hepatectomia)

Sobrevida livre de doença (SLD):

Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial (desfecho baseado em 5 estudos comparativos; n = 1253)

- HR = 1,49; IC 95% 1,23 a 1,81 (Favorece hepatectomia)

Radiofrequência + Hepatectomia parcial vs. Hepatectomia parcial (desfecho baseado em 4 estudos comparativos; n = 1261)

- HR = 1,14; IC 95% 0,82 a 1,60

Sobrevida livre de progressão (SLP):

Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial (desfecho Baseado em 3 estudos comparativos; n = 406):

- HR = 5,36; IC 95% 1,64 a 17,52

Radiofrequência + Hepatectomia parcial vs. Hepatectomia parcial (desfecho baseado em 2 estudos comparativos; n = 465):

- HR = 1,64; IC 95% 1,22 a 2,20

Eventos adversos/Complicações:

Radiofrequência vs. Hepatectomia parcial (desfecho baseado em 10 estudos comparativos; n = 1769):

- Risco Relativo = 0,47; IC 95% 0,28 a 0,78 (Favorece radiofrequência)

Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias:

NICE: avaliou em 2009 a radiofrequência para pacientes com metástases colorretais no fígado. A recomendação é de que existem evidências para apoiar o uso da radiofrequência em (a) Pacientes que não podem realizar ressecção cirúrgica e/ou (b) Pacientes com cirurgia prévia. Ressalta-se que a população considerada nesta recomendação é bem mais restrita do que a proposta na alteração de DUT.

Também foi encontrada uma avaliação de 2010 que considerou crioblação para tratamento de metástases hepáticas. A recomendação é de que a técnica parece segura em pacientes com prognóstico ruim, porém as evidências de efetividade são insuficientes para propor incorporação.

CADTH: Não encontrada.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade da tecnologia de termoablação (radiofrequência) para pacientes com metástase hepática como alternativa à cirurgia. O modelo adotado foi *Markov*, com horizonte temporal *lifetime*, tendo como desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão, sendo os custos provenientes de um estudo publicado na literatura. A conclusão da análise principal e da análise de sensibilidade probabilística foi a de que a radiofrequência é dominante à cirurgia, com RCEI de -R\$ 3.774.589,00. Contudo, os proponentes não indicam a qual desfecho este resultado está relacionado.

A equipe de pareceristas ressalta diversas limitações da análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente, a saber:

- o desfecho de efetividade foi baseado em estudos únicos e não em sínteses;
- limitação do desfecho para sobrevida global e livre de progressão (ausência de medidas de utilidade);
- não aplicação de taxa de desconto;
- não justificativa da escolha apenas do comparador “cirurgia”;
- custos adaptados e convertidos de um cenário do Reino Unido;
- apresentação dos resultados mal relatada e não há discussão sobre a interpretação da RCEI à luz dos desfechos de efetividade.

Quanto ao estudo de impacto orçamentário apresentado pelo proponente, os pareceristas apontaram limitações relativas ao uso de dados de custo provenientes do Reino Unido e adaptados pelo proponente para o cenário brasileiro. Por tal motivo, procederam à revisão do cálculo do impacto orçamentário da termoablação, em comparação à cirurgia, considerando os seguintes parâmetros:

População elegível: mantida a população estimada pelo método epidemiológico de 16.743 pacientes a cada ano, em média, com metástases hepáticas na saúde suplementar;

Custos: foram adotados os custos diretos dos procedimentos provenientes da literatura especializada, sendo desconsiderados os custos de monitoramento e eventos adversos previstos na avaliação econômica, uma vez que o principal parâmetro de análise é o custeio do *probe* de radiofrequência – os pareceristas chamam atenção

para o fato de que a valoração deste recurso pode vir a ser substancialmente maior do que a estimativa contida na literatura.

Market share: adotada a difusão conservadora apresentada pelo proponente, que considera a progressão da nova tecnologia partindo de 5% no primeiro ano e chegando a 25% no quinto ano do estudo.

Os pareceristas apuraram como resultado o impacto incremental acumulado em cinco anos de -R\$ 174,9 milhões, o que representa uma economia média anual de -R\$ 35 milhões.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente. Considera-se não haver problema de capacidade instalada pois a termoablação já consta do Rol da RN 428/2017.

ANÁLISE TÉCNICA

A análise das evidências incluiu duas revisões sistemáticas com qualidade alta a moderada que avaliou o uso da termoablação em pacientes com metástases hepáticas. A maior parte da fonte de evidência primária é proveniente de estudos observacionais comparativos, que estão em nível de evidência menor. Nas revisões sistemáticas, apenas dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos onde a intervenção investigada foi radiofrequência. Todas as outras estimativas de efetividade foram baseadas em estudos observacionais. A população considerada pela proposta de alteração de DUT é muito heterogênea na qual não é limitado o tipo de tumor primário que originou as metástases hepáticas enquanto as evidências encontradas se referem, principalmente, a tumores de origem colorretal. O prognóstico e efeitos da termoablação em metástases de outros sítios primários podem ser muito distintos, e não foram avaliados extensivamente pela literatura. A evidência do ECR sugere equivalência da SG em 30 meses da termoablação+quimioterapia x Quimioterapia e favorece a hepatectomia em relação à termoablação, já as evidências dos estudos observacionais sugerem que a termoablação pode ser inferior à cirurgia para desfechos clínicos importantes (SG, SLD, SLP), mas com menor taxa de complicações cirúrgicas.

O Nice recomenda a termoablação para uma população distinta daquela indicada pelo proponente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há poucas evidências disponíveis em relação à eficácia e à segurança da termoablação para metástases hepáticas de tumores primários de diferentes origens (conforme população indicada pelo proponente) e as evidências disponíveis são favoráveis à hepatectomia para pacientes com metástases hepáticas oriundas de tumores, eminentemente, colorretais. Assim, com as evidências disponíveis considerando a indicação de uso proposta, a análise não é favorável à incorporação.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 5

Data: 03/12/2019

Vídeos das apresentações: <https://www.youtube.com/playlist?list=PLiEVRl51iPY-5hnQccEMvTtE6APz4ZNp8>

Representante do proponente:

A tecnologia está indicada para pacientes candidatos ao tratamento cirúrgico e que apresentem contraindicações, com doença predominantemente localizada no fígado, lesões metastáticas ($\leq 3,5$ cm e até 5 lesões no fígado). Realizada por via percutânea, guiada por imagem (tomografia computadorizada e/ou ultrassonografia). Tratamento pode ser combinado com a cirurgia, tornando pacientes anteriormente considerados paliativos em candidatos à cirurgia. Está listada em guidelines para o tratamento da doença. Tem baixa taxa de complicações. Estudos indicam que as complicações com a termoablação são menores em comparação ao tratamento cirúrgico. Estudos indicam que pacientes que recebem quimioterapia com terapia local (termoablação) apresentam aumento de sobrevida. É custo-efetiva em relação a tratamento cirúrgico e tem potencial de promover economia

ao sistema de saúde de cerca de R\$ 500 milhões. Não está sendo apresentada como um substituto da hepatectomia, mas como uma alternativa para um grupo seletivo de pacientes (recidivados, não cirúrgicos e com lesões pequenas).

Representante da FenaSaúde e Abramge:

Considerando o desfecho mais relevante na oncologia, sobrevida global, a ressecção cirúrgica se mostrou superior à termoablação em diversas revisões sistemáticas e metanálises. Mesmo para o subgrupo de lesões menores, ressecção cirúrgica se apresentou superior à termoablação. Os outros desfechos de eficácia, como sobrevida livre de doença, sobrevida livre de progressão e recidiva, mostraram o mesmo padrão de resultado apresentado para sobrevida global: superioridade de cirurgia em comparação à termoablação, como também relatado pelo proponente. A cirurgia, intervenção mais eficaz, já consta no rol da ANS. Não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade perioperatória. Evidência classificada como de muito baixa qualidade, fato relacionado às limitações metodológicas dos estudos, com alto risco de viés, imprecisões e inconsistências. A baixa qualidade da evidência compromete a confiabilidade dos resultados, tanto para os desfechos de segurança quanto de eficácia. Como a evidência apresenta qualidade muito baixa, análises econômicas não são recomendadas. Há dúvidas se a análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente se adequa à realizada brasileira. Preço dos materiais utilizados para realização do procedimento parecem estar subestimados. O impacto orçamentário da tecnologia é alto em um cenário onde a qualidade da evidência é baixa e a hepatectomia tem resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão superiores à termoablação. Apresentada sugestão para não incorporação da tecnologia.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a inclusão de METÁSTASES HEPÁTICAS na lista de condições de saúde da Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA/CRIOABLAÇÃO DO CÂNCER PRIMÁRIO HEPÁTICO(...)".

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de Análise Crítica das Propostas de Atualização do Rol de procedimentos e Eventos em Saúde - Termoablação para metástases hepáticas. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. Abril, 2020.