



Brasília, DF | outubro de 2023

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Ablação térmica

para o tratamento do câncer de cólon e reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) - UATS / HAOC

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Perspectiva do Paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros; Aérica de Figueiredo Pereira Meneses; Andrea Brígida de Souza; Luiza Nogueira Losco – COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Daniele de Almeida Cardoso; Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly; Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação De Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.	15
Quadro 2. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos]).	15
Quadro 3. Caracterização dos estudos primários incluídos.	17
Quadro 4. Síntese dos resultados de sobrevida global para RFA.	18
Quadro 5. Eventos adversos relacionados a quimioterapia sistêmica.	23
Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	25
Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	26
Quadro 8. Valores de utilidade utilizados no modelo.	28
Quadro 9. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.	28
Quadro 10. População retrospectiva com carcinoma de cólon e/ou reto avançado em uso de quimioterapia no SUS.	38
Quadro 11. Cálculo detalhado dos pacientes elegíveis para receber ablação por radiofrequência na análise de impacto orçamentário.	39
Quadro 12. Cenário atual utilizado na AIO.	40
Quadro 13. Cenário alternativo 1 e cenário alternativo 2 utilizado na AIO.	40
Quadro 14. Dados encontrados sobre as tecnologias para a referida aplicação.	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de 10 anos.	35
Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para horizonte temporal <i>lifetime</i>	37
Tabela 3. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.	42
Tabela 4. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.	43

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global por grupo de tratamento reportado no estudo EORTC-CLOCC (30 meses).....	19
Figura 2. Sobrevida global por grupo de tratamento reportado no estudo EORTC-CLOCC (9,7 anos).	20
Figura 3 - Sobrevida livre de progressão por grupo de tratamento para o estudo EORTC-CLOCC (3 anos). Fonte: Ruers et al, 2012 (19).	21
Figura 4. Sobrevida livre de progressão por grupo de tratamento para o estudo EORTC-CLOCC (9,7 anos). Fonte: Ruers et al, 2017 (20).	22
Figura 5. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando a árvore de decisão.	31
Figura 6. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde. 33	
Figura 7. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY)...	36
Figura 8. Extrapolação da população, baseada na demanda aferida e estimativa da população brasileira.	39
Figura 9. Comparação entre cenário atual e cenário proposto.	43

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	12
4.2	Tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1	Características gerais.....	14
5.2	Preços e custo das tecnologias	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1	Efeitos desejáveis	18
	Sobrevida global	18
	Sobrevida livre de progressão.....	21
	Qualidade de vida.....	22
6.2	Efeitos indesejáveis	23
	Complicações pós-operatórias.....	23
	Eventos adversos.....	23
	Recorrência no local da ablação	24
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	24
8.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	26
9.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	26
9.1	Métodos.....	27
9.2	Resultados.....	35
10.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	38
10.1	Métodos.....	38
10.2	Resultados.....	42
11.	ACEITABILIDADE	44
12.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	44
13.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	44
14.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
15.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	47
16.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
17.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	51
18.	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	32
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos	39
	APÊNDICE 3 - Justificativa para exclusão dos estudos	40
	APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos	43
	APÊNDICE 5 – Detalhes adicionais dos resultados da síntese de evidências clínicas	44

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

APÊNDICE 6 – Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos	47
APÊNDICE 7 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida	50
APÊNDICE 8 - Custos utilizados no modelo	52
APÊNDICE 9 – Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística	54
APÊNDICE 10 - Resultados complementares da avaliação econômica	55
APÊNDICE 11 - Resultados complementares da análise de impacto orçamentário	60

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da ablação térmica por radiofrequência ou por micro-ondas no tratamento de adultos com câncer de cólon e/ou reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde. Ressalta-se que o procedimento de ablação por radiofrequência já está incorporado ao Sistema Único de Saúde para o tratamento de carcinoma hepático (04.16.04.018-7 - TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR RADIOFREQUÊNCIA). Dessa forma pleiteia-se a incorporação para uma nova população, ampliando o seu uso no SUS. Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário dos referidos procedimentos.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Método ablativo térmico: radiofrequência ou micro-ondas (combinados ou não à quimioterapia)

Indicação: Adultos com câncer de cólon e/ou reto com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: As técnicas de ablação são usadas para destruir tumores pequenos (até 4 cm), sem removê-los com cirurgia ou para diminuir seu tamanho possibilitando a cirurgia. A ablação por radiofrequência já é utilizada no SUS para tratamento do carcinoma hepático primário localizado, em estágios I e II.

Pergunta de pesquisa: Para adultos com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação térmica (por radiofrequência ou por micro-ondas) é eficaz, efetivo, seguro, custo-efetivo e viável economicamente quando comparado ao tratamento com quimioterapia?

Evidências científicas: Identificaram-se, por busca estruturada, duas revisões sistemáticas e dois estudos primários (duas publicações de um ECR de fase 2, de 2002 a 2007, e um estudo observacional retrospectivo). Não foi identificada evidência para ablação por micro-ondas que atendesse aos critérios de elegibilidade deste PTC. No estudo observacional incluído foram comparados, em adultos, tratamentos com ablação por radiofrequência (RFA) (associada à quimioterapia e/ou cirurgia) e quimioterapia. A sobrevida global foi de 44,9 meses para o grupo que recebeu RFA e de 11,6 para o grupo tratado com quimioterapia ($p=0,003$; alto risco de viés). O prognóstico do grupo que recebeu quimioterapia era mais desfavorável na linha de base que o grupo que recebeu ablação, com diferença estatisticamente significativa. No ECR compararam-se, em adultos, tratamentos por ablação por radiofrequência associado à quimioterapia com quimioterapia isolada. Em curto prazo (30 meses) não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias quando se avaliou a sobrevida global. Em longo prazo (9 anos) a sobrevida global mediana foi maior para o grupo que recebeu quimioterapia associada à ablação por radiofrequência em relação aos que receberam a quimioterapia (45,6 *versus* 40,5 meses - HR=0,58; IC95% 0,38-0,88; $p=0,01$, $n=119$; alto risco de viés). Houve um aumento relativo em sobrevida livre de progressão (16,8 *versus* 9,9 meses; HR=0,57; IC95% 0,38-0,85; $p=0,05$), para os tratados com radiofrequência combinada à quimioterapia sistêmica. Ademais, foram relatadas taxas de recorrência no local na ablação de 16,1% e 30,8%, respectivamente, e quanto aos eventos adversos não houve diferença entre os grupos. Esses resultados devem ser interpretados com cautela porque o estudo clínico foi conduzido no início dos anos 2000, quando a quimioterapia para o tratamento de câncer colorretal era menos eficaz do que a existente atualmente

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

e, portanto, a magnitude do efeito relativo da associação com a ablação por radiofrequência em relação à quimioterapia pode estar superestimada. Deve-se considerar também a baixa qualidade da evidência.

Avaliação econômica: O uso da ablação por radiofrequência parece resultar em benefício clínico incremental comparado à quimioterapia (anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV)). Quando considerado um horizonte temporal de 10 anos, baseado nos dados da curva de Kaplan-Meier do citado ECR, estimaram-se razões de custo efetividade incrementais (RCEI) para QALY ganho e AV ganho de -R\$10.461 e -R\$7.698, respectivamente, revelando um cenário de dominância para o procedimento de ablação por radiofrequência em associação à quimioterapia. Utilizando curva de extrapolação exponencial para um horizonte temporal *lifetime*, a maior efetividade e menor custo se mantêm, RCEI de -R\$87.051 e -R\$80.598 por QALY ganho e AV ganho, respectivamente. A análise de sensibilidade probabilística para o horizonte temporal de 10 anos não apresentou variação acentuada. A análise de sensibilidade determinística, para os dois cenários, não demonstrou alterações críticas após variação dos parâmetros utilizados no modelo, com todos os resultados sugerindo dominância.

Análise de impacto orçamentário: Considerando um horizonte temporal de cinco anos, foi estimada a proporção de pacientes com carcinoma colorretal metastático para o período de 2024 a 2028. Para isso, foi utilizada a metodologia de demanda aferida combinada à epidemiológica, partindo de dados recuperados da SABEIS para os anos de 2017 a 2021. A esses dados combinaram-se dados epidemiológicos para estimar a proporção das metástases em sítio hepático e metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico. Foi aplicada uma taxa de difusão conservadora, com aumentos de 10% ao ano para a tecnologia em análise. Desta forma, observou-se que a incorporação da ablação por radiofrequência no SUS geraria uma economia, que se inicia com incremento de custo de -R\$ 1,5 milhão no primeiro ano e atinge uma economia de -R\$ 82 milhões no quinto ano, com um total acumulado de economia de -R\$ 159 milhões em cinco anos. Além disso, a análise de sensibilidade determinística não demonstrou alterações críticas no custo acumulado em cinco anos. Em um cenário considerando apenas o custo com a tecnologia (procedimento), a ablação por radiofrequência demonstrou um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 1,5 milhão no primeiro ano a R\$ 8,8 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 25,3 milhões em cinco anos.

Recomendações de agências de ATS internacionais: Não foram identificadas avaliações e/ou recomendações de ablação por radiofrequência ou micro-ondas para metástase hepática colorretal irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Para a elaboração dessa seção foi considerado um equipamento de eletroporação irreversível, evidenciado em um estudo intervencional, de fase 2. O pertinente estudo apresenta como objetivo investigar a

eficácia da eletroporação irreversível percutânea e aberta no tratamento de pacientes com metástases hepáticas colorretais.

Perspectiva do paciente: Foi aberta a Chamada Pública nº 19 de 2023 no período de 05 a 15 de junho do mesmo ano e quatro pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. Após o diagnóstico de câncer colorretal metastático, em 2021, a participante realizou cirurgia para remoção do tumor no cólon e, posteriormente, tratamento quimioterápico associado à imunoterapia durante um ano. Na ocasião, os tumores do fígado desapareceram. Em abril de 2023, após o aparecimento de duas lesões no local, realizou a ablação por radiofrequência no fígado. Mencionou que obteve resultados efetivos, sem apresentar intercorrências.

Considerações finais: A utilização de ablação por radiofrequência em associação à quimioterapia comparada à quimioterapia isolada foi associada a resultados favoráveis à radiofrequência para sobrevida global e sobrevida livre de progressão, sem prejuízo da segurança. A ablação por radiofrequência é custo-efetiva para QALY e AV ganhos. A utilização da ablação associada à quimioterapia foi associada a uma economia de custo de R\$ 159 milhões em cinco anos de análise. O procedimento já vem sendo realizado no SUS, se mostrando uma alternativa relevante quando combinado ao benefício clínico demonstrado pelos estudos, além do impacto orçamentário negativo.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 05 de outubro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da ablação térmica por radiofrequência para tratamento de adultos com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer colorretal se desenvolve no intestino grosso e é um dos tumores malignos mais comuns do sistema gastrointestinal (1). A prevalência mundial do câncer colorretal foi estimada em 10% da população em 2020 e sua incidência vem aumentando ao longo dos anos, principalmente em países de baixa e média renda (2). No Brasil, segundo dados do INCA estimou-se um risco de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres para cada ano do triênio de 2020-2022 (3). A alta mortalidade em consequência do câncer colorretal também é um fator preocupante. O câncer colorretal é o segundo tipo de câncer relacionado a maior mortalidade e a 9,4% das mortes por câncer, ficando somente do câncer de pulmão (1).

É uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte. A maioria das mortes é decorrente da doença metastática, sendo o fígado o local mais comum de metástase (4). As metástases hepáticas estão presentes em 20% a 35% dos pacientes no momento do diagnóstico, sendo que mais da metade dos pacientes com câncer colorretal desenvolve metástases hepáticas durante a progressão da doença (4,5). Outros dados mostram que, quando as metástases hepáticas não são controladas, a sobrevida média desses pacientes é de 12 a 15 meses, enquanto a sobrevida em cinco anos é inferior a 5% (5,6).

4.2 Tratamento recomendado

O padrão de tratamento para os casos metastáticos (doença em estágio IV) consiste na terapia sistêmica e/ou ressecção cirúrgica. Em geral, a terapia sistêmica, quando aplicada de forma isolada, não é curativa e não produz aumento significativo na sobrevida de longo prazo (7). Por outro lado, o tratamento de quimioterapia pré-operatório da ressecção hepática pode ser considerado em pacientes com doenças ressecáveis, inicialmente sem indicação para ressecção, com intuito de reduzir as taxas de recorrência (8). A ressecção cirúrgica é recomendada para metástases hepáticas isoladas, com o objetivo de melhorar a sobrevida livre de recidiva e sobrevida global (9). Dados de 1.012 pacientes submetidos à ressecção hepática mostraram uma taxa de sobrevida em cinco anos de 18,9% e de 15,8%, em dez anos (10). Neste estudo, após o primeiro ano, a taxa de mortalidade dos pacientes ressecados, em comparação com a população geral, começou a diminuir até se aproximar de zero, após seis anos da cirurgia. E, portanto, após seis anos, pacientes vivos sem recidiva tumoral podem ser considerados curados com 99% de certeza (10).

Apesar dos benefícios da ressecção hepática, a porcentagem de pacientes que apresenta doença passível de cirurgia varia de 25% a menos de 10%, dependendo do tumor primário (11). Além disso, as ressecções hepáticas podem apresentar riscos e complicações cirúrgicas, aumentando a morbidade e mortalidade dessa população (5,12). Nos últimos dez anos, as terapias locorregionais na doença hepática metastática demonstraram resultados promissores, como estratégias alternativas de tratamento para pacientes com tumores hepáticos irressecáveis (7). São classificados como irressecáveis os pacientes que possuem doença hepática extensa ou devido a comorbidades, à idade avançada, localização desfavorável da lesão (ramos vasculares nobres ou estruturas biliares) que impedem a ressecção, multifocalidade tumoral ou baixa reserva hepática (cirrose, por exemplo). Além de promissoras, as terapias locorregionais têm apresentado efeitos colaterais toleráveis quando comparadas ao tratamento padrão (7).

Terapias ablativas químicas e térmicas são exemplos de terapias locorregionais. Estas causam necrose tumoral por injeção de produtos químicos citotóxicos ou indutores de isquemia ou transmissão de energia térmica para o próprio tecido tumoral (13,14). Para neoplasias hepáticas irressecáveis, várias modalidades ablativas estão disponíveis, sendo a mais frequente a ablação por radiofrequência (RFA, do inglês *radiofrequency ablation*). A RFA usa calor para destruir as células cancerígenas no fígado, por meio da colocação de um ou mais eletrodos no tumor. Os eletrodos são usados para aquecer o tumor com o objetivo de destruí-lo. A RFA pode ser aplicada através da pele ou durante a cirurgia (15).

Por outro lado, a ablação por micro-ondas (MWA, do inglês *microwave ablation*) refere-se ao uso de métodos eletromagnéticos que geram temperaturas intratumorais consistentemente mais altas, volumes maiores de ablação de tumor, tempos de ablação mais rápidos, capacidade de usar vários aplicadores, perfil de convecção aprimorado, aquecimento ideal de massas císticas e menos dor durante o procedimento (16).

A RFA é considerada menos adequada para lesões próximas a grandes vasos devido ao chamado efeito "dissipador de calor", levando a taxas de recorrência locais mais altas. A MWA não depende da condução passiva de calor e, portanto, é frequentemente preferido em relação ao RFA para metástase hepática perivascular(17).

Desta forma, os objetivos específicos deste relatório são: avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do tratamento, de pacientes com metástase hepática colorretal irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, com ablação térmica por radiofrequência ou por micro-ondas comparado ao tratamento com quimioterapia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O método ablativo térmico é uma técnica minimamente invasiva, utilizada para cirurgias de pacientes acometidos por diversas neoplasias. No caso das metástases hepáticas colorretais, o método visa à ressecabilidade do tumor quando a ressecção radical não é possível, ou seja, quando a metástase é considerada irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

A RFA ou MWA podem ser realizadas isoladamente, nos casos de metástases irressecáveis somente, ou combinada à ressecção das metástases ressecáveis, podendo, portanto, ser usada como ferramenta adjuvante à hepatectomia. A ablação destrói os tumores sem removê-los, no entanto, a recomendação é que a técnica seja usada em pacientes com poucos tumores pequenos, ou em casos específicos, quando a cirurgia não é uma opção devido ao alto risco cirúrgico, como por exemplo, devido a problemas de saúde.

A técnica de RFA utiliza corrente alternada de altas frequências para lesionar o tecido-alvo, sendo que a energia é transmitida a partir do eletrodo, conectado ao gerador de radiofrequência e inserido no paciente para realizar o procedimento. A temperatura da região de aplicação do eletrodo atinge cerca de 60^o C quando o tecido é coagulado. No entanto, a temperatura pode alcançar de 90-120^o C e o tecido saudável também é submetido aos efeitos e está sujeito à necrose.

A MWA refere-se ao uso de métodos eletromagnéticos para induzir a destruição do tumor usando dispositivos com frequências entre 900 e 2450 MHz. A radiação de micro-ondas é especialmente sintonizada com a frequência natural das moléculas de água para maximizar essa interação. A carga elétrica que atinge oscila de 2 a 5 bilhões de vezes por segundo, dependendo da frequência da energia de micro-ondas e as moléculas se movem vigorosamente e, conseqüentemente, há aumento da temperatura. Portanto, as micro-ondas eletromagnéticas aquecem a matéria agitando as moléculas de água no tecido circundante, produzindo fricção e calor, induzindo assim a morte celular por necrose de coagulação.

Ambas as técnicas permitem acesso cirúrgico percutâneo, laparoscópico e aberto. A ablação percutânea geralmente é realizada com o paciente sob sedação consciente, embora em certas situações em que a dor do procedimento é problemática, pode ser necessária uma anestesia geral. Apesar do procedimento envolver um produto, o gerador de radiofrequência ou de micro-ondas não são tecnologias em avaliação neste relatório, mas sim o procedimento, uma vez que, na maioria dos casos, os geradores são fornecidos na forma de comodato pelo fabricante. Portanto, características relacionadas aos nomes comerciais, registro, contraindicações e advertências do produto não são apresentadas.

5.2 Preços e custo das tecnologias

Assume-se que os geradores são fornecidos pelos fabricantes na forma de comodato, portanto, os preços e custos avaliados neste relatório referentes ao procedimento ablação por radiofrequência para metástase hepática colorretal estão apresentados no Quadro 1. Para identificação dos custos do procedimento já realizado para hepatocarcinoma, foi realizada consulta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP (18).

Quadro 1. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

APRESENTAÇÃO	Procedimento de ablação por radiofrequência no SUS
04.16.04.018-7 – Tratamento de Carcinoma hepático por radiofrequência	R\$ 1.042,43 (Total hospitalar ^a)
Ablação térmica por micro-ondas	Custo não identificado

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (consultas em 02/08/2023).

a – Total ambulatorial é R\$ 0,00.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Visando responder à pergunta “Para adultos com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação térmica associado ou não à quimioterapia é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao tratamento com quimioterapia?”, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, na qual foram incluídos revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos de coorte comparativas, com base no acrônimo PICO, apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, “outcomes” [desfechos]).

P	Adultos com câncer de cólon ou reto com metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico
I	Método ablativo térmico: radiofrequência ou micro-ondas (combinados ou não à quimioterapia)
C	Quimioterapia
O	<u>Primários</u> : sobrevida global, e sobrevida livre de progressão. <u>Secundários</u> : controle local; operabilidade (ressecabilidade); taxa de resposta objetiva (RECIST ou outros); taxa de recorrência no local de ablação; qualidade de vida; pacientes com ao menos um evento adverso grave; pacientes com ao menos um evento adverso geral
S	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) com comparador.

Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane, em agosto/2023. Detalhes dos métodos da síntese de evidências clínicas são apresentados no Apêndice 1.

Foram incluídos na análise cinco registros referentes a ablação por radiofrequência: duas revisões sistemáticas com meta-análise, dois registros de um ensaio clínico randomizado de fase II (abordando resultados em diferentes tempos de acompanhamento) e uma coorte retrospectiva (Apêndice 2). Para a ablação por micro-ondas não foram identificados estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade do PTC. A lista completa dos estudos excluídos é apresentada no Apêndice 3.

Versão preliminar

Quadro 3. Caracterização dos estudos primários incluídos.

Autor, ano	Alternativas	Características basais	Definição da doença irresssecável	Desfechos primários e secundários*	Outros desfechos reportados
Ruers, 2012 (19)	RFA (aberta. Laparoscópica ou percutânea) combinada a quimioterapia sistêmica (n=60) Quimioterapia sistêmica (FOLFOX e a partir de outubro de 2005, foi adicionado bevacizumabe) (n=59)	Idade mediana de 64 (31-79) anos para o grupo com RFA e 61 (38-79) anos para o grupo de quimioterapia isolada 61,7% dos pacientes do sexo masculino no grupo com RFA e 71,2% no grupo sem	Nenhuma possibilidade de ressecar completamente todas as lesões tumorais	Primário: Taxa de SG em 30 meses Secundários: SG mediana SLP mediana e taxa Qualidade de vida relacionada a saúde	Complicações pós-operatórias Recorrência no local da ablação Eventos adversos grau 3-4
Ruers, 2017 (20)	RFA (aberta, laparoscópica ou percutânea) combinada a quimioterapia sistêmica (n=60) Quimioterapia sistêmica (FOLFOX e a partir de outubro de 2005, foi adicionado bevacizumabe) (n=59)	Idade mediana de 64 (31-79) anos para o grupo com RFA e 61 (38-79) anos para o grupo de quimioterapia isolada 61,7% dos pacientes do sexo masculino no grupo com RFA e 71,2% no grupo sem	Nenhuma possibilidade de ressecar completamente todas as lesões tumorais	Primário: Taxa de SG em 30 meses (reportado na primeira publicação) Secundários: SG mediana SLP mediana e taxa Qualidade de vida relacionada a saúde	Recorrência no local da ablação
Tago, 2021 (21)	RFA (laparoscópica ou percutânea) (n=26) Quimioterapia sistêmica (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX, SOX, IRIS, bevacizumabe (a partir de 2007), cetuximabe (2008), panitumumabe (2010) e ramucirumabe (2016)) (n=29)	Idade mediana de 62,5 (45-83) anos para o grupo de RFA e 63 (39-80) anos para o grupo da quimioterapia. 73,1% dos pacientes do sexo masculino no grupo de RFA e 75,9% no grupo de quimioterapia	Lesões metastáticas adjacentes ou infiltrando duas ou mais veias hepáticas principais, bifurcação portal ou veia cava inferior sub-hepática ou o ramo direito ou esquerdo da veia porta e a veia hepática principal no lobo contralateral; volume hepático remanescente após ressecção de 40% ou menos do volume hepático não canceroso pré-resseccionado.	Não reportado	SG mediana Taxa de SG em cinco anos Recorrência local

Fonte: elaboração própria. Nota: *Conforme classificação do estudo. Legenda: 5-FU: 5-fluoruracila; LV: leucovorina (ou ácido folínico); RFA: radiofrequência; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

Os desfechos avaliados foram: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), complicações pós-operatórias, recorrência no local da ablação, qualidade de vida e eventos adversos de grau 3-4. Todos os desfechos identificados foram considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo.

6.1 Efeitos desejáveis

Sobrevida global

A sobrevida global foi avaliada nos três registros dos dois estudos primários incluídos para ablação por radiofrequência. O Quadro 4 apresenta o panorama geral dos resultados identificados, que, em seguida, estão descritos detalhadamente.

Quadro 4. Síntese dos resultados de sobrevida global para RFA.

Autor, ano	Tempo	Taxa SG (RFA vs quimioterapia)	SG mediana (meses) (RFA vs quimioterapia)	HR
Ruers et al, 2012*	30 meses	61,7% vs 57,6%	45,3 vs 40,5	0,74 (IC95% 0,46-1,19; p=0,22)
Ruers et al, 2017*	3 anos	56,9% vs 55,2%	45,6 vs 40,5*	0,58 (IC95% 0,38-0,88; p=0,01) (9,7 anos)
	5 anos	43,1% vs 30,3%		
	8 anos	35,9% vs 8,9%		
Tago et al, 2021	5 anos	34,6% vs 6,9%	44,9 vs 11,6	NR

Fonte: elaboração própria. Nota: *Mesma população, analisada em diferentes períodos. Legenda: HR: hazard ratio; NR: não reportado; RFA: radiofrequência; SG: sobrevida global; vs: versus.

O estudo EORTC-CLOCC (19), identificou uma taxa de SG em 30 meses de 61,7% (IC95% 48,2%-73,9%) para o grupo do tratamento combinado, comparada a 57,6% (IC95% 44,1%-70,4%) para o grupo da quimioterapia sistêmica. A mediana da SG foi de 45,3 (IC95% 33,1-NA) meses para o grupo da terapia combinada com RFA comparado a 40,5 (IC95% 29,5-50,1) meses para o grupo da quimioterapia isolada com um HR=0,74 (IC95% 0,46-1,19; p=0,22) (Figura 1), não identificando diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos.

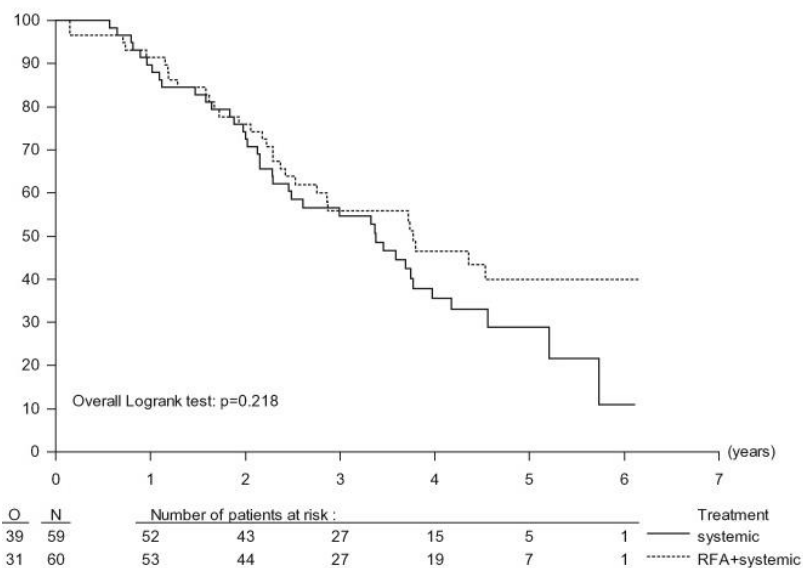


Figura 1. Sobrevida global por grupo de tratamento reportado no estudo EORTC-CLOCC (30 meses).

Fonte: Ruers et al, 2012 (19).

Quando os dados de longo prazo (9,7 anos) foram reportados para o estudo EORTC-CLOCC (20), a SG apresentou diferença estatisticamente significativa favorecendo o grupo da RFA combinada à quimioterapia sistêmica em comparação com o braço da quimioterapia isolada (HR=0,58, IC95% 0,38-0,88; p=0,01) (Figura 2). As taxas de SG para o grupo da RFA combinada a quimioterapia de três, cinco e oito anos foram de 56,9% (IC95% 43,3%-68,5%), 43,1% (IC95% 30,3%-55,3%) e 35,9% (IC95% 23,8%-48,2%), respectivamente, enquanto para o grupo da quimioterapia isolada foi de 55,2% (IC95% 41,6%-66,9%), 30,3% (IC95% 19,0%-42,4%) e 8,9% (IC95% 3,3%-18,1%), respectivamente. A SG mediana teve pouca alteração desde os 30 meses até 9,7 anos de seguimento, atingindo 45,6 meses (IC95% 30,3-67,8) para o grupo da RFA combinada à quimioterapia e 40,5 meses (IC95% 27,5-47,7) para o grupo da quimioterapia sistêmica.

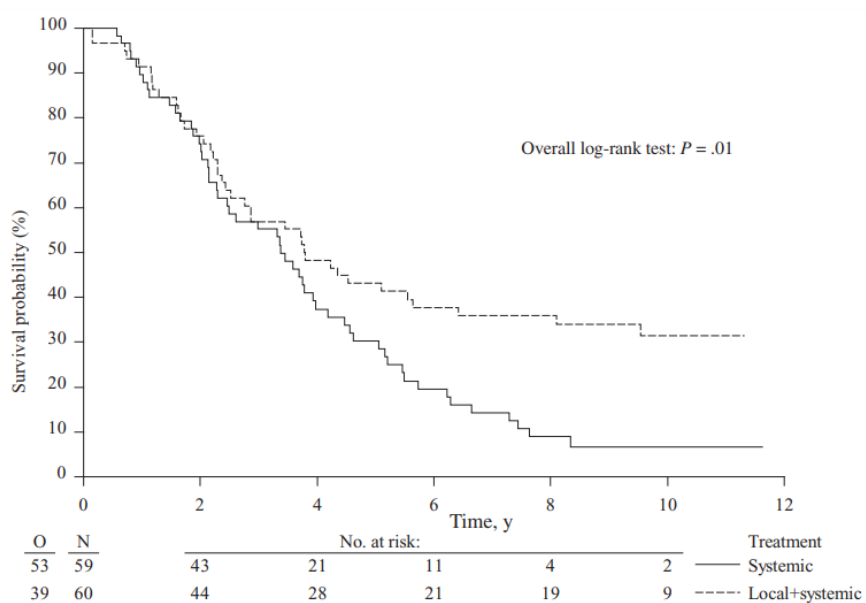


Figura 2. Sobrevida global por grupo de tratamento reportado no estudo EORTC-CLOCC (9,7 anos).

Fonte: Ruers et al, 2017 (20).

A fim de evitar que o tratamento subsequente (pós-progressão), tivesse influência na SG, os autores realizaram análises de sensibilidade avaliando a SG após a progressão inicial da doença, identificando uma SG mediana após a progressão da doença de 21,0 (IC95% 16,2-30,5) meses no grupo da quimioterapia isolada comparada a 19,5 (IC95% 14,3-32,3) meses no braço da quimioterapia combinada com RFA, demonstrando um HR=0,86 (IC95% 0,56-1,31; p=0,48) (20).

Além disso, para corrigir um potencial efeito prognóstico dos fatores basais nos resultados, os autores do EORTC-CLOCC realizaram análises de sensibilidade ajustando SG para o número de metástases hepáticas e sincronicidade (síncrona vs metacrônica), sendo que a diferença na SG entre ambos os braços permaneceu estatisticamente significativa.

Tago *et al*, 2021 (21) identificaram uma SG mediana de 44,9 (amplitude: 9,8-157,2) meses para o grupo de RFA e 11,6 (amplitude: 2,1-77,5) meses para o grupo de quimioterapia (p=0,003). A taxa de SG em cinco anos foi de 34,6% para o grupo de RFA e de 6,9% para o grupo de quimioterapia (p=0,017). Estes resultados demonstraram diferenças estatisticamente significativas favorecendo o uso da ablação com RFA em pacientes com metástase hepática irrissecável de câncer colorretal. Os autores do estudo hipotetizaram que o grupo da RFA teve SG superior ao grupo da quimioterapia isolada, pois cerca de 50% dos pacientes apresentavam outras metástases à distância e a possibilidade do tratamento local com RFA combinada a quimioterapia sistêmica, poderia obter a cura ou controle das metástases hepáticas contribuindo com o prolongamento da SG, no entanto, as características da linha de base que apresentaram diferença

estatística entre os grupos apresentando pior resultado para o grupo da RFA. Ademais, não houve padronização do tratamento sistêmico, sendo que a quimioterapia e/ou terapia alvo poderia ocorrer em diferentes períodos da análise, não sendo reportado taxa ou fluxo de utilização.

Sobrevida livre de progressão

Após três anos de seguimento os pacientes do estudo EORTC-CLOCC (19), apresentaram uma taxa de SLP de 27,6% (IC95% 16,9%-39,5%) no grupo da RFA combinada à quimioterapia, comparada a 10,6% (IC95% 4,2-20,5) para o grupo da quimioterapia isolada. A SLP mediana foi de 16,8 (IC95% 11,7-22,1) meses no grupo da terapia combinada e 9,9 (IC95% 9,3-13,7) meses no grupo da quimioterapia isolada, demonstrando um HR=0,63 (IC95% 0,42-0,95; p=0,025), isto é, com diferença estatisticamente significativa, favorecendo o grupo da terapia combinado com RFA. No entanto, é possível observar pelo intervalo de confiança que a redução do risco pode variar de 5% até 58%, sendo, portanto, necessário avaliar a validade, em contexto clínico, deste resultado ().

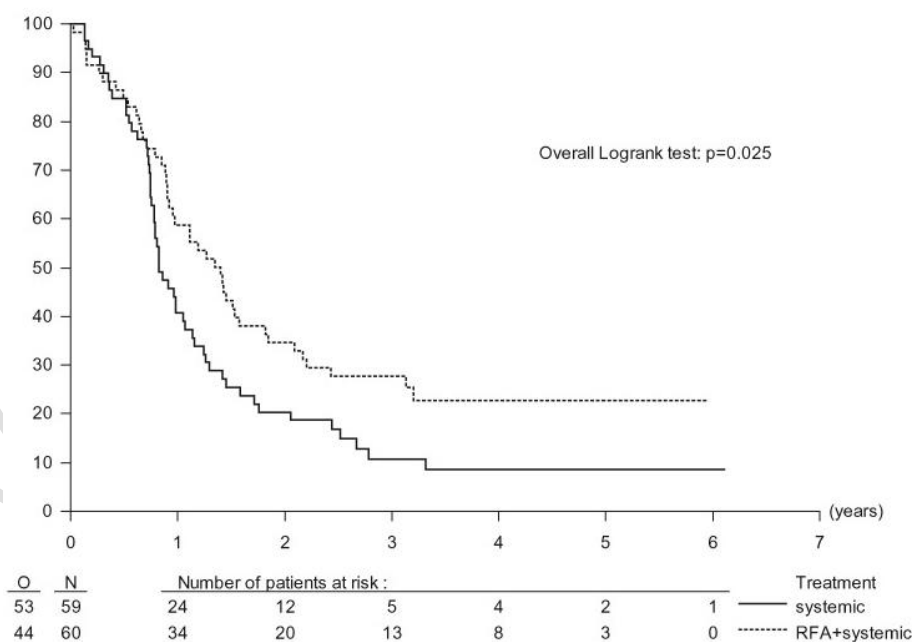


Figura 3 - Sobrevida livre de progressão por grupo de tratamento para o estudo EORTC-CLOCC (3 anos). Fonte: Ruers et al, 2012 (19).

Além disso, ao avaliar o primeiro local de doença progressiva, somente fígado ou em combinação com doença extra-hepática, foi o primeiro local em 27 pacientes no grupo da terapia combinada (45%) em comparação com 45 pacientes no grupo da quimioterapia isolada (76,3%) (p <0,0001).

A SLP mediana para o estudo EORTC-CLOCC (20) também não apresentou alteração drástica a longo prazo (9,7 anos de seguimento), apresentando um HR=0,57 (IC95% 0,38-0,85; p=0,005), favorecendo significativamente o grupo da RFA combinada à quimioterapia sistêmica (Figura 4).

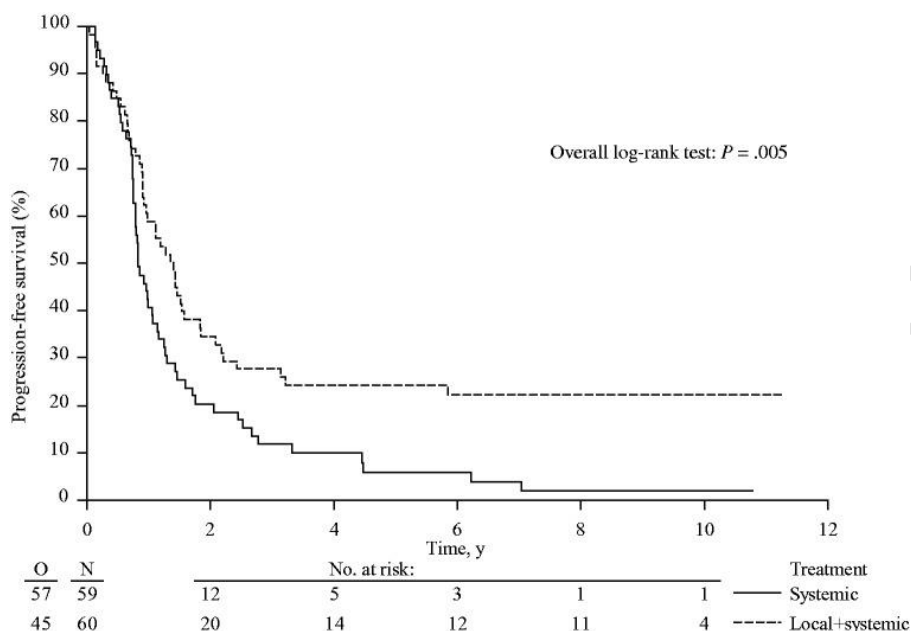


Figura 4. Sobrevida livre de progressão por grupo de tratamento para o estudo EORTC-CLOCC (9,7 anos). Fonte: Ruers et al, 2017 (20).

As taxas de SLP de três, cinco e oito anos no grupo da RFA + quimioterapia foram de 27,7% (IC95% 16,9%-39,5%), 24,2% (IC95% 14,1%-35,7%) e 22,3% (IC95% 12,7%-33,7%), respectivamente, comparado a 11,9% (IC95% 5,2%-21,5%), 5,9% (IC95% 1,6%-14,4%) e 2,0% (IC95% 0,2%-9,0%), respectivamente, para o grupo da quimioterapia isolada. Entre os pacientes que apresentaram progressão, seis pacientes no grupo com RFA e três no grupo da quimioterapia isolada ainda estavam vivos durante o último acompanhamento (20).

Qualidade de vida

No estudo EORTC-CLOCC (19), a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foi avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 na randomização e a cada seis semanas. 110 pacientes tiveram pelo menos uma avaliação de HRQoL, sendo observado que as pontuações nas escalas de HRQoL diminuíram após RFA, com queda na qualidade de vida global em 27 pontos, quando uma diferença de 20 pontos é considerada significativa. No entanto, houve uma recuperação dos valores basais dentro de oito semanas após o procedimento. Após este período, os escores foram semelhantes entre os grupos, no

entanto os autores consideraram este resultado como limitado, visto o pequeno tamanho da amostra.

6.2 Efeitos indesejáveis

Complicações pós-operatória

Houve um óbito no pós-operatório devido à sepse no EORTC-CLOCC (19), no grupo da terapia combinada com RFA. Outras complicações pós-operatórias relatadas em 5% ou mais dos pacientes foram: febre (21,1%), falha cardíaca ou infarto (5,3%), disfunção hepática de bilirrubina >10 mg/dl por 3 dias (5,3%), fadiga (10,5%), e necessidade de reoperação (5,3%). Além disso, dez pacientes (17,5%) necessitaram de hospitalização por mais de 24 horas devido a complicações. Os pacientes podiam ter múltiplas complicações, no entanto não foi reportado o número total de pacientes que apresentaram complicações pós-operatórias.

Eventos adversos

No estudo EORTC-CLOCC (19), para a avaliação da tolerância à quimioterapia sistêmica, foram relatados eventos adversos de grau 3-4 para ambos os grupos avaliados, no entanto os eventos adversos foram atribuídos à quimioterapia, presente nos dois grupos (Quadro 5). Numericamente, RFA + quimioterapia apresentaram porcentagens mais elevadas, para tanto, os autores deste parecer, calcularam *odds ratio* (OR), IC95% e p-valor e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos eventos adverso entre os grupos.

Quadro 5. Eventos adversos relacionados a quimioterapia sistêmica.

Evento adverso de grau 3-4	RFA + quimioterapia sistêmica (n=51)	Quimioterapia sistêmica (n=59)	OR**	IC95%**	p-valor**
Neutropenia	14 (27,5%)	12 (20,3%)	1,48	0,61-3,58	0,383
Cardiotoxicidade	5 (9,8%)	1 (1,7%)	6,30	0,71-55,86	0,098
Diarreia	10 (19,6%)	10 (16,9%)	1,19	0,45-3,15	0,719
Vômito	5 (9,8%)	4 (6,8%)	1,49	0,38-5,89	0,566
Náusea*	7 (13,7%)	6 (10,2%)	1,40	0,44-4,49	0,566
Outros EA gastrointestinais	4 (7,8%)	4 (6,8%)	1,17	0,28-4,94	0,831
EA pulmonar	3 (5,9%)	1 (1,7%)	3,62	0,36-35,98	0,271
EA renal	1 (2,0%)	1 (1,7%)	1,16	0,07-19,03	0,917
Neuropatia*	9 (17,6%)	8 (13,6%)	1,37	0,48-3,85	0,555
Fadiga*	7 (13,7%)	4 (6,8%)	2,19	0,60-7,95	0,235
Hipertensão	2 (3,9%)	2 (3,4%)	1,16	0,16-8,57	0,882

Fonte: Elabora própria. Nota: *Somente grau 3. **Calculado pelos autores do PTC. Legenda: EA: eventos adversos; n: número de pacientes; RFA: radiofrequência.

Recorrência no local da ablação

No estudo EORTC-CLOCC (19) com 30 meses de seguimento, em 56 pacientes tratados com RFA, nove pacientes (16,1%) tiveram recorrência no local da RFA na primeira progressão.

Os dados de longo prazo (9,7 anos de seguimento) do estudo EORTC-CLOCC (20), demonstraram uma primeira recorrência no fígado (com ou sem doença extra-hepática) foi observada em 28/60 (46,7%) pacientes no grupo da RFA e em 46/59 (78,0%) no grupo da quimioterapia isolada. Para recorrência no local da ablação, não foram relatados resultados diferentes do estudo anterior (em 30 meses), sendo que de 56 pacientes nove (16,1%) apresentaram uma primeira recorrência no local da ablação.

Tago et al, 2021 (21) relataram uma taxa de 30,8% (8/26) de recorrência local das lesões submetidas à RFA durante o acompanhamento (tempo não reportado).

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE (22) para os desfechos primários sobrevida global e sobrevida livre de progressão, e para eventos adversos grau 3-4.

Para todos os desfechos foi observado 'algumas preocupações' na avaliação do risco de viés dos estudos (Apêndice 6), devido à falta de cegamento e análise para estimar o efeito da atribuição, sendo penalizado em um nível.

Para todos os desfechos, o domínio de evidência indireta foi penalizado em um nível, devido à possibilidade de que os pacientes incluídos nos estudos também apresentassem metástase ressecável conjuntamente à metástase irresssecável e poderiam ter recebido ressecção cirúrgica concomitantemente ou após alcance da ressecabilidade da metástase.

Desta forma, a confiança geral da evidência foi julgada como baixa para todos os desfechos, conforme apresentada no

Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

No de estudos	Avaliação da Qualidade						No de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	RFA	QT	Relativo	Absoluto	Qualidade da evidência	
Sobrevida global*												
1	ECR	Grave ¹	Não grave	Grave ³	Não grave	NI	60	59	HR=0,58 (IC 95% 0,38-0,88)	21 menos/1000 (de 31 menos a 7 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
1	Observacional	Grave ²	Não grave	Grave ³	Não grave	NI	26	29	NR	44,9 (9,8-157,2) vs 11,6 (2,1-77,5) meses P=0,003	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão												
1	ECR	Grave ¹	Não grave	Grave ³	Não grave	NI	60	59	HR=0,57 (IC 95% 0,38-0,85),	21 menos/1000 (de 31 menos a 7 menos)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Pacientes com ao menos um evento adverso de grau 3-4												
0	Não reportado											IMPORTANTE

EA: eventos adversos; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; HR: *Hazard ratio*; NI: não identificado; NR: não reportado; QT: quimioterapia.

1. Viés devido ausência de relato de cegamento e análise utilizada para estimar o efeito da atribuição (Apêndice 6);
2. Viés devido ao não ajuste para variáveis de confundimento;
3. Confronto das características da pergunta de pesquisa com a pergunta deste relatório.

8. BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Desenha-se um cenário de marcada incerteza em relação à eficácia relativa da ablação por radiofrequência associada à quimioterapia em relação à quimioterapia em adultos. A principal evidência sobre a utilização do tratamento advém de estudo clínico controlado randomizado de fase 2 realizado no início dos anos 2000 e com alto risco de viés. Os participantes apresentavam número limitado de lesões hepáticas irresssecáveis com mediana de tamanho de 4 cm, sem lesões extra-hepáticas, e em sua maioria não se submeteram a tratamento prévio para o tumor primário ou para as metástases. A maioria dos participantes não havia se submetido a ressecção prévia das metástases. Dessa forma, vale pontuar que há pouca ou nenhuma evidência de utilização da ablação em indivíduos com doença recidivada. Nesse estudo, no braço que recebeu RFA, houve 27 participantes que foram também submetidos à ressecção cirúrgica, o que pode ter gerado confusão quanto ao efeito da tecnologia em análise. Vale dizer que os tratamentos instituídos no início dos anos 2000 não são tão eficazes quanto os disponíveis atualmente e isso pode ter superestimado o efeito da associação da tecnologia. Não se identificou evidência em relação ao uso isolado da RFA em comparação à quimioterapia sistêmica ou quimioembolização.

9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso da ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia comparada à quimioterapia isolada. Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (23). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (24) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 7.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com câncer de cólon ou reto com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia
Comparador	Quimioterapia isolada
Horizonte temporal	120 ciclos mensais (10 anos) – utilizados dados da curva de Kaplan-Meier Lifetime (240 ciclos mensais) – utilizando extrapolação

Medidas de efetividade	de	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho Anos de vida (AV) ganho
Estimativa de custos	de	Custos médicos diretos
Moeda		Real (R\$)
Taxa de desconto		5%
Modelo escolhido		Árvore de decisão acoplada a uma análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	de	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

População de estudo

A população considerada foi a de pacientes adultos (≥ 18 anos), diagnosticados com metástase hepática de câncer colorretal que não são elegíveis para ressecção ou cirurgia da metástase (pacientes irressecável ou ressecáveis com alto risco cirúrgico). A média de idade inicial foi de 63 anos, correspondente à dos pacientes do estudo clínico identificado na análise da evidência e utilizado para povoar a análise econômica (19,20).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparador

O comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi a quimioterapia isolada, sendo este o tratamento recomendado pela Conitec na DDT de câncer de cólon e reto. O estudo clínico EORTC-CLOCC (20) incluído na análise da evidência utilizou o FOLFOX-4 (combinação de oxaliplatina, ácido folínico e 5-fluoruracila) associado ou não à bevacizumabe como grupo comparador. Desta forma, para as análises de sensibilidade, considerando os registros de compras públicas do Banco de Preços em Saúde e devido à disponibilidade dos dados clínicos, o comparador considerado foi a combinação de FOLFOX-4 com bevacizumabe, nas dosagens recomendadas em bula, para a população em análise.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Baseado na curva de Kaplan Meier, disponível no estudo EORTC-CLOCC (20), que apresentou dados referentes a dez anos de acompanhamento, para o caso-base considerou-se um horizonte temporal de 120 ciclos mensais (equivalente a 10 anos).

Devido à cronicidade do câncer de cólon e reto, utilizando modelos paramétricos, foram gerados parâmetros para ajuste e extrapolação das curvas para o modelo de custo-efetividade e custo-utilidade realizado, considerando um horizonte temporal *lifetime* (i.e., vida inteira), contabilizando 240 ciclos mensais (equivalente a 20 anos).

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (23).

Desfechos em saúde

Custos diretos totais e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV) foram considerados os desfechos dessa análise.

As utilidades de acordo com os estados de saúde (livre de progressão e progressão da doença) foram extraídas do estudo de Stein *et al.*, 2014 (25), sendo utilizados os escores de qualidade de vida com EQ-5D para doença colorretal metastática na pré-progressão em tratamento e pós-progressão sem tratamento. Os valores utilizados estão apresentados no Quadro 8.

Quadro 8. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade para Metástase colorretal pré-progressão	0,719 (0,641-0,797)	Beta	Stein, 2014 (25)
Utilidade para Metástase colorretal pós-progressão	0,662 (0,529-0,796)	Beta	Stein, 2014 (25)

Fonte: elaboração própria.

As probabilidades de transição para ambas as alternativas, utilizadas para a árvore de decisão e para a composição do custo, foram estimadas com base nos resultados relatados no estudo EORTC-CLOCC (19,20), apresentadas no capítulo anterior deste documento e estão dispostos no Quadro 9, a seguir.

Quadro 9. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Taxa de complicação pós radiofrequência	0,493 (0,211-0,775)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)
Hospitalização maior que 24h pós RFA	0,175	Beta	Ruers et al, 2012 (19)

	(0,133-0,222)		
Óbito devido a complicação pós-RFA	0,018 (0,000-0,037)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)
Taxa de eventos adversos pós-quimioterapia isolada	0,551 (0,203-0,899)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)
Taxa de eventos adversos grau 3-4 pós-quimioterapia isolada	0,381 (0,203-0,559)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)
Taxa de eventos adversos pós-quimioterapia +RFA	0,638 (0,275-1,00)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)
Taxa de eventos adversos grau 3-4 pós-quimioterapia + RFA	0,550 (0,275-0,824)	Beta	Ruers et al, 2012 (19)

Legenda: RFA: radiofrequência.

Fonte: elaboração própria.

Mensuração e valoração de custos

O modelo considerou apenas custos médicos diretos. A composição do custo considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com metástase hepática de câncer colorretal, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto (26).

Os custos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP). Além disso, para as análises de sensibilidade foram considerados os registros de compras públicas dos medicamentos, obtidos do Banco de Preços em Saúde em agosto de 2023, sendo considerado o menor valor nos últimos 18 meses. Os custos de tratamento foram calculados a partir da posologia apresentada em bula, considerando um peso médio do paciente de 70 kg. Para o procedimento de ablação por radiofrequência, adicionalmente foi considerado o custo de utilização do equipamento e número de equipamentos disponíveis utilizando dados do Fundo Nacional de Saúde para o equipamento e o número de procedimentos realizados no último ano segundo o Sistema de Produção Hospitalar (SIH/SUS) do Ministério da Saúde, conforme recomendado por Pozzo *et al.* (27). Além disso, a suposição de 15 anos de vida útil para o equipamento foi utilizada. Os custos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 8.

Os custos relacionados às complicações devido à radiofrequência e custo relacionados a eventos adversos decorrentes da quimioterapia sistêmica foram imputados apenas no primeiro mês do modelo, considerando que o estudo clínico reporta apenas número de pacientes que desenvolveram alguma complicação ou evento adverso durante o acompanhamento. Foram calculadas as taxas para cada complicação ou evento adverso de grau 3 ou 4, sendo multiplicado primeiramente pelo custo de R\$45,93 (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente

oncológico). Além disso, para os eventos que necessitam de cuidados adicionais, outros custos foram imputados, conforme taxa do evento, como apresentado no Apêndice 8. Além disso, para os pacientes que necessitaram de hospitalização por mais de 24 horas devido à complicação, foi adicionado o custo da diária de permanência a maior (08.02.01.019-9), no valor de R\$20,06.

Ácido folínico não possui dose recomendada em bula para pacientes com metástase hepática colorretal, portanto foi assumida a dosagem utilizada no EORTC-CLOCC de 200mg/m². A dose recomendada de oxaliplatina para o tratamento do câncer colorretal metastático/avançado é de 85 mg/m² intravenosamente repetido a cada 2 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A dose recomendada de fluoruracila é a de 12 mg/kg de peso corporal, até um máximo de 800 mg por dia, durante três a quatro dias. Não foi considerado reaproveitamento de unidades, quando em sobra, portanto, as quantidades para cada medicamento foram ajustadas de forma a compreender a dose necessária calculada (dose recomendada multiplicada pelo peso médio do paciente).

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em agosto de 2023. Conversões não foram realizadas.

Racional e descrição do modelo

Um modelo de árvore de decisão acoplado a uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhido para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). A árvore de decisão compreendeu os dados do primeiro ciclo, a fim de captar as particularidades da realização do procedimento ablação por radiofrequência. Em seguida os pacientes foram transferidos para a PartSA.

O modelo de árvore de decisão utilizado para esta análise compreende um horizonte temporal de um mês (correspondente a um ciclo) e considera que o paciente com metástase hepática de câncer colorretal pode receber ablação por radiofrequência, ou receber quimioterapia. Para o paciente que recebe a ablação por radiofrequência existe a possibilidade do aparecimento de complicações, que podem ser resolvidas rapidamente, ou mesmo complicações que prolongarão a hospitalização. Além disso, este modelo considerou a possibilidade de óbito após a radiofrequência, visto que um paciente teve este desfecho após a radiofrequência, devido ao desenvolvimento de sepse, no estudo EORTC-CLOCC (19). Para o grupo que receberá quimioterapia isolada, foi aplicada a taxa de evento adverso de qualquer grau em primeira instância, sendo que

para os eventos adversos de grau 3 e 4 foi considerada a necessidade de hospitalização (Figura 5).

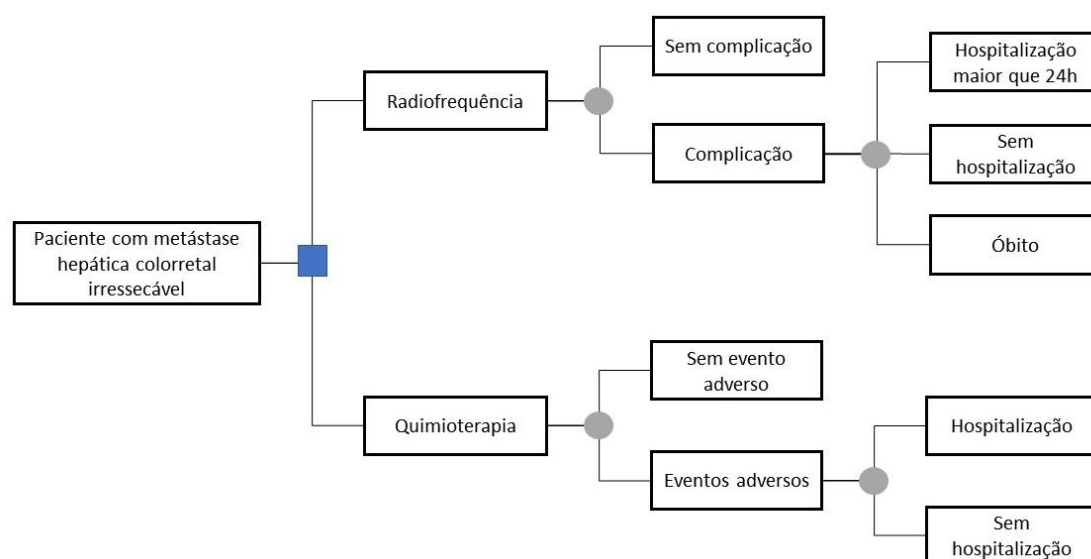


Figura 5. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando a árvore de decisão.
Fonte: elaboração própria.

A seguir os pacientes migram para a análise de sobrevida particionada, conforme racional apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, progressão da doença e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependente do tempo. As estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em dez anos foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo EORTC-CLOCC (19) através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

A PartSA foi a análise escolhida, em detrimento dos estados transicionais de Markov, visto que a PartSA permite o uso de dados extraídos diretamente das curvas de SG e SLP dos estudos, para cálculo da população nos estados de saúde. Por outro lado, um modelo de estados transicionais necessitaria de probabilidades, ou dados suficientes para o cálculo das probabilidades de transição, como por exemplo dados desagregados de óbitos provenientes do estado livre de progressão e óbitos provenientes do estado progredido, enquanto os estudos recuperados neste relatório apresentam SG, que é a somatória de todos os óbitos observados na população em análise. Além disso, caso todos os dados estejam disponíveis no estudo, para o período do estudo espera-se que os resultados sejam similares para as duas abordagens. Além disso, a PartSA permite que os dados do período do estudo sejam extrapolados, utilizando cálculos paramétricos que considerando a distribuição selecionada projetam curvas para horizontes temporais além do período do estudo (28).

Como o estudo EORTC-CLOCC (20) apresenta dados de dez anos de seguimento, primeiramente os dados provenientes das curvas de Kaplan-Meier fornecidos no estudo foram utilizados de forma não paramétrica, ou seja, na íntegra. A proporção de pacientes no estado óbito é calculada por 1-SG, enquanto os pacientes do estado progressão por SG-SLP, enquanto a SLP já está no formato próprio para uso. É importante ressaltar que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior.

A fim de analisar os pacientes em um horizonte temporal *lifetime*, os dados obtidos a partir do gráfico de Kaplan-Meier foram utilizados para obtenção de dados individualizados, por meio do método de Hoyle e Henley (29). Após a obtenção dos parâmetros, as curvas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, lognormal, loglogística e gama generalizada, para cada população e tecnologia avaliada e aplicados ao respectivo estado de saúde. Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

A avaliação da adequação das curvas se deu primeiramente pelos testes estatísticos AIC/BIC, que avaliam a robustez da curva através da verossimilhança do ajuste com a curva original, seguida da inspeção visual. O modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado o modelo de melhor ajuste durante o período da curva extraído do Kaplan-Meier, sendo que a inspeção visual confirma a adequação, bem como possibilita a identificação das curvas que mesmo após a expectativa de vida da população não atinge 100% de óbito. Para os casos em que AIC e BIC foram discordantes, o BIC foi preponderante, devido à sua maior rigidez. Os parâmetros característicos de cada distribuição estão dispostos no Apêndice 7.

A proporção de pacientes no estado óbito é calculada por 1-SG, enquanto os pacientes do estado progressão por SG-SLP, enquanto a SLP já está no formato próprio para uso. Para melhor adequação da probabilidade de estar em determinado estado em determinado ciclo o calcula da Área sob a curva (AUC) foi aplicado aos dados de SLP e SG extrapolados.

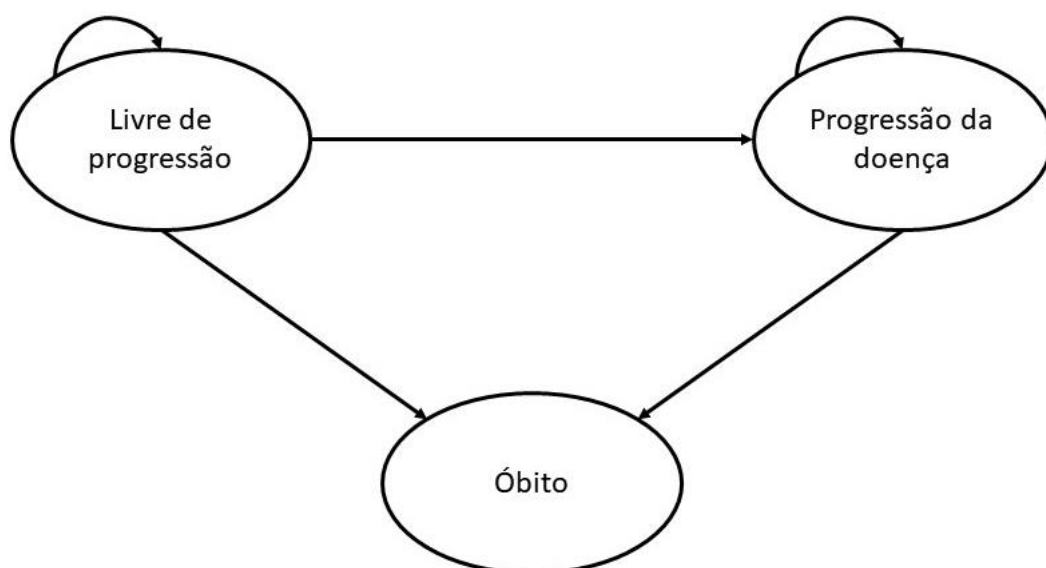


Figura 6. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
 Fonte: elaboração própria.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Foram considerados apenas três estados de saúde: livre de progressão, progressão e óbito, não sendo analisado progressão do tratamento posterior ao analisado;
- Para os pacientes que receberam ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia, conforme protocolo do estudo clínico considerado para a condução desta AE, inicia-se a quimioterapia somente após 4-8 semanas, sendo que os custos relacionados a ela são contabilizados somente a partir da entrada na PartSA;
- O estudo EORTC-CLOCC considera o uso de quimioterapia até 12 ciclos (seis meses) ou até a progressão, no entanto, esta conduta não é clara, sendo que algumas bulas recomendam o uso até a progressão da doença. Porém, para considerar a validade dos dados coletados do estudo EORTC-CLOCC, os custos com quimioterapia para o grupo livre de progressão foram imputados para os seis primeiros meses (12 ciclos de quimioterapia, realizados a cada 14 dias) e a quimioterapia de segunda linha (no grupo pós progressão) foi atribuída até o óbito;

- Devido à falta de especificidade dos eventos adversos identificados no estudo EORTC-CLOCC, para esta análise os eventos adversos de grau 3-4 foram considerados como tendo a necessidade de hospitalização, sendo atribuído o custo com o tratamento de intercorrências do paciente oncológico;
- Os eventos adversos relacionados à quimioterapia e as complicações relacionadas a ablação por radiofrequência, foram reportados em porcentagem de paciente por tipo de ocorrência (ex: febre [21,1%] ou hemorragia [3,5%]), sendo que um paciente poderia ter mais de um tipo de evento. Para tanto, foram assumidos valores mínimos (maior porcentagem em uma única ocorrência) e valores máximo (soma de todas as ocorrências), sendo o valor central, entre o máximo e o mínimo, aplicado como caso base e mínimo e máximo avaliados nas análises de sensibilidade.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros utilizados no modelo (probabilidades, custos e utilidades) variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade variando entre R\$40.000 e R\$120.000 para o desfecho QALY ganho e variando entre R\$35.000 e R\$105.000 para AV ganho, conforme recomendação da Conitec.

Além disso, as análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos ou calculada pelos autores deste relatório (Apêndice 9).

Para os custos da quimioterapia, foram considerados os menores custos disponíveis no Banco de Preços em Saúde para calcular a variação a ser utilizada na análise de sensibilidade, sendo que para o grupo da quimioterapia isolada, o uso de FOLFOX-4 associado a bevacizumabe em 22,0% dos pacientes, apresentou um custo de R\$2.824,57 (maior que o valor de reembolso - SIGTAP) sendo utilizado como variação do

valor base para máximo. Já para o grupo da quimioterapia associada a radiofrequência, considerando FOLFOX-4 associado a bevacizumabe em 13,3% dos pacientes, a somatória do custo foi inferior a reembolsada pelo SUS (R\$1.891,37), sendo imputado na variação do valor base, como o valor mínimo. No entanto, é válido salientar que esta diferença de custo se deu, devido às porcentagens de uso do bevacizumabe (custo mais elevado) ser diferentes entre os grupos no estudo utilizado como base: EORTC-CLOCC (19).

Adicionalmente, para os demais custos, uma variação de $\pm 20\%$ foi utilizada. Os valores determinísticos e a variação em máximo e mínimo estão apresentados no Apêndice 8.

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (30,31), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele.

O fator de correção (2,8) sugerido pelo Ministério para correção dos custos do SIGTAP para um contexto tripartite, foi imputado na análise de sensibilidade determinística, visto que os valores disponíveis no SIGTAP consideram apenas os custos federais (32).

9.2 Resultados

O resultado das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, para o horizonte temporal de 10 anos, demonstraram que a ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia em pacientes com metástase hepática colorretal irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico apresentou maior benefício clínico e menor custo total de tratamento comparada à quimioterapia isolada, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) dominante para ambos os desfechos com economia de -R\$10.476 e -R\$7.709 por QALY ganho e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY ganho e AV ganho com uso da ablação por radiofrequência associada à quimioterapia foram de respectivamente 0,69 e 0,94, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de 10 anos.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Quimioterapia isolada	68.628		2,38		3,47			
Quimioterapia + RFA	61.394	-7.234	3,07	0,69	4,41	0,94	-10.476	-7.709

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RFA: ablação por radiofrequência.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados apresentados acima, visto que não houve variações acentuadas para a RCEI para QALY ganho ou AV ganho em função da variação de parâmetros do modelo. 99,995% dos resultados estão dispostos no quadrante inferior direito, mostrando que a ablação por radiofrequência é dominante comparado à quimioterapia sistêmica isolada e para os 0,005% dos pontos com potencial de incremento de custo e ganho de efetividade, os resultados se encontram abaixo do limiar de disposição a pagar, demonstrando que RFA combinada à quimioterapia é uma alternativa custo-efetiva. No entanto, é necessário ponderar que as análises de sensibilidades probabilísticas em PartSA são limitadas, visto que as curvas de sobrevida são mutuamente exclusivas, desta forma não existem transições entre os estados de saúde, portanto, somente as probabilidades incluídas na árvore de decisão, os custos e os valores de utilidade variam simultaneamente e estão influenciando os resultados das análises apresentadas na Figura 7 e Apêndice 10.

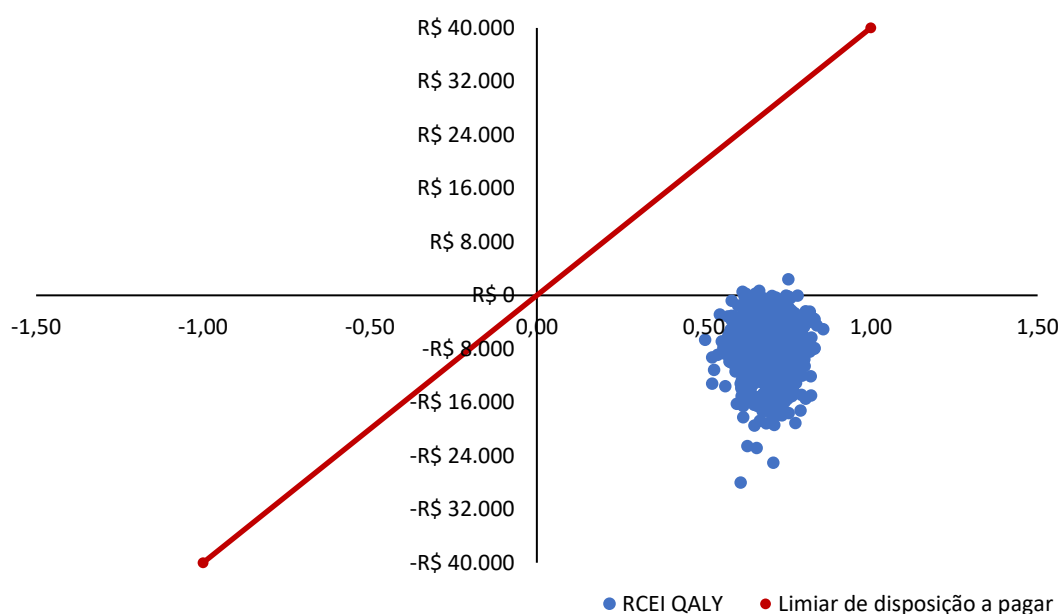


Figura 7. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).
Fonte: elaboração própria.

Além disso, nos gráficos de curva de aceitabilidade (Apêndice 10), é possível observar que a ablação por radiofrequência é custo-efetiva independentemente do limiar de disposição a pagar, para ambos os desfechos, QALY ganho ou AV ganho, uma vez que RFA+quimioterapia dominou quimioterapia.

Como resultado da análise de sensibilidade univariada determinística, observou-se que nenhum dos parâmetros variados causou alterações críticas na RCEI, visto que nenhuma variação mostrou RCEI deixando de ser dominante, sendo que a variação mais expressiva observada para os ambos os desfechos foi o fator de correção tripartite de 2,8 para o limite máximo. No Apêndice 10 está apresentado o diagrama de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI para QALY ganho e AV ganho.

O teste AIC/BIC demonstrou melhor ajuste para as curvas extrapoladas utilizando distribuição lognormal para SLP para ambas as alternativas e para a curva de SG da RFA combinada a quimioterapia. Para a curva de SG da quimioterapia a distribuição weibull apresentou menor AIC/BIC, no entanto visualmente, a distribuição lognormal demonstrou melhor ajuste, comparado à curva do Kaplan-Meier. Além disso, para as curvas utilizando distribuição lognormal para RFA+quimioterapia, observou-se a sobreposição de eventos entre os estados de saúde, sendo que o melhor ajuste foi observado utilizando distribuição exponencial para SLP e distribuição weibull para SG.

Para tanto, considerando um horizonte temporal de 20 anos (*lifetime*), o modelo demonstrou que a ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia em pacientes com metástase hepática colorretal irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico apresenta maior benefício clínico e menor custo total de tratamento comparada a quimioterapia isolada. A RCEI identificada foi -R\$87.051 e -R\$80.598, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para horizonte temporal *lifetime*.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Quimioterapia isolada	68.230		2,29		3,43		-	-
Quimioterapia + RFA	44.143	-24.087	2,57	0,28	3,73	0,30	87.051	80.598

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RFA: ablação por radiofrequência.

A análise de sensibilidade univariada determinística demonstrou que a variação mais expressiva continuou sendo a relacionada ao fator de correção tripartite para ambos os desfechos (Apêndice 10).

10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

10.1 Métodos

Esta análise tem como objetivo estimar o impacto orçamentário da possível incorporação da ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia sistêmica, comparada ao tratamento com quimioterapia sistêmica somente, em pacientes com câncer de cólon e/ou reto com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo dinâmico no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (33).

População

A população considerada foi de pacientes diagnosticados com metástase hepática de câncer colorretal que não são elegíveis para ressecção ou cirurgia da metástase (pacientes irresssecáveis) ou ressecáveis com alto risco cirúrgico.

Para o cálculo da população elegível utilizou-se o método da demanda aferida combinada à demanda epidemiológica. Os dados foram extraídos da Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS), sendo resgatadas todas as informações disponíveis, entre 2017 e 2021, que estavam vinculadas aos procedimentos: Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado -1ª linha (03.04.02.001-0), Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 2ª linha (03.04.02.009-5), Quimioterapia do carcinoma de reto avançado -1ª linha (03.04.02.002-8) e Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 2ª linha (03.04.02.010-9), com base nos códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (18).

Quadro 10. População retrospectiva com carcinoma de cólon e/ou reto avançado em uso de quimioterapia no SUS.

Ano	População brasileira	Usuários de quimioterapia
2017	206.804.741	18.159
2018	208.494.900	19.355
2019	210.147.125	20.807
2020	211.755.692	21.851
2021	213.317.639	23.049

Fonte: elaboração própria.

Considerando os dados retrospectivos extraídos da SABELIS, projetou-se o crescimento do número de usuários para o período de 2024 a 2028. Observou-se um alto coeficiente de correlação linear para a série ($R^2 = 0,9977$), para tanto, uma tendência linear baseada na estimativa da população brasileira foi utilizada para extrapolar para os anos seguintes, conforme apresentado na Figura 8.

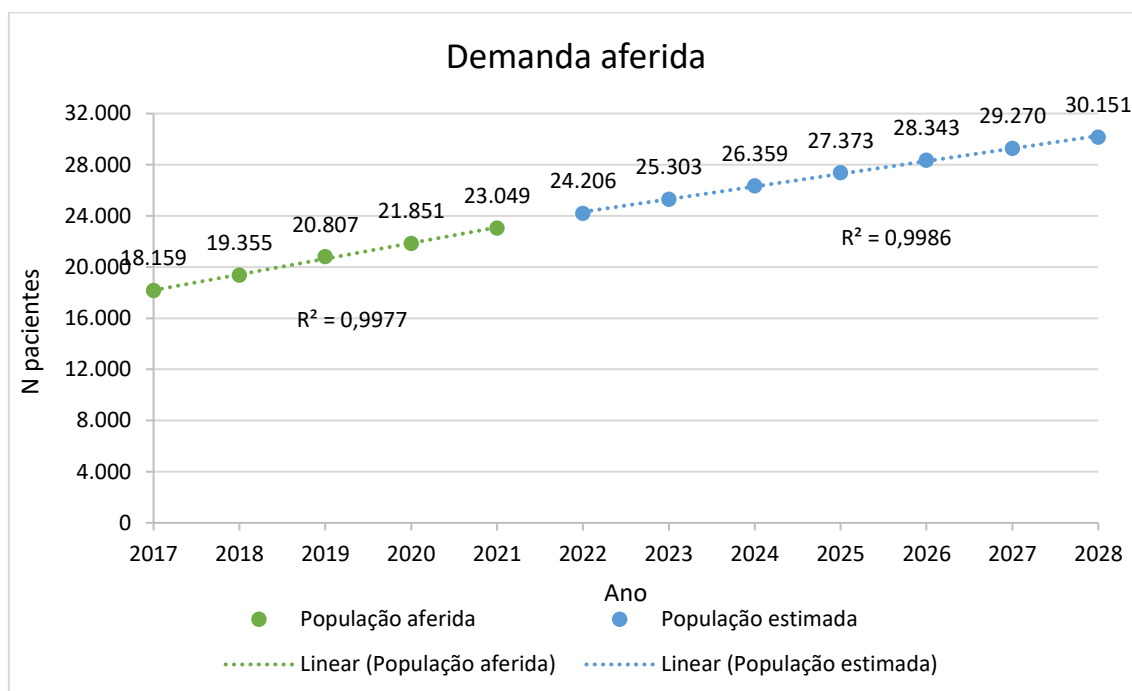


Figura 8. Extrapolação da população, baseada na demanda aferida e estimativa da população brasileira.
Fonte: elaboração própria.

Considerou-se que a população em uso de quimioterapia para carcinoma de cólon e/ou reto avançado seria numericamente equivalente à com carcinoma colorretal metastático, sendo multiplicada pela proporção das metástases em sítio hepático (70,0%), identificada em um estudo que incluiu 49.096 pacientes com câncer colorretal no Registro de Câncer Nacional Sueco (34). Por fim, para desconsiderar a população elegível para ressecção (entre 15% e 25% (4–6)) adotou-se uma porcentagem de 80% para a proporção de pacientes com metástase irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico (Quadro 11).

Quadro 11. Cálculo detalhado dos pacientes elegíveis para receber ablação por radiofrequência na análise de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com CCR metastático (demanda aferida)	26.359	27.373	28.343	29.270	30.151

Pacientes com CCRm hepática	18.451	19.161	19.840	20.489	21.105
Pacientes com CCRm hepática irressecável ou ressecável de alto risco cirúrgico (população elegível)	14.761	15.329	15.872	16.391	16.884

Fonte: elaboração própria. Legenda: CCR: carcinoma colorretal; CCRm: carcinoma colorretal metastático

Market share

O cenário atual está representado no Quadro 12. Para o cenário alternativo 1 e 2 foi adotado no primeiro ano um *market share* de 90% /10% entre as tecnologias avaliadas e uma taxa de difusão conservadora, correspondente a um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a 50% dos pacientes com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico de carcinoma colorretal, conforme demonstrado no Quadro 13.

Quadro 12. Cenário atual utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia sistêmica	100%	100%	100%	100%	100%
Quimioterapia + Radiofrequência	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Quadro 13. Cenário alternativo 1 e cenário alternativo 2 utilizado na AIO.

Cenário proposto – caso base	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia sistêmica	90%	80%	70%	60%	50%
Quimioterapia + Radiofrequência	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

Custos

O modelo considerou apenas custos médicos diretos. A composição do custo do cenário alternativo 1 considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com metástase hepática colorretal, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto (26). Para o cenário alternativo 2, considerando o perfil de dominância observado na análise de custo-efetividade apenas custos com as tecnologias foram considerados.

Os custos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) (27). Os custos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 8.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- A análise de impacto orçamentário utilizou dados de sobrevida para a migração da população elegível nas coortes. Desta forma, as taxas de SLP e SG em 12, 24, 36 e 48 meses foram extraídas do Kaplan-Meier, da respectiva tecnologia, do estudo EORTC-CLOCC (19);
- Considerando a progressão da doença, a sobrevida do paciente e os custos diferentes para cada ciclo de tratamento, foram criadas coortes para entrada e acompanhamento do paciente em cada ano, sendo assim, todos os pacientes, independente do ano de entrada na análise, terão custos relacionados a entrada no modelo;
- Nenhum estudo epidemiológico foi identificado analisando a proporção de pacientes com metástase hepática colorretal que apresenta doença irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, portanto, considerando estudos que discutem a população elegível para ressecção apontando valores entre 15% e 25% (35–37), foi assumida uma porcentagem de 80% para a proporção de pacientes com metástase irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos ou calculada pelos autores, quando não identificada em estudos.

Além disso, para a proporção de pacientes com metástase irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, a proporção de pacientes foi variada em 75% e 85%, bem como, foi avaliado o impacto da variação utilizando o fator de correção (2,8) sugerido pelo Ministério para correção dos custos do SIGTAP para um contexto tripartite. Adicionalmente, para os custos que variação não foram identificadas em estudos, uma variação de $\pm 20\%$ foi utilizada.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (30,31), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

10.2 Resultados

Observa-se que a incorporação da ablação por radiofrequência no SUS geraria uma economia, ou seja, um impacto econômico negativo, sendo que o impacto orçamentário inicia com um incremento de custo de R\$1,5 milhão mil no primeiro ano, chegando a uma economia de aproximadamente R\$ 82 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de economia de R\$ 159 milhões em cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.

	Custos					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	216.577.865	337.934.228	487.746.140	585.789.120	631.166.660	2.259.214.013
Cenário alternativo 1	218.116.605	326.468.394	463.322.489	543.058.731	549.214.501	2.100.180.719
Impacto orçamentário	1.538.740	-11.465.834	-24.423.651	-42.730.390	-81.952.159	-159.033.294

Fonte: elaboração própria.

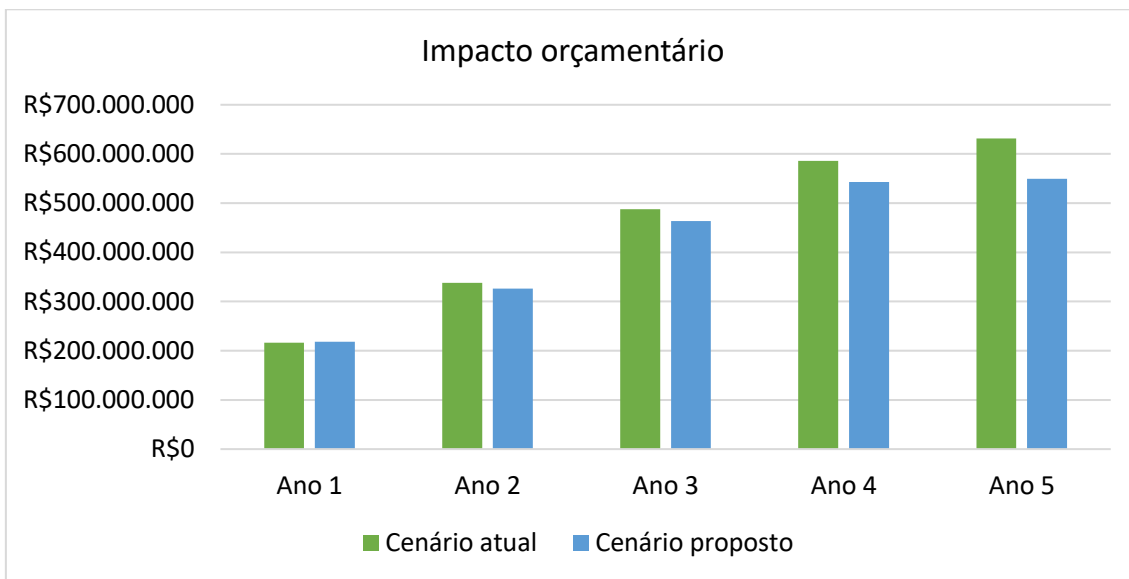


Figura 9. Comparação entre cenário atual e cenário proposto.

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística apenas o fator de correção tripartite apresentou alterações acentuadas no valor acumulado em cinco anos, demonstrando um aumento de aproximadamente 3x no acumulado. No entanto, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em economia ao sistema, conforme demonstrado no Apêndice 11.

Para o cenário alternativo 2, considerando apenas os custos com as alternativas (quimioterapia e ablação por radiofrequência), foi identificado que a provável incorporação do uso da ablação por radiofrequência no SUS geraria um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 1,5 milhões no primeiro ano a R\$ 8,8 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 25,3 milhões em cinco anos (

Tabela 4).

Tabela 4. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

	Custos					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	196.971.899	204.547.019	211.799.932	218.721.965	225.304.467	1.057.345.282
Cenário alternativo 2	198.510.638	207.742.852	216.763.659	225.556.568	234.104.832	1.082.678.549

Impacto orçamentário	1.538.740	3.195.833	4.963.728	6.834.602	8.800.365	25.333.267
-----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

Fonte: elaboração própria.

11. ACEITABILIDADE

Por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, enquanto as demais alternativas disponíveis no SUS são de administração por via endovenosa, além da necessidade do tratamento quimioterápico concomitante, a aceitabilidade poderia ser reduzida, pela perspectiva do paciente.

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, é possível maior aceitabilidade, visto que esta demanda surgiu no âmbito dos especialistas e, na prática, este procedimento já vem sendo utilizado nos serviços de saúde para outras indicações.

12. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, a ablação por radiofrequência está disponível no SUS com o código 04.16.04.018-7 – TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPÁTICO POR RADIOFREQUÊNCIA para o tratamento de carcinoma hepático como sítio primário. No entanto, este relatório propõe a ampliação do uso deste procedimento para pacientes com carcinoma colorretal com sítio do câncer primário, mas que apresenta metástase hepática irressecável ou mesmo, aqueles pacientes considerados ressecáveis, mas com alto risco cirúrgico, ou seja, que não é passível de receber ressecção cirúrgica. Desta forma, em termos de implementação, o procedimento já vem sendo realizado no SUS sendo que no ano de 2021, com base em consulta ao Sistema de Informações Hospitalares / DataSUS, foram identificadas 195 AIH aprovadas com este procedimento.

Por outro lado, segundo a análise de impacto orçamentário, as estimativas apontam para uma economia, que pode implicar viabilidade financeira da incorporação.

13. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas agências internacionais: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra) (38), CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency* – Canadá) (39), NHS (*National Health Service* – Reino Unido) e MSAC (*Medical Services Advisory Committee* – Austrália) (40).

- Não foram encontradas avaliações do NICE para metástase hepática irrissecável. Foram identificados 86 registros com “*radiofrequency ablation*” e 9 registros para “*radiofrequency ablation*” AND “*colorectal*”, sendo três para metástase hepática (duas de radiofrequência - Recomendação de 2004, atualizada em 2009) e uma de micro-ondas), no entanto não relacionadas à metástase hepática colorretal irrissecável, especificamente (41,42).

- Não foram encontradas avaliações do CADTH para metástase hepática colorretal irrissecável, sendo que foram identificados 32 registros para a busca com “*radiofrequency ablation*” e 10 registros para “*radiofrequency ablation*” AND “*colorectal*”, não sendo nenhum deles para a tecnologia em avaliação

- Foram encontrados cinco registros para “*radiofrequency ablation*” no NHS, no entanto nenhum deles sobre metástase hepática colorretal. Nenhum registro para “*radiofrequency ablation*” AND “*colorectal*” foi identificado.

- Foram identificados cinco registros para “*radiofrequency ablation*” no MSAC, sendo um deles relacionados a RFA para tumores hepáticos (1052 – publicado em 2003), no entanto devido a evidências insuficientes, o MSAC recomendou que o financiamento público não deveria ser utilizado para o uso de RFA em metástases colorretais (43).

14. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, durante os dias 16 e 17 de junho de 2023, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e CortellisTM, a fim de se localizar novas terapias ablativas para o tratamento de pacientes com câncer de cólon ou reto com metástase hepática irrissecável ou inoperável.

Em complemento foram realizadas buscas nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e *Food and Drug Administration* (FDA), a fim de se obter dados quanto aos registros sanitários dos equipamentos dispostos.

Ainda, para atualização das informações encontradas nos bancos de dados da Anvisa e FDA, foram realizadas novas buscas durante o dia 30 de agosto de 2023.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores:

(“colorectal cancer liver metastases”, “colorectal cancer”, “colorectal neoplasms”) e (“thermoablation”, “thermo ablation”, “microwaves”)

Tipos de Filtros:

- a- Clinical Trials
 - I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed; e
 - II. Study Phase: Phase 2, Phases 3, 4 e Not Applicable.
- b- Cortellis (Clinical Trials)
 - I. Status: Recruiting, Not yet recruiting, No longer recruiting e Completed;e
 - II. Phase: Phase 2, Phase 3 e Not Applicable.
- c- Anvisa
 - I. Regulamentação com até 3 anos de concessão.
- d- FDA
 - I. Regulamentação com até 5 anos de concessão.

A partir das pesquisas aplicadas e dos critérios de inclusão adotados foram evidenciados: 09 estudos, no banco de dados do Clinical Trials, e 07 estudos, no CortellisTM. Destaca-se que, dentre os estudos encontrados, foram desconsiderados os que não permitiam a identificação das características técnicas e comerciais dos dispositivos aplicados nos ensaios. Ademais, dentre os produtos dispostos, foram desconsiderados os que possuíam regulamentação Anvisa com concessão superior maior que 3 anos e regulamentação FDA maior que 5 anos.

Deste modo, para a elaboração do presente documento foi considerado um equipamento de eletroporação irreversível, evidenciada em 01 estudo intervencional, de fase 2. O pertinente estudo apresenta como objetivo investigar a eficácia da eletroporação irreversível percutâneo e aberto no tratamento de pacientes com metástases hepáticas colorretais.

No Quadro 14 são apresentados os dados regulatórios acerca do produto de eletroporação irreversível, aplicável ao tratamento de pacientes com metástases hepáticas colorretais.

Quadro 14 - Dados encontrados sobre as tecnologias para a referida aplicação.

Tecnologia		Regulamentação Anvisa		Regulamentação FDA
Modelo	Fabricante	Nº/Ano	Representante legal	Nº/Ano
NanoKnife	Angiodynami cs	-	-	-

Fonte: CLINICAL TRIALS, CORTELLIS, ANVISA e FDA 2023.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

Referências Bibliográficas da seção de MHT

- ANVISA. Consulta – produtos para a saúde, 2023. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acesso em 30 de agosto de 2023.
- CLINICAL trials. Database, 2023. Disponível em: < <https://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 16 de julho de 2023.
- CLARIVATE analytics CORTELLIS, 2023. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acesso em 16 de julho de 2023.
- FDA. Medical Devices, 2023. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 30 de agosto de 2023.

15. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 19 de 2023 no período de 05 a 15 de junho do mesmo ano e quatro pessoas se inscreveram. A definição dos representantes titular e suplente foi realizada por sorteio em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

A representante titular relatou que foi diagnosticada com câncer colorretal metastático em junho de 2021. Na ocasião, realizou procedimento cirúrgico para remoção do tumor no cólon. Após um mês internada em decorrência da cirurgia, iniciou o tratamento quimioterápico associado à imunoterapia, que durou um ano, com o objetivo de reduzir a quantidade de tumores no fígado e possibilitar a remoção cirúrgica. Em julho de 2022, cessou a quimioterapia e realizou os exames pré-operatórios. No entanto, os exames não apontaram a existência de tumores na região. Com isso, passou a realizar exames de acompanhamento a cada dois meses. Nesse período, relatou que ganhou qualidade de vida, com o retorno a todas as suas atividades cotidianas.

Em abril de 2023, os exames de acompanhamento sinalizaram o aparecimento de duas lesões no fígado. Os médicos responsáveis por seu tratamento recomendaram a realização da ablação por radiofrequência para que a paciente não retornasse à quimioterapia, tendo em vista que o tratamento impactaria a sua qualidade de vida. Em maio de 2023 realizou o procedimento, sem apresentar intercorrências. Ficou internada por um dia para a realização da ablação e recebeu alta hospitalar no dia seguinte. Logo em seguida, retornou às atividades cotidianas normalmente e ficou apenas uma semana sem poder realizar exercícios físicos. Com os resultados do exame de ressonância realizado a cada dois meses, verificou-se que os resultados da ablação foram efetivos, sem o reaparecimento dos tumores até o momento. Acredita que a ablação foi uma esperança no curso do tratamento contra o câncer.

Versão preliminar

16. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência baseada nos dois estudos primários, para a análise da eficácia/efetividade e segurança da ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia em pacientes com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico de câncer colorretal, comparada à quimioterapia isolada, mostrou resultados favoráveis à radiofrequência, com uma sobrevida global mediana de 45,6 *versus* 40,5 meses no ECR e 44,9 *versus* 11,6 meses no estudo observacional, para os grupos da radiofrequência associada a quimioterapia e quimioterapia isolada, respectivamente. Sobrevida livre de progressão foi estatisticamente superior para o grupo da terapia combinada com RFA, no ECR. Os eventos adversos de grau 3-4 reportados no ECR, não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Ademais, taxas entre 16,1 e 30,8% de recorrência no local na ablação foram reportadas. Outros desfechos não foram passíveis de avaliação, ou por ausência de reporte, ou por reporte incompleto dos dados. No entanto, o risco de viés apresentou algumas preocupações para todos os desfechos reportados no ECR, e alto risco de viés para qualidade de vida, além dos dois desfechos avaliados no estudo observacional. A qualidade da evidência, graduada através do GRADE, foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados.

Não foram identificadas características discrepantes entre os dois estudos que poderiam estar desfavorecendo o grupo da quimioterapia no estudo observacional. Além disso, os autores do ECR realizaram análises de sensibilidade para verificar a influência dos tratamentos subsequentes na progressão, além das características basais na SG, sendo que os resultados permaneceram demonstrando diferença estatística entre os braços de tratamento, o que sugere que esses resultados são generalizáveis para toda a população com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico decorrente de câncer colorretal.

Algumas limitações pertinentes a evidência reportada neste parecer são:

Devido ao elevado viés de seleção dos participantes nos estudos, para este parecer foi necessário considerar a definição adotada por cada autor, para metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico de câncer colorretal;

Os estudos incluídos reportam alguns pacientes que realizaram ressecção, no entanto, para alguns casos o momento da cirurgia não é reportado, não sendo possível avaliar, em todos os casos, se esta foi após atingir ressecabilidade, ou concomitante à ablação por RFA (critério de exclusão).

A análise de custo-efetividade/utilidade para o horizonte temporal de 10 anos demonstrou que a ablação por radiofrequência é custo-efetiva, apresentando menor

custo e maior efetividade, com economia de -R\$10.461 e -R\$7.698, QALY ganho e AV ganho, respectivamente, além disso, considerando a extrapolação para o horizonte temporal *lifetime* a RCEI permanece demonstrando maior efetividade e menor custo, com uma economia de R\$87.051 e R\$80.598, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente. O perfil de dominância da RFA associada à quimioterapia observado em ambas as análises é decorrente da progressão mais acentuada para o grupo da quimioterapia, visto que o custo dos pacientes após a progressão é mais elevado, devido ao agravamento da condição. É necessário salientar que embora a sobrevida global em ambos os grupos não tenha apresentado diferença significativa na análise inicial, com seguimento mediano de três anos, o perfil de progressão do grupo que realiza RFA foi significativamente inferior ao grupo em uso de quimioterapia isolada.

A AE apresenta algumas limitações como: dados utilizados baseados, quase em sua totalidade, nos resultados de um único ensaio clínico, com preocupações metodológicas; falta de dados de utilidade para a população específica desta análise, sendo considerados dados gerais de pré-progressão e pós-progressão para pacientes com metástase de câncer colorretal; resultados relacionados a progressão do tratamento subsequente aos avaliados neste relatório não foram considerados, no entanto, a depender das eficácias, poderiam impactar nos resultados. Por fim, para a análise paramétrica, observou-se uma dificuldade de ajuste das curvas para a RFA+quimioterapia, possivelmente devido à mudança no padrão da curva, com maior distanciamento entre as duas curvas, a partir do quarto ano de seguimento.

A análise de impacto orçamentário, da incorporação da ablação por radiofrequência para pacientes com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, no SUS, para um cenário considerando todos os custos envolvidos, bem como as sobrevidas relacionadas demonstrou um impacto orçamentário que variou de incremento de custo de R\$ 1,5 milhão no primeiro ano a economia de -R\$ 82 milhões no quinto ano de análise, sem alterações críticas na análise de sensibilidade. Para o cenário considerando apenas os custos com as alternativas a ablação por radiofrequência demonstrou um impacto orçamentário incremental variando de R\$ 1,5 milhões no primeiro ano a R\$ 8,8 milhões no quinto ano de análise. As limitações apontadas na análise de custo-efetividade também estiveram presentes na análise de impacto orçamentário, além da taxa de difusão para cenário atual e proposto foram baseados em suposições; e a proporção de pacientes com metástase hepática irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico foi assumida baseada na proporção de pacientes elegíveis para ressecção.

Considerando aspectos relacionados à aceitabilidade, implementação e viabilidade comparativa entre ablação por radiofrequência e quimioterapia sistêmica, a RFA apresenta potencial de ser menos aceita pelos pacientes devido ao caráter invasiva, no entanto, considera-se uma melhor aceitabilidade por parte dos profissionais de saúde. Além disso, a ablação por radiofrequência está disponível no SUS para o tratamento de

carcinoma hepático como sítio primário não havendo necessidade de readequação dos serviços para sua realização.

17. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 05 de outubro de 2023, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da ablação térmica por radiofrequência para tratamento de adultos com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irressecável ou ressecável com alto risco cirúrgico.

Versão preliminar

18. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jul 7];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
2. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019 16:12 [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2022 Sep 25];16(12):713–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0189-8>
3. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: INCA. Rio de Janeiro; 2019 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
4. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2022 Sep 25];25(3):651–7. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419342838/fulltext>
5. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey JN, Donadon M, et al. New Paradigm in the Management of Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Sep 25];1(1):20. Available from: [/pmc/articles/PMC2632517/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/162632517/)
6. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Sep 25];21(2):501–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-013-3297-7>
7. Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2021 Sep 24 [cited 2022 Sep 25];12(9):725–45. Available from: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v12/i9/725.htm>
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer [Internet]. Edinburgh; 2011 Dec [cited 2022 Sep 25]. Available from: www.sign.ac.uk.
9. van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 Sep 1 [cited 2022 Sep 25];42(14):2212–

21. Available from:
<http://www.ejcancer.com/article/S0959804906005181/fulltext>
10. Cucchetti A, Ferrero A, Cescon M, Donadon M, Russolillo N, Ercolani G, et al. Cure Model Survival Analysis After Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Sep 25];22(6):1908–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-4234-0>
11. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: A ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 Nov 4 [cited 2022 Sep 25];14(1):1–10. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-810>
12. McNally SJ, Parks RW. Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Dig Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Sep 25];30(4–6):337–47. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351442>
13. Frezza EE. Therapeutic Management Algorithm in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients in Primary or Secondary Liver Masses. *Digestive Diseases and Sciences* 2004 49:5 [Internet]. 2004 May [cited 2022 Sep 25];49(5):866–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1023/B:DDAS.0000030101.81734.47>
14. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, et al. Long-term Survival After Radiofrequency Ablation of Complex Unresectable Liver Tumors. *Archives of Surgery* [Internet]. 2006 Jun 1 [cited 2022 Sep 25];141(6):581–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/398614>
15. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 May 28 [cited 2022 Sep 25];20(20):6113–22. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i20/6113.htm>
16. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave Ablation: Principles and Applications1. <https://doi.org/10.1148/rg.25si055501> [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Aug 10];25(SPEC. ISS.). Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.25si055501>
17. van Tilborg AAJM, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LGPH, Nielsen K, van Kuijk C, et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Aug 7];39(10):1438. Available from: </pmc/articles/PMC5009157/>

18. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
19. Ruers T, Punt C, van coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: A randomized eortc intergroup phase ii study (EORTC 40004). *Annals of Oncology* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2022 Sep 21];23(10):2619–26. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419379451/fulltext>
20. Ruers T, van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Sep 21];109(9). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/109/9/djx015/3074370>
21. TAGO T, KATSUMATA K, UDOU R, KASAHARA K, MAZAKI J, KUWABARA H, et al. Significance of Radiofrequency Ablation for Unresectable Colorectal Cancer With Liver Metastases. *Anticancer Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Sep 21];41(11):5539–47. Available from: <https://ar.iijournals.org/content/41/11/5539>
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
24. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 2022 Jan 11;e067975.
25. Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, et al. Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Oct 10];29(10):1203–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-014-1980-1>
26. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. 2014;
27. Pozzo L, Oliveira ML de, Menezes MO de, Toscas FS. Nuclear Medicine in Brazilian Health System | SciELO Preprints [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 27]. Available

- from:
<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/5834/version/6173>
28. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 8];38(1):97–108. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00845-x>
 29. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: Application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2011 Oct 10 [cited 2023 Aug 16];11(1):1–14. Available from: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-11-139>
 30. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
 31. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
 32. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
 33. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
 34. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2022 Oct 11];6(1):1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep29765>
 35. Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price TJ. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Nov 4];50:148–54. Available from: <http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S030573721630086X/fulltext>
 36. Pwint TP, Midgley R, Kerr DJ. Regional Hepatic Chemotherapies in the Treatment of Colorectal Cancer Metastases to the Liver. *Semin Oncol*. 2010 Apr 1;37(2):149–59.

37. Delaunoy T, Alberts SR, Sergent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: Experience from intergroup N9741. *Annals of Oncology* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2022 Nov 4];16(3):425–9. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419478800/fulltext>
38. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
39. CADTH | CADTH [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.cadth.ca/>
40. Australian Government Department of Health: Medical Services Advisory Committee [Internet]. [cited 2022 Nov 8]. Available from: <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=&collection=health&profile=msac&Submit=>
41. Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver | Guidance | NICE.
42. Overview | Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases | Guidance | NICE.
43. Radiofrequency Ablation of Liver Tumours Assessment report. 2003 [cited 2022 Nov 8]; Available from: http://www.dcita.gov.au/Collection/CollectionPage/0,,0_1-2_12-3_467,00.html
44. Health-Related Quality of Life (HRQOL) | CDC [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>
45. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2022 Sep 21]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
46. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2000 Feb 2 [cited 2022 Sep 21];92(3):205–16. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/92/3/205/2965042>
47. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358:1–9.
48. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.

49. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 2016 Oct 12 [cited 2021 Jul 12];355. Available from: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
50. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021 Mar;18(3):e1003583.
51. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2022 Sep 20];(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006317.pub3/full>
52. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Sep 21];41(8):1189. Available from: </pmc/articles/PMC6021475/>
53. Ruers T, Punt CJ, Coevorden F van, Rinkes IB, Ledermann JA, Poston GJ, et al. Final results of the EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM). https://doi.org/10.1200/jco20102815_suppl3526. 2010 May 20;28(15_suppl):3526–3526.
54. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007 Oct;4(10):e296.

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

Foram incluídos estudos envolvendo adultos de ambos os sexos e que apresentavam, como critério de inclusão, ter metástase hepática irrissecável em consequência do câncer de cólon ou reto ou ainda, metástase hepática ressecável com alto risco cirúrgico, independentemente do tratamento prévio realizado. Considerou-se a definição de irrissecabilidade, inoperabilidade e ressecabilidade de alto risco cirúrgico adotada pelo autor.

Intervenção

As intervenções de interesse foram os procedimentos de ablação térmica por radiofrequência ou por micro-ondas, administrados por via percutânea, intraoperatória (laparotomia) ou por laparoscopia. Em relação ao dispositivo que guia o procedimento de ablação, foram incluídos os estudos que utilizaram ultrassonografia (com ou sem contraste) ou tomografia computadorizada (com ou sem contraste).

Além disso, a ablação por radiofrequência poderia ser realizada de forma isolada ou associada à terapia antineoplásica sistêmica (ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina [FOLFOX]; ou ácido folínico + fluorouracila + irinotecano [FOLFIRI]; ou capecitabina + oxaliplatina [CAPOX]; ou ácido folínico + fluorouracila + oxaliplatina + irinotecano [FOLFOXIRI]; ou S-1 + oxaliplatina [SOX]; ou S-1 + irinotecano [IRIS]).

Comparador

Além do placebo, a escolha do comparador foi restrita ao que se preconiza na DDT de câncer colorretal para o tratamento do estágio IV com metástases hepáticas irrissecáveis ou inoperáveis (quimioterapia; quimioembolização). Assim, foram incluídos estudos que pudessem ter as seguintes comparações:

- a) ablação por radiofrequência *versus* placebo;
- b) ablação por radiofrequência *versus* quimioterapia;
- c) ablação por radiofrequência associada a quimioterapia *versus* quimioterapia;
- d) ablação por micro-ondas *versus* placebo;
- e) ablação por micro-ondas *versus* quimioterapia.

Desfechos

Para este relatório, foram elencados a priori, na reunião de escopo, sete desfechos de interesse: a) controle local; operabilidade (reversão); b) sobrevida global; c) sobrevida livre de progressão; d) taxa de resposta objetiva (RECIST ou outros); e) taxa de recorrência no local de ablação; f) qualidade de vida; g) eventos adversos graves; h) eventos adversos mais comuns.

Ressalta-se que os desfechos foram priorizados em comum acordo entre especialistas, Ministério da Saúde (Comitê Gestor e áreas técnicas), associações de coletivo de pacientes, sociedade médicas e metodologistas.

Após identificação situacional dos principais estudos disponíveis, os desfechos foram distribuídos como apresentado a seguir:

Desfechos primários: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).

Desfechos secundários: controle local; operabilidade (ressecabilidade); taxa de resposta objetiva; taxa de recorrência no local de ablação; qualidade de vida relacionada à saúde; pacientes com ao menos um evento adverso grave; pacientes com ao menos um evento adverso geral.

Estudos que reportaram apenas o número de pacientes com ao menos um evento adverso grave ou geral para eventos específicos (p.ex. neutropenia) foram considerados. Não houve restrição na escala utilizada para avaliação dos desfechos primários ou secundários. As escalas e questionários incluídos no presente relatório estão apresentadas no quadro a seguir.

Descrição das escalas ou questionários

Escalas	Objetivos	Pontuação
Desfecho: Qualidade de vida		
HRQoL (44)	Qualidade de vida relacionada à saúde na randomização e a cada seis semanas após início do tratamento.	26 itens em 6 domínios (0-100%)
Desfecho: Eventos adversos		
CTC 2.0 (45)	Acompanhar os pacientes quanto à segurança até 30 dias após a finalização do tratamento	Grau 1 a 4
Desfecho: Resposta do tumor		
RECIST (46)	Avaliar a progressão da doença	Resposta completa Resposta parcial Doença estável Progressão da doença

Fonte: elaboração própria. Legenda: CTC: Common Terminology Criteria; HRQoL: Health-related quality of life; RECIST: Response Evaluation Criteria in solid Tumors.

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão os seguintes delineamentos: a) revisões sistemáticas (com [RSMA] ou sem [RS] meta-análise); b) ensaios clínicos randomizados (ECR) ou quasi-randomizados; e c) estudos de coorte (prospectivos ou retrospectivos) com grupo comparador.

As revisões sistemáticas foram consideradas também como fonte para busca manual. As revisões recuperadas na busca, com potencial de inclusão, poderiam ser descritivas ou conter meta-análise *pairwise* ou meta-análise em rede. Considerando uma possível heterogeneidade entre os estudos incluídos nas revisões sistemáticas, foi previsto que os estudos individuais que estejam contemplados pelo acrônimo PICOS deste parecer, caso não tivessem sido incluídos previamente na busca, seriam incluídos manualmente.

Busca por evidências clínicas

Com base na pergunta PICO, anteriormente apresentada no Quadro 2 uma busca foi realizada no dia 13 de setembro de 2022 e compreendeu as seguintes plataformas de busca:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<https://www.embase.com>)
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)

Vale neste ponto fazer uma breve contextualização sobre como a busca por evidências foi conduzida para a elaboração deste relatório. A busca e triagem, avaliando o método ablativo térmico por micro-ondas, foi conduzida em paralelo com a busca e triagem relativa ao presente relatório, visto que as duas perguntas de pesquisa¹ foram priorizadas pelos especialistas para avaliação e alguns registros incluíam resultados para as duas tecnologias. No entanto, este relatório diz respeito apenas à avaliação da incorporação da ablação por radiofrequência. A revisão sistemática para micro-ondas foi vazia e o relatório cancelado, mas a fim de manter as boas práticas de condução de revisão sistemática, preconizada pelas diretrizes seguidas neste PTC, os resultados da busca são apresentados como realizado a priori.

O quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Não houve restrição quanto à data ou idioma de publicação dos registros. Nenhum filtro adicional foi utilizado. Os descritores utilizados referentes à condição clínica dos pacientes (metástase hepática colorretal irresssecável ou ressecável com alto risco cirúrgico) e às intervenções em estudo (radiofrequência para o presente relatório, e adicionalmente micro-ondas) foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados.

Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases de dados	de	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE e PubMed Central via PubMed	e	<p>#1 Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR (Neoplasm*[tiab] OR tumor*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenoma[tiab] OR anastomosis[tiab]) AND colorectal*[tiab] – 179.634</p> <p>#2 "Neoplasm Metastasis"[MeSH Terms] OR Metastas*[tiab] – 556.519</p> <p>#3 #1 AND #2– 40.565</p> <p>#4 Microwaves[MeSH Terms] OR Microwave*[tiab] OR "Micro Wave"[tiab] OR "Micro Waves"[tiab] OR ("Ultrahigh Frequency"[tiab] OR EFH[tiab] OR "Extremely high frequency"[tiab]) AND Wave*[tiab] – 50.025</p> <p>#5 "radiofrequency ablation"[MeSH Terms] OR ((Ablation[tiab] OR therapy[tiab])AND ("Radio Frequency"[tiab] OR radiofrequency[tiab] OR "Radio-Frequency"[tiab] OR catheter[tiab])) OR RFA[tiab] OR thermoablation[tiab] OR "thermo ablation"[tiab] – 76.275</p> <p>#6 #4 OR #5 – 123.704</p> <p>#7 –#3 AND #6 – 1.432</p> <p>Data de acesso: 02 de agosto de 2023</p>	1.432

¹ (“Para pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irresssecável OU ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação por radiofrequência é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com quimioterapia?” e “Para pacientes com diagnóstico de câncer de cólon e reto com metástase hepática irresssecável OU ressecável com alto risco cirúrgico, o tratamento com ablação por micro-ondas é eficaz e seguro quando comparado ao ao tratamento com quimioterapia?”)

EMBASE	<p>#1 'Colorectal Neoplasms'/exp OR (Neoplasm*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR cancer*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenoma:ti,ab OR anastomosis:ti,ab) AND colorectal*:ti,ab – 268.341</p> <p>#2 'Neoplasm Metastasis'/exp OR Metastas*:ti,ab – 978.135</p> <p>#3 #1 AND #2 3 – 76.208</p> <p>#4 Microwaves/exp OR Microwave*:ti,ab OR 'Micro Wave':ti,ab OR 'Micro Waves':ti,ab OR (('Ultrahigh Frequency':ti,ab OR EFH:ti,ab OR 'Extremely high frequency':ti,ab) AND Wave*:ti,ab) – 55.004</p> <p>#5 'radiofrequency ablation'/exp OR ((Ablation:ti,ab OR therapy:ti,ab) AND ('Radio Frequency':ti,ab OR radiofrequency:ti,ab OR Radio-Frequency:ti,ab OR catheter:ti,ab)) OR RFA:ti,ab OR thermoablation:ti,ab OR 'thermo ablation':ti,ab – 118.495</p> <p>#6 #4 OR #5 –170.794</p> <p>#7 #3 AND #6 – 2.734</p> <p>#8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) – 1.236</p> <p>Data de acesso: 02 de agosto de 2023</p>	1.236
Cochrane	<p>#1 [mh "Colorectal Neoplasms"] OR (Neoplasm*:ti,ab OR tumor*:ti,ab OR cancer*:ti,ab OR carcinoma*:ti,ab OR adenoma:ti,ab OR anastomosis:ti,ab) AND colorectal*:ti,ab – 221.944</p> <p>#2 [mh "Neoplasm Metastasis"] OR Metastas*:ti,ab – 25.459</p> <p>#3 #1 AND #2 – 23.125</p> <p>#4 [mh Microwaves] OR Microwave*:ti,ab OR "Micro Wave":ti,ab OR "Micro Waves":ti,ab OR (("Ultrahigh Frequency":ti,ab OR EFH:ti,ab OR "Extremely high frequency":ti,ab) AND Wave*:ti,ab) – 981</p> <p>#5 [mh "radiofrequency ablation"] OR ((Ablation:ti,ab OR therapy:ti,ab) AND ("Radio Frequency":ti,ab OR radiofrequency:ti,ab OR Radio-Frequency:ti,ab OR catheter:ti,ab)) OR RFA:ti,ab OR thermoablation:ti,ab OR "thermo ablation":ti,ab – 10.167</p> <p>#6 #3 AND #6 - 322</p> <p>"reviews" - 7</p> <p>Data de acesso: 02 de agosto de 2023</p>	7
Total		2.675

Fonte: elaboração própria.

Seleção dos estudos e extração dos dados

Um avaliador realizou a seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo e leitura por texto completo. A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o gerenciador de referências EndNote X7 e, posteriormente, de modo manual. A triagem (leitura de títulos e resumos) dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan®, enquanto a elegibilidade (leitura na íntegra) foi realizada utilizando planilha de Excel®. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados nas bases de dados. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICO, estando melhor explanados abaixo;

- População: adultos com câncer de cólon ou reto com metástase hepática irrissecável ou ressecável com alto risco cirúrgico, sendo assumida a definição de irrissecável e ressecável com alto risco cirúrgico, conforme definição do autor;
- Intervenção: procedimento de ablação térmica por radiofrequência ou micro-ondas, sendo que o estudo poderia ter usado quimioterapia combinada ou não;
- Comparador: a quimioterapia foi elencada como o comparador base, visto ser a opção atualmente disponível no SUS;
- Desfechos: sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram considerados os desfechos primários, enquanto, controle local; operabilidade (ressecabilidade); taxa de resposta objetiva (RECIST ou outros); taxa de recorrência no local de ablação; qualidade de vida; pacientes com ao menos um evento adverso grave; pacientes com ao menos um evento adverso geral

Os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. Chinês, Russo etc.);
- Estudos que compararam pacientes com metástases ressecáveis com pacientes com metástase irrissecáveis;
- Estudos que incluíram pacientes com outros cânceres primários que não de cólon e reto, ou ainda, com metástases não hepáticas, e reportaram resultados agrupados aos resultados dos pacientes preconizados pela pergunta de pesquisa deste PTC;
- Estudos que agruparam várias técnicas ablativas, apresentando um único resultado, não sendo possível recuperar resultados relacionados apenas à radiofrequência;
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Análises secundárias de ensaios clínicos randomizados que não respeitavam critérios e não tinham análises planejadas a priori;
- Estudos que comparavam dados retrospectivos entre dois ou mais estudos independentes;
- Estudos *crossover* sem um período de *washout* entre os dois tratamentos;
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise.

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, sendo que tanto a extração dos dados quanto a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas por um avaliador com revisão de um segundo. Na extração dos dados, os resultados foram coletados em número absoluto e porcentagem, bem como, medida de efeito (HR [hazard ratio – razão de risco], medida de variabilidade (IC95% [intervalo de confiança a 95%] ou amplitude) com o respectivo número de participantes. Quando essas

informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, sempre que possível. Também foram extraídas informações sobre as características dos participantes, tratamentos, medidas de desfecho e critérios de risco de viés dos estudos.

Risco de viés e a avaliação da qualidade da evidência

As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2 *checklist - Quality Assessment for Systematic Reviews*, composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (47).

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* (48), para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os domínios da ferramenta relacionados a alto risco de viés após a análise foram explicitados (48).

Os estudos observacionais do tipo coorte e/ou ensaios clínicos não randomizados foram avaliados quanto à qualidade metodológica pela ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*) (49). Essa ferramenta avalia potenciais vieses e os resultados são graduados como baixo, moderado, grave ou crítico risco de viés (49).

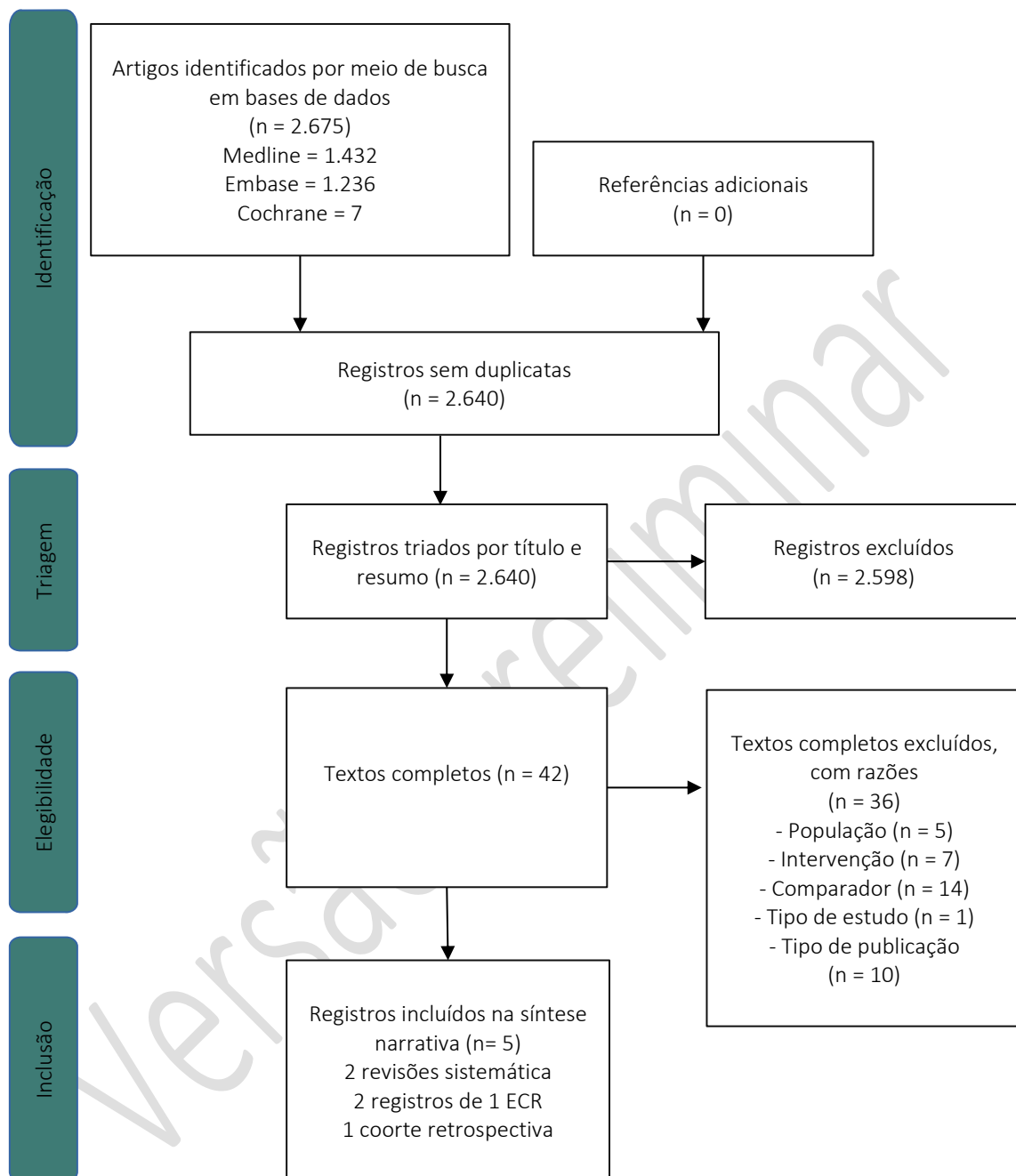
A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises diretas e de sínteses narrativas, conforme recomendado no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (22).

Síntese dos dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição narrativa dos resultados encontrados foi elaborada para sintetizar as evidências.

Os dados das revisões sistemáticas com ou sem meta-análise foram sintetizados, a fim de identificar os estudos primários incluídos nessas revisões e contemplados nos critérios deste parecer. No entanto, nenhuma das RS incluídas foi realizada exclusivamente para a tecnologia e população em avaliação no presente PTC. Sendo assim, devido à elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos nas RS, para a descrição detalhada dos resultados para cada desfecho, foram utilizados os dados apenas dos estudos primários selecionados nas RS incluídas.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos



Fluxograma de inclusão de estudos.

Fonte: Adaptado do fluxograma recomendado em Page *et al.*, 2021 (The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews) (50)

APÊNDICE 3 - Justificativa para exclusão dos estudos

Justificativa para a exclusão dos estudos.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Abitabile, 2007	Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis	Comparador: Sem grupo comparador
Bagmet, 2014	Contribution of modern approaches to permit curative hepatic resection in treatment of patients with colorectal liver metastases	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Bala, 2013	Microwave coagulation for liver metastases	Comparador: Incluiu apenas um ECR, que compara micro-ondas com ressecção
Bang, 2021	Effectiveness of Combining Bevacizumab With First-Line Chemotherapy Regimens for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Practice	Intervenção: Foco na análise do bevacizumabe e análise de subgrupo mistura pacientes com RFA e metastectomia
Barrow, 2022	Microwave ablation for hepatic malignancies: a systematic review of the technology and differences in devices	População: Paciente com qualquer tipo de malignidade hepática
Beppu, 2014	Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long-term survival	Comparador: Todos os pacientes recebem RFA, após se tornarem ressecáveis
Bhardwaj, 2010	International multi-centre prospective study on microwave ablation of liver tumours: The leicester experience	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Bhardwaj, 2011	Microwave ablation for unresectable hepatic tumours: Long term clinical results	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Boutros, 2010	Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis	Tipo de estudo: embora o resumo sugira uma RS é revisão da literatura
Curley, 2005	Outcomes after surgical treatment of colorectal cancer liver metastases	População: Compara pacientes ressecáveis com irressecáveis
Elias, 2005	Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases	Comparador: Todos os pacientes receberam RFA a fim de atingir a ressecabilidade
Evrard, 2012	Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection	Comparador: sem grupo comparador
Fong, 2012	Combined hepatic arterial embolization and hepatic ablation for unresectable colorectal metastases to the liver	Comparador: Todos os pacientes receberam RFA e TACE, além de alguns receberem também micro-ondas ou crioblação
Frich, 2008	[Local ablation of colorectal liver metastases--a systematic review]	Comparador: Sem grupo comparador
Gavriilidis, 2021	Recurrence and survival following microwave, radiofrequency ablation, and hepatic resection of colorectal liver metastases: A systematic review and network meta-analysis	Comparador: Comparação entre RFA e micro-ondas ou ressecção, utilizando população ressecável versus irressecável.
Jakobs, 2006	Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients	Comparador: Sem grupo comparador

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Joharatnam-Hogan, 2020	Multimodal treatment in metastatic colorectal cancer (Mcrcc) improves outcomes—the university college london hospital (uclh) experience	Intervenção: Apresenta resultados das diferentes técnicas de ablação conjuntamente
Li, 2014	Debulking treatment with CT-guided percutaneous radiofrequency ablation and hepatic artery infusion of floxuridine improves survival of patients with unresectable pulmonary and hepatic metastases of colorectal cancer	População: Pacientes com metástase hepática e pulmonar ao mesmo tempo
Mocan, 2017	Tumor ablation in different types of hepatic metastases. A single center experience	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Nieuwenhuizen, 2022	Microwave Ablation, Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation, and Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Intermediate Size (3-5 cm) Unresectable Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review and Meta-analysis	Intervenção: Resultados para ablação por RFA e micro-ondas apresentados conjuntamente como resultado de ablação termal
Nieuwenhuizen, 2021	Thermal Ablation versus Stereotactic Ablative Body Radiotherapy to Treat Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Comparative Analysis from the Prospective Amsterdam CORE Registry	Intervenção: Resultados para ablação por RFA e micro-ondas apresentados conjuntamente como resultado de ablação termal
Pathak, 2011	Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review	Comparador: Sem grupo comparador
Patil, 2015	Locoregional therapies for colorectal liver metastases: Experience from region of low endemicity	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Popescu, 2009	Strategies to convert to resectability the initially unresectable colorectal liver metastases	Intervenção: RFA associada a ressecção hepática comparada a ressecção hepática
Poulou, 2009	Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: time for shadows to disperse	Comparador: Compara estudos observacionais independentes que utilizaram RFA, com estudos que utilizaram quimioterapia
Richardson, 2013	Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review	Intervenção: Não apresenta os dados de RFA
Ruers, 2007	Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study	Intervenção: Resultados reportados com ablação local, agrupando dados de radiofrequência e crioablação
Ruers, 2015	Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC)	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Ryu, 2010	Evaluation of microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for colorectal liver metastases: A single center experience of 248 consecutive cases	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Saif, 2016	Systematic review of 12 years of thermal ablative therapies of non-resectable colorectal cancer liver metastases	Comparador: RFA versus outras modalidades ablativas
Song, 2016	The clinical utility and outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases	Comparador: ressecção cirúrgica.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Sparchez, 2016	Outcomes of radiofrequency ablation and microwave ablation in liver metastases: A single center experience	Tipo de publicação: publicado somente como resumo
Tanis, 2012	Local recurrence rates after RFA and resection of colorectal liver metastases e A descriptive analysis of EORTC CLOCC and EPOC databases	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo
Van Tilborg, 2016	MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-Based Analysis of Two Historical Cohorts	Comparador: Comparação entre RFA e micro-ondas.
Vogl, 2018	Survival of patients with non-resectable, chemotherapy-resistant colorectal cancer liver metastases undergoing conventional lipiodol-based transarterial chemoembolization (cTACE) palliatively versus neoadjuvantly prior to percutaneous thermal ablation	População: Pacientes com todo tipo de metástase.
Vyslouzil, 2009	[Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases]	População: Mistura de pacientes ressecáveis e irressecáveis com metástase em diferentes sítios
Yormaz, 2015	Nowadays techniques which helps in oncological treatment: Outcomes of radiofrequency ablation and combined resection/ablation for liver metastases in colorectal malignancy	Tipo de publicação: Publicado somente como resumo

Versão preliminar

APÊNDICE 4 - Caracterização dos estudos incluídos

Caracterização e principais resultados dos estudos primários e secundários selecionados.

Estudo / Acrônimo do estudo	Tipo de estudo	População	N	Intervenção e comparador	Seguimento	Avaliação da qualidade metodológica / risco de viés*	Principais resultados
Ciocchi, 2012 (51)	RSMA	Pacientes em tratamento de metástase hepática colorretal sem contra-indicação para RFA	18 estudos (1 resumo dos dados reportados em Ruers, 2012)	RFA + quimioterapia (60) <i>versus</i> quimioterapia (59)	4,4 anos	Qualidade criticamente baixa	Taxa de SG de 61,7% em 30 meses para o grupo de RFA + quimioterapia comparado a 57,6% para o grupo somente quimioterapia. Ademais, foi identificada uma SLP de 16,8 meses para o grupo com RFA e 9,9 meses para o grupo sem (p=0,025).
Meijerink, 2018 (52)	RSMA	Pacientes com metástase hepática colorretal	48 estudos (1 ECR – Ruers, 2017)	RFA + quimioterapia (60) <i>versus</i> quimioterapia (59)	9,7 anos	Qualidade criticamente baixa	Taxa de SG em 8 anos foi de 35,9% para o grupo RFA + quimioterapia comparado a 8,9% para o grupo da quimioterapia isolada. SG no seguimento foi significativamente melhor para o grupo com RFA (HR=0,58; IC95% 0,38-0,88).
Ruers, 2012 (19) Ruers, 2017 (20) / EORTC-CLOCC	ECR fase II	Pacientes com metástase hepática colorretal irresssecável sem doença extrahepática	119	RFA + quimioterapia (60) <i>versus</i> quimioterapia (59)	4,4 e 9,7 anos	Algumas preocupações para a maioria dos desfechos e alto risco de viés para qualidade de vida e recorrência no local da ablação	4,4 anos: SG mediana de 45,3 meses para grupo com tratamento com RFA + quimioterapia comparado a 40,5 meses para o grupo em tratamento com quimioterapia sistêmica (p=0,22). A taxa de SLP em 3 anos foi de 27,6% para o grupo com RFA comparado 10,6% no grupo somente quimioterapia (HR=0,63; IC95% 0,42-0,95); 9,7 anos: Taxa de SG em 3, 5 e 8 anos foi 56,9%, 43,1% e 35,9%, respectivamente, para o grupo com RFA comparado a 55,2%, 30,3% e 8,9% para o grupo da quimioterapia isolada (HR=0,58, IC95% 0,38-0,88; p=0,01).
Tago, 2021 (21)	Coorte retrospectiva	Pacientes com metástase hepática colorretal	147 (55)	RFA (29) <i>versus</i> cirurgia (92) e quimioterapia (26)	NR	Grave risco de viés	SG mediana de 44,9 meses para RFA comparado a 11,6 meses para quimioterapia (p=0,003).

Fonte: elaboração própria. *AMSTAR 2 para RSMA; RoB 2.0 para ECR e ROBINS-I para coorte retrospectiva. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; NR: não reportado; RFA: ablação por radiofrequência; RSMA: Revisão Sistemática com meta-análise, SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão. .

APÊNDICE 5 – Detalhes adicionais dos resultados da síntese de evidências clínicas

Revisões sistemáticas

Foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise, publicadas em 2012 e 2018. No entanto, ambas não possuem exatamente o mesmo PICO definido neste parecer, sendo que apenas um estudo de cada uma delas foi incluído neste PTC. A seguir estão sintetizados os resultados para essas RSMA.

Ciocchi *et al.*, 2012 (51) conduziram uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de avaliar o papel da ablação por radiofrequência no tratamento de pacientes com metástases hepáticas colorretais, sendo que não foi limitado para população (ressecável ou irressecável) ou comparador, no entanto, as análises foram realizadas separadamente, sendo possível a extração do resultado de interesse neste PTC. A busca realizada em dois de janeiro de 2012 identificou 18 estudos, sendo 10 estudos observacionais, sete ensaios clínicos não randomizado e um resumo de ECR identificado por busca manual. Os desfechos buscados foram sobrevida global em dois, três ou cinco anos; sobrevida livre de doença em um, dois e cinco anos; recorrência local em um e dois anos; proporção de pacientes com doença residual após o tratamento; complicações e eventos adversos; e mortalidade relacionada ao procedimento. Dentre os 18 estudos incluídos, um deles (resumo de congresso) comparou RFA + quimioterapia sistêmica *versus* quimioterapia sistêmica em pacientes com ≤ 9 metástases hepáticas colorretal irressecáveis e sem doença extrahepática, sendo este, o único estudo incluído que avaliou apenas população irressecável (53). O resumo de ECR EORTC-CLOCC, reportado por Ruers et al, 2010 apresenta uma taxa de SG em 30 meses de 61,7% (IC 95% 51,13-73,93) para o grupo com RFA + quimioterapia comparado a 57,6% (IC95% 44,07-70,39) no grupo da quimioterapia (teste estatístico de diferença dos percentuais não relatado). Para o desfecho de SLP, o grupo de RFA + quimioterapia 16,8 (IC95% 11,7-22,1) meses comparado a 9,9 (IC95% 9,3-13,7) meses para o grupo de quimioterapia ($p=0,025$) (53). Por se tratar de um resumo de congresso de resultados parciais, este registro não foi selecionado para este parecer, no entanto, em publicação posterior (2012), uma publicação final foi identificada, sendo esta, incluída neste parecer.

A revisão sistemática com meta-análise conduzida por **Meijerink et al, 2018** (52) teve por objetivo avaliar SG, SLP, sobrevida livre de doença, complicações, qualidade de vida e taxa de recorrência no local da ablação, para o tratamento de pacientes com metástases hepáticas colorretais com ablação por RFA e/ou micro-ondas comparado à quimioterapia sistêmica e/ou hepatectomia parcial. Foram incluídos 48 estudos, sendo dois ECR (um para radiofrequência e um para micro-ondas), 26 estudos observacionais comparativos, duas recomendações e dez séries de casos. O ECR que utilizou RFA foi o

único estudo que incluiu apenas pacientes com metástase hepática irressecável, decorrente do câncer colorretal. Este ECR, conduzido por Ruers *et al.*, 2017 (20), reporta os desfechos de longo prazo para o estudo EORTC-CLOCC, compara o tratamento de pacientes com metástase hepática colorretal irressecável com RFA + quimioterapia sistêmica *versus* quimioterapia sistêmica. Este registro foi incluído na revisão sistemática conduzida pelos autores deste parecer e será descrito em detalhes no tópico dos estudos primários.

Estudos primários

Foram identificados 3 registros, dois referentes a um ECR reportando resultados em diferentes tempos de seguimento e um de uma coorte retrospectiva. A caracterização e os principais resultados dos estudos primários estão apresentados no Quadro 3. **Ruers *et al.*, 2012** (19) (EORTC-CLOCC) recrutaram 119 pacientes de 22 hospitais da Europa entre 2002 e 2007 com metástase hepática colorretal irressecáveis. As lesões eram de no máximo 40 mm na tomografia computadorizada inicial e não havia lesões ressecáveis. 61,7% dos pacientes apresentavam metástases metacrônicas no grupo da RFA e 52,5% no grupo da quimioterapia isolada. Antígeno carcinoembrionário era de 7,0 ng/mL no grupo da RFA e 8,0 ng/mL no grupo da quimioterapia isolada. Dentre os 60 pacientes randomizados para o grupo de terapia combinada (RFA + quimioterapia sistêmica), três não receberam RFA e seis não receberam quimioterapia sistêmica. Dentre os 59 pacientes randomizados para o tratamento com quimioterapia isolada, todos iniciaram o tratamento e cinco atingiram a ressecabilidade durante ou após a quimioterapia e foram, portanto, submetidos à ressecção hepática. Dois pacientes foram submetidos a RFA e cirurgia, devido à progressão da doença durante a quimioterapia. O número médio de ciclos de quimioterapia foi de 8,5 (0-12) para o grupo da terapia combinada e 10 (1-12) para o grupo de quimioterapia isolada. O tempo médio de acompanhamento foi de 4,4 anos em ambos os grupos de tratamento, sendo que aos 30 meses apenas 3 pacientes foram perdidos no seguimento.

Ruers *et al.*, 2017 (20) reportaram os dados de longo prazo para o EORTC-CLOCC. Houve perda de seguimento de cinco pacientes, dois no braço da quimioterapia isolada e três no braço da RFA combinada à quimioterapia sistêmica. Em 9,7 anos de seguimento 92 de 119 (77,3%) pacientes incluídos evoluíram a óbito, sendo 39 (65%) no grupo da quimioterapia combinada com RFA (35 devido à doença progressiva), enquanto no grupo da quimioterapia isolada, 53 (89,8%) pacientes evoluíram a óbito, 49 devido a doença progressiva. No grupo da RFA combinada à quimioterapia sistêmica além dos três pacientes perdidos no seguimento sem progressão, 12 pacientes não apresentaram recorrência ou óbito, com um seguimento mínimo de 7,9 anos. No grupo da quimioterapia sistêmica isolada, somente um paciente não teve progressão, num período de 10,8 anos (um paciente perdido no seguimento sem progressão).

Tago *et al.*, 2021 (21) coletaram e analisaram dados retrospectivos de 147 pacientes em tratamento para metástase hepática de câncer colorretal. Pacientes com metástase irressecável receberam RFA (n=26) ou quimioterapia (n=29) e aqueles com metástase ressecável foram tratados com cirurgia (n=92). 26,9% dos pacientes apresentavam metástases metacrônicas no grupo da RFA e 13,8% no grupo da quimioterapia isolada. Antígeno carcinoembrionário era de 15,0 ng/mL no grupo da RFA e 61,0 ng/mL no grupo da quimioterapia isolada. Os autores compararam separadamente, RFA *versus* cirurgia e RFA *versus* quimioterapia, sendo esta última comparação, incluída neste parecer. Todos os pacientes foram diagnosticados com metástases hepáticas com base em tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassonografia ou tomografia por emissão de pósitrons. A RFA foi realizada quando o caso era intratável apenas com cirurgia, quando a hepatectomia não pôde ser realizada devido a uma comorbidade, quando outras metástases à distância estavam presentes, mas a metástase hepática influenciou o prognóstico ou quando os pacientes desejavam evitar a cirurgia. Para o grupo que recebeu RFA como alternativa de análise do estudo, o tratamento subsequente após a progressão, foi a quimioterapia. Dentre os pacientes que receberam RFA, 21 foram submetidos a RFA uma vez e cinco por duas vezes. Dezesete casos envolveram a abordagem percutânea e nove envolveram laparotomia. Os motivos para RFA incluíram metástases hepáticas irressecáveis em 20 casos, não operáveis devido a comorbidades em dois casos, recusa de cirurgia em um caso e existência de outras metástases à distância em três casos.

APÊNDICE 6 – Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

De modo geral, todas as revisões sistemáticas apresentaram qualidade criticamente baixa, conforme apresentado no quadro a seguir. A qualidade metodológica da revisão sistemática com meta-análise de Cirocchi *et al.*, 2012 (51) foi considerada criticamente baixa, visto que os autores não reportaram o registro do protocolo de estudo. A qualidade metodológica dos estudos observacionais não foi avaliada apropriadamente, uma vez que os autores utilizaram a ferramenta de relato de estudos observacionais - STROBE (54) para esse fim. Ademais, embora os autores citem na metodologia que a heterogeneidade e o viés de publicação seriam avaliados, esses dados não são reportados e nenhuma justificava para a não realização foi identificada.

A revisão sistemática com meta-análise de Meijerink *et al.*, 2018 (52) apresentou qualidade criticamente baixa, sendo penalizada pois os autores não apresentaram protocolo do estudo; os estudos incluídos não foram suficientemente detalhados, relatando apenas resultados para os desfechos de interesse; a avaliação do risco de viés dos estudos não randomizados foi realizado por meio da ferramenta RoB para estudos randomizados; para o desfecho de sobrevida global a meta-análise reporta heterogeneidade moderada a alta que não é discutida pelos autores; e embora os autores relatem que o *funnel plot* sugere viés de publicação, a referência cruzada diz respeito a uma meta-análise para o desfecho mortalidade em 30 dias e nenhuma outra imagem reporta um *funnel plot*, bem como nenhum outro teste para avaliação de viés de publicação foi identificado pelos autores deste parecer.

Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas – AMSTAR 2.

Domínio/estudo	Cirocchi, 2012 (51)	Meijerink, 2018 (52)
Q1	S	S
Q2	N	N
Q3	S	S
Q4	S	S
Q5	S	S
Q6	S	S
Q7	S	S
Q8	S	N
Q9	NA/N	S/N
Q10	S	S
Q11	NA/S	NA/S
Q12	S	S
Q13	S	S
Q14	N	N
Q15	N	N
Q16	S	S
Qualidade	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Fonte: elaboração própria



O ECR EORTC-CLOCC, conduzido por Ruers *et al.*, 2012 (19) apresentou algumas preocupações para a maioria dos desfechos, visto que não foi reportado cegamento dos participantes (domínio 2) ou avaliador do desfecho (domínio 4). No entanto, para o desfecho de **qualidade de vida** o risco de viés foi considerado alto, visto que além das preocupações anteriormente citadas, os autores reportaram o número de pacientes que tiveram ao menos uma avaliação, porém, o desfecho foi avaliado na randomização e a cada seis semanas, sendo que o resultado era dependente de uma comparação entre diferentes medições, sendo assim, algumas preocupações foram identificadas devido à falta de maior especificação dos resultados obtidos, bem como do número de pacientes incluídos na análise comparativa, além do reporte seletivo de dados apenas do grupo da quimioterapia associada a RFA.

O EORTC-CLOCC publicado em 2017 (20), não reporta os dados de randomização e alocação, no entanto este domínio não será penalizado como alto de viés, devido a publicação anterior ter sido incluída neste parecer e reportar estes dados. Os domínios D1 e D2 foram penalizados devido a algumas preocupações, visto que não foi reportado cegamento dos participantes, bem como, a análise utilizada para estimar o efeito da atribuição à intervenção. Ademais, D3 e D5 para o desfecho recorrência no local da ablação, foram penalizados por ausência do número de pacientes avaliados e resultado para o grupo da quimioterapia, apresentando alto risco de viés global.

Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
Ruers, 2012 (19)	Sobrevida Global	?	?	+	+	+	?
Ruers, 2012 (19)	Sobrevida livre de progressão	?	?	+	?	+	?
Ruers, 2012 (19)	Qualidade de vida	?	?	?	?	+	-
Ruers, 2012 (19)	Taxa de recorrência no local da ablação	?	?	+	+	+	?
Ruers, 2017 (20)	Sobrevida global	?	?	+	+	+	?
Ruers, 2017 (20)	Sobrevida livre de progressão	?	?	+	?	+	?
Ruers, 2017 (20)	Taxa de recorrência no local da ablação	?	?	+	+	+	?

D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos).

Legenda: , baixo risco;  Algumas preocupações (*some concerns*);  alto risco

Para o estudo observacional de Tago *et al.*, 2021 (21), foram reportados resultados para sobrevida global e recorrência local, ambos associados a grave risco de viés devido ao confundimento, já que 50% dos pacientes apresentavam outras metástases à distância, demonstrando um contexto oncológico menos favorável. Além disso, todos os pacientes estavam aptos para qualquer terapia medicamentosa em qualquer período e considerando a inclusão de bevacizumabe em 2007; cetuximabe em 2008, panitumumabe em 2010 e ramucirumabe em 2016, os resultados poderiam sofrer alterações abruptas ao longo dos anos. Por fim, o domínio seis foi penalizado para o desfecho de recorrência local, já que os autores não reportaram se os avaliadores estavam cegos para a intervenção. Para o desfecho de mortalidade a falta de cegamento pode não causar influências drásticas, no entanto, ao tratar de recorrência é necessário cautela.

Risco de viés dos estudos intervencionais não randomizados (ROBINS-I).

Autor, ano	Desfechos	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Viés global
Tago, 2021	Sobrevida global	●	●	●	●	●	●	●	●
Tago, 2021	Recorrência local	●	●	●	●	●	●	●	●

D1: domínio 1 (fatores de confusão); D2: domínio 2 (seleção dos participantes); D3: domínio 3 (classificação das intervenções); D4: domínio 4 (desvio das intervenções pretendidas); D5: domínio 5 (dados perdidos); D6: domínio 6 (mensuração do desfecho); D7: domínio (seleção do resultado reportado).

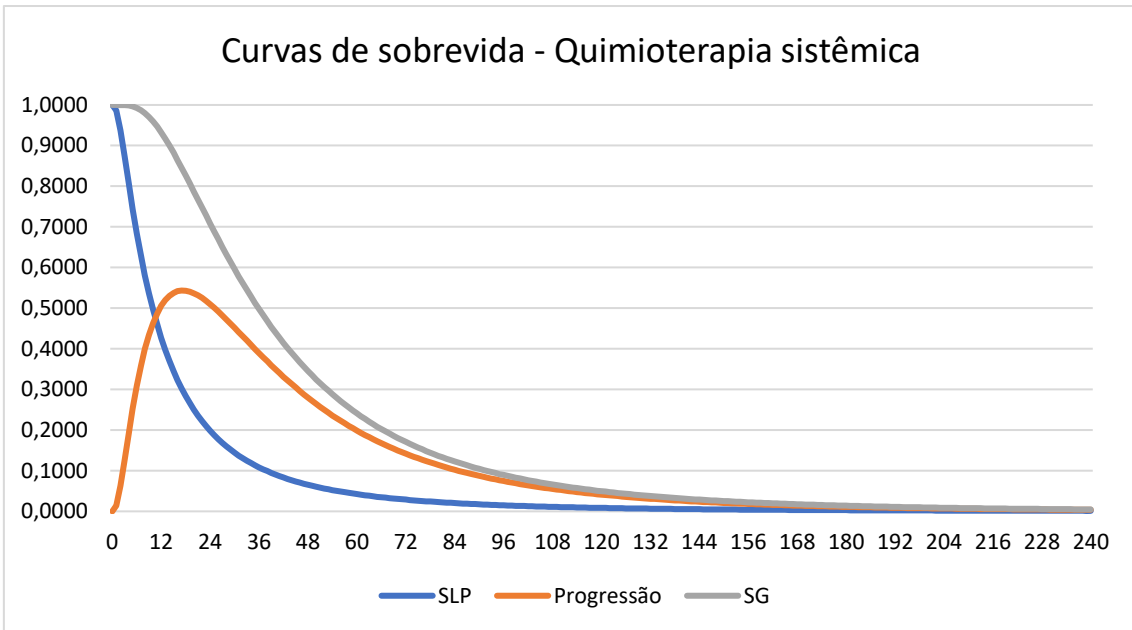
Legenda: Risco de viés: Baixo risco: ● Risco moderado: ● Risco grave: ● Risco crítico: ●.

APÊNDICE 7 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida.

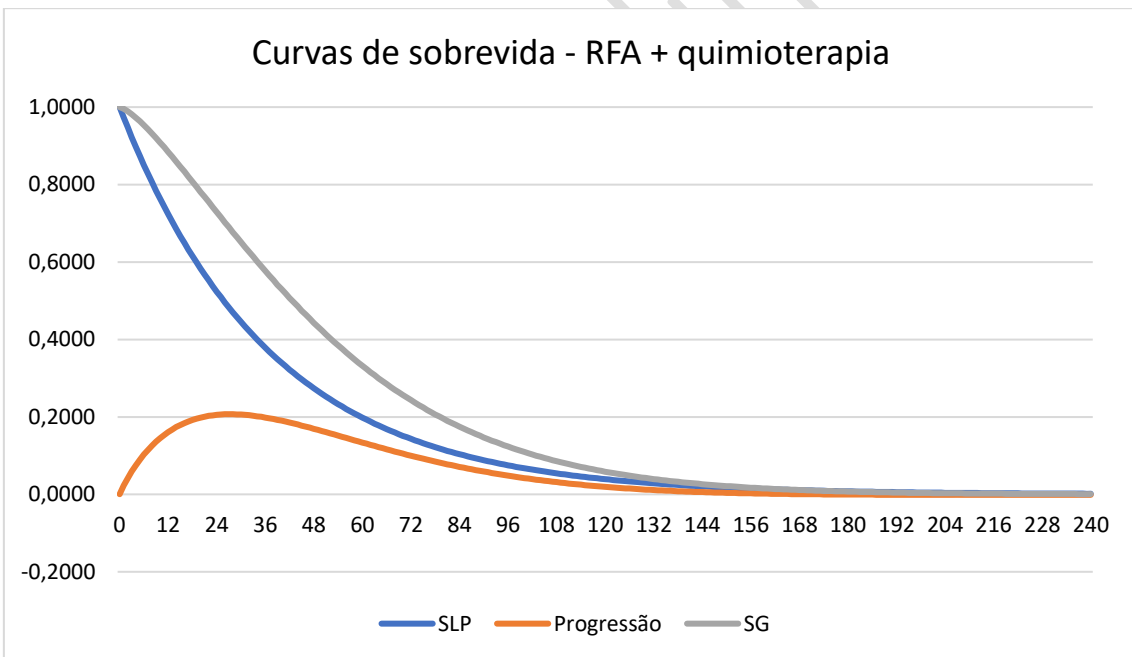
	exponential	weibull	lognormal	loglogistica		gamma generalizada
Sobrevida global – Quimioterapia isolada						
Intercepto	1,3596	1,395020	1,0941	1,1356	Mu	1,5090
Escala	1,0000	0,5856	0,7329	0,4326	Sigma	0,5100
-	-	-	-	-	Q	1,4560
AIC	233,6285	220,8097	226,5900	226,3536	AIC	222,1905
BIC	235,7061	224,9648	230,7450	230,5086	BIC	228,4231
Lambda	0,2568	0,0923	-	0,0724	-	-
Gamma	-	1,7077	-	2,3116	-	-
Sobrevida global – RFA + quimioterapia						
Intercepto	1,5467	1,537283	1,1900	1,1973	Mu	1,3150
Escala	1,0000	0,7340	0,8870	0,5325	Sigma	0,8510
-	-	-	-	-	Q	0,3460
AIC	200,8871	198,6630	198,1386	198,5014	AIC	199,9595
BIC	202,8573	202,0792	202,0792	202,4420	BIC	205,8705
Lambda	0,2130	0,1231	-	0,1056	-	-
Gamma	-	1,3624	-	1,8780	-	-
Sobrevida livre de progressão – quimioterapia isolada						
Intercepto	0,2970	0,232584	-0,1928	-0,1652	Mu	-0,0957
Escala	1,0000	1,1182	1,0448	0,5909	Sigma	1,1098
-	-	-	-	-	Q	0,2885
AIC	153,1014	154,3363	152,7381	153,6688	AIC	154,5940
BIC	155,1789	158,4914	156,8932	157,8239	BIC	160,8266
Lambda	0,7430	0,8122	-	1,3225	-	-
Gamma	-	0,8943	-	1,6924	-	-
Sobrevida livre de progressão – RFA + quimioterapia						
Intercepto	1,1275	1,063315	0,3783	0,3519	Mu	-0,6990
Escala	1,0000	1,5448	1,7486	1,0166	Sigma	0,3390
-	-	-	-	-	Q	-5,0300
AIC	198,6321	190,0557	183,9095	184,2200	AIC	182,0954
BIC	200,7592	194,3099	188,1637	188,4743	BIC	188,4768
Lambda	0,3238	0,5024	0,8055	0,7074	-	-
Gamma	-	0,6473	0,5719	0,9837	-	-

Fonte: elaboração própria. AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; RFA: radiofrequência.



Curvas de sobrevida para a quimioterapia sistêmica isolada.

Fonte: elaboração própria.



Curvas de sobrevida para a ablação por radiofrequência combinada à quimioterapia.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 8 - Custos utilizados no modelo

Custos utilizados no modelo.

Recurso	Valor utilizado ¹ (em R\$)	Fonte
Ablação por radiofrequência (04.16.04.018-7 – Tratamento de carcinoma hepático por radiofrequência)	1.042,43	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão): Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 1ª linha (03.04.02.001-0) Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 1ª linha (03.04.02.009-5)	2.224,00	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado pós-progressão): Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 2ª linha (03.04.02.002-8) Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 2ª linha (03.04.02.010-9)	2.224,00	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento (mensal): Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2) TC de pelve/bacia e abdomen inferior (02.06.03.003-7) Dosagem de Transaminase glutamico-oxalacetica (02.02.01.064-3) Dosagem de Transaminase glutamico-piruvica (02.02.01.065-1) Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1) Dosagem de desidrogenase láctica (02.02.01.036-8) Dosagem de gama-glutamil-transferase (02.02.01.046-5) Dosagem de 5-nucleotidase (02.02.01.009-0) Hemograma completo (02.02.02.038-0) Dosagem de cálcio (02.02.01.021-0) Dosagem de sódio (02.02.01.063-5) Dosagem de fosforo (02.02.01.043-0) Dosagem de amilase (02.02.01.018-0) Determinação de tempo e atividade da protrombina (2.02.02.014-2)	41,37	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento (a cada dois meses): TC de pelve/bacia e abdomen inferior (02.06.03.003-7)	138,63 ²	SIGTAP/Datasus
Monitoramento pós-tratamento: Consulta médica em atenção especializada - trimestral (03.01.01.007-2) TC de pelve/bacia e abdomen inferior – anual (02.06.03.003-7) Pesquisa de antígenos carcinoembrionários – trimestral (02.02.03.096-2)	17,39	SIGTAP/Datasus
Complicações relacionadas a RFA (somente primeiro mês): Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3) Falha respiratória: Gasometria (02.11.08.002-0) Falha cardíaca ou infarto: Dosagem de troponina (02.02.03.120-9) Tratamento de infarto agudo do miocárdio (03.03.06.019-0) Disfunção hepática:	65,60	SIGTAP/Datasus

<p>Dosagem de Transaminase glutâmico-oxalacética (02.02.01.064-3)</p> <p>Dosagem de Transaminase glutâmico-pirúvica (02.02.01.065-1)</p> <p>Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1)</p> <p>Dosagem de desidrogenase láctica (02.02.01.036-8)</p> <p>Dosagem de gama-glutamil-transferase (02.02.01.046-5)</p> <p>Dosagem de 5-nucleotidase (02.02.01.009-0)</p> <p>Falha renal: Hemodiálise contínua (03.05.01.004-2)</p>		
<p>Eventos adversos de grau 3-4, relacionados a quimioterapia: Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)</p> <p>Neutropenia (transusão de concentrado de hemácia) (03.06.02.006-8)</p>	<p>27,38 (quimioterapia isolada)</p> <p>40,15 (quimioterapia + RFA)³</p>	SIGTAP/Datasus
<p>Quimioterapia (FOLFOX-4)</p> <p>Leucovorina 200mg/m² (8 frascos de 50mg a cada 14 dias)</p> <p>Fluoruracila 12mg/kg (5 frascos de 50mg/mL com 10mL a cada 14 dias)</p> <p>Oxalapatina 85mg/m² (2 frasco-ampolas de 100mg a cada 14 dias)</p>	464,76	SIASG/BPS (menor preço)
<p>Bevacizumabe 5mg/kg a cada 14 dias</p> <p>22,0% de uso no grupo de quimioterapia isolada</p> <p>13,3% de uso no grupo de quimioterapia + RFA</p>	<p>1,340,80(unitário)</p> <p>2.359,81 (quimioterapia isolada)</p> <p>1.426,61 (quimioterapia + RFA)</p>	SIASG/BPS (menor preço)

Fonte: elaboração própria. ¹Para cada ciclo. ²Custo diluído em dois ciclos. ³Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos. RFA: radiofrequência.

APÊNDICE 9 – Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Taxa de desconto	0,05	0,03	0,06
Complicação pós-RFA	0,49	0,21	0,78
Óbito por complicação	0,02	0,00	0,04
EA grau 3-4 pós-quimioterapia	0,38	0,20	0,56
EA grau 3-4 pós-quimioterapia+RFA	0,55	0,28	0,82
Utilidade pré-progressão	0,719	0,641	0,76
Utilidade pós-progressão	0,662	0,529	0,76
Custo RFA	1.042,43	833,94	1250,92
Custo quimioterapia no grupo com RFA	2.234,00	1891,37	2.680,80
Custo quimioterapia no grupo com quimioterapia	2.234,00	1.787,20	2.824,57

Fonte: elaboração própria. Legenda: EA: eventos adversos; RFA: ablação por radiofrequência.

APÊNDICE 10 - Resultados complementares da avaliação econômica

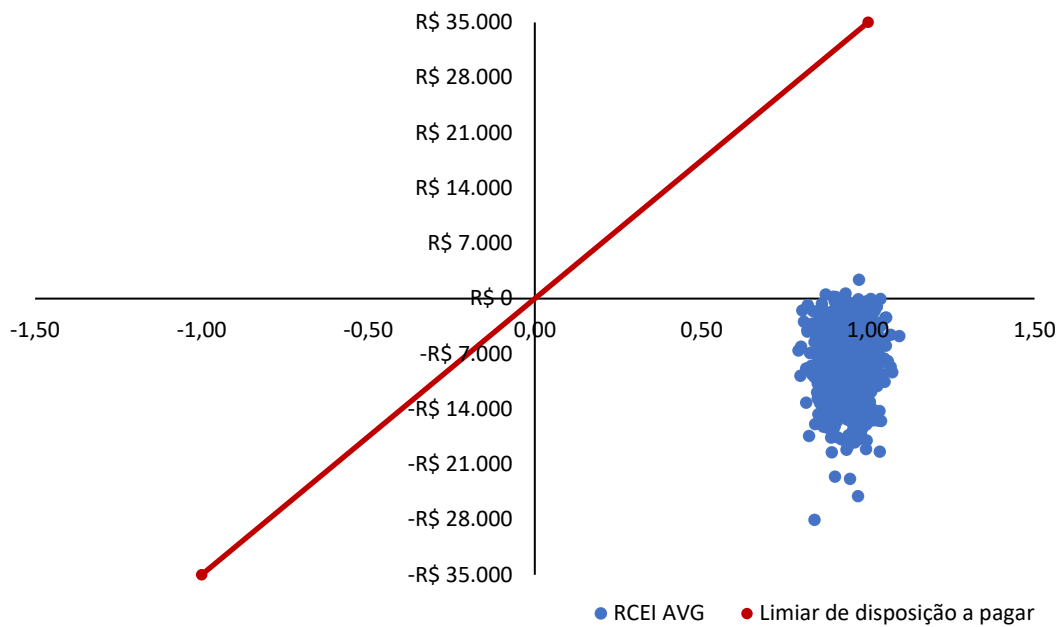
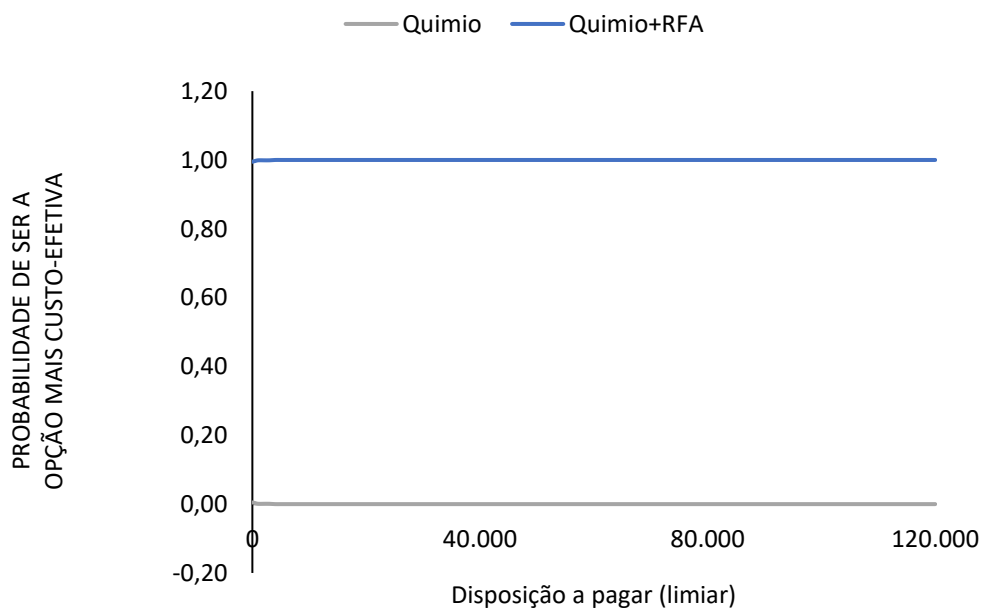
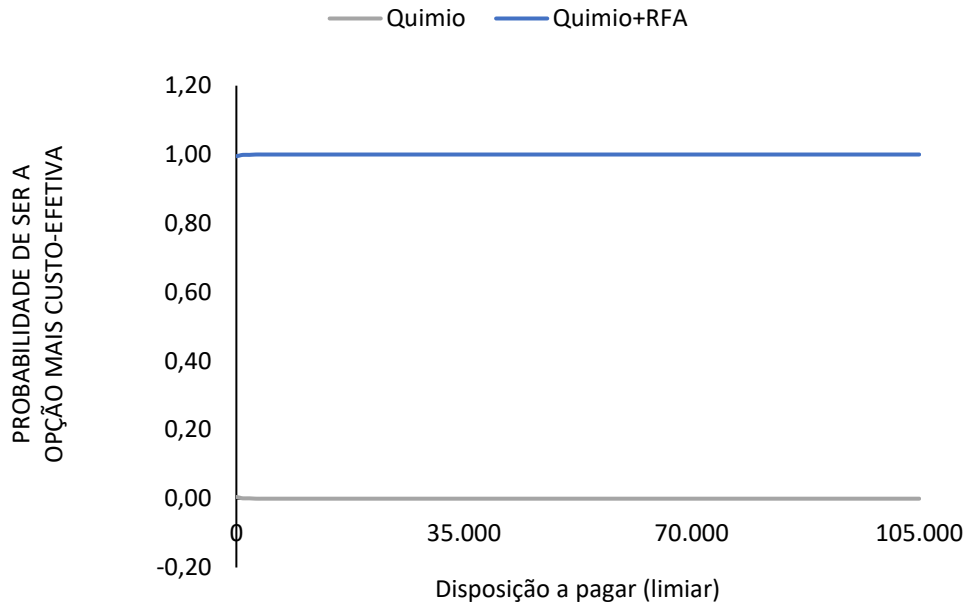


Gráfico de dispersão da PSA para o caso base (desfecho: anos de vida - AV).
Fonte: elaboração própria.



Curva de aceitabilidade para o caso base (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.



Curva de aceitabilidade para o caso base (desfecho: anos de vida – AV).

Fonte: elaboração própria.

Versão preliminar

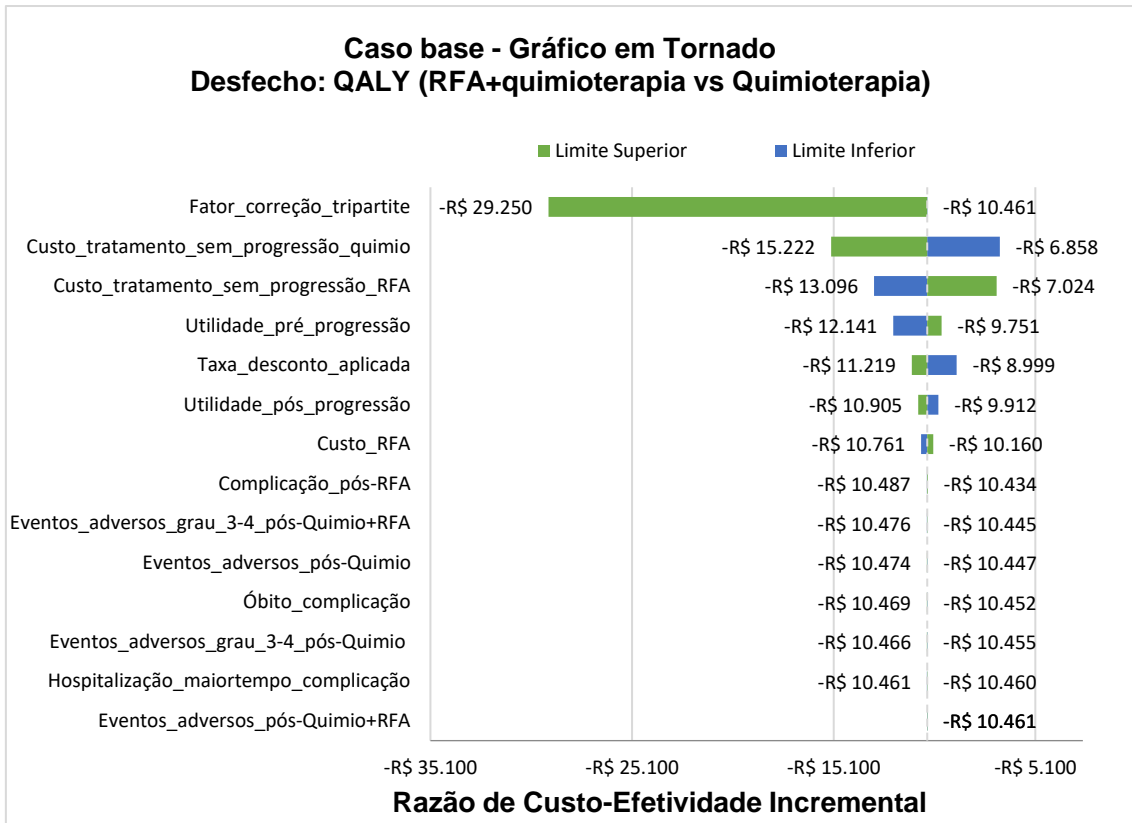


Diagrama de tornado para o caso base – Análise não paramétrica (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

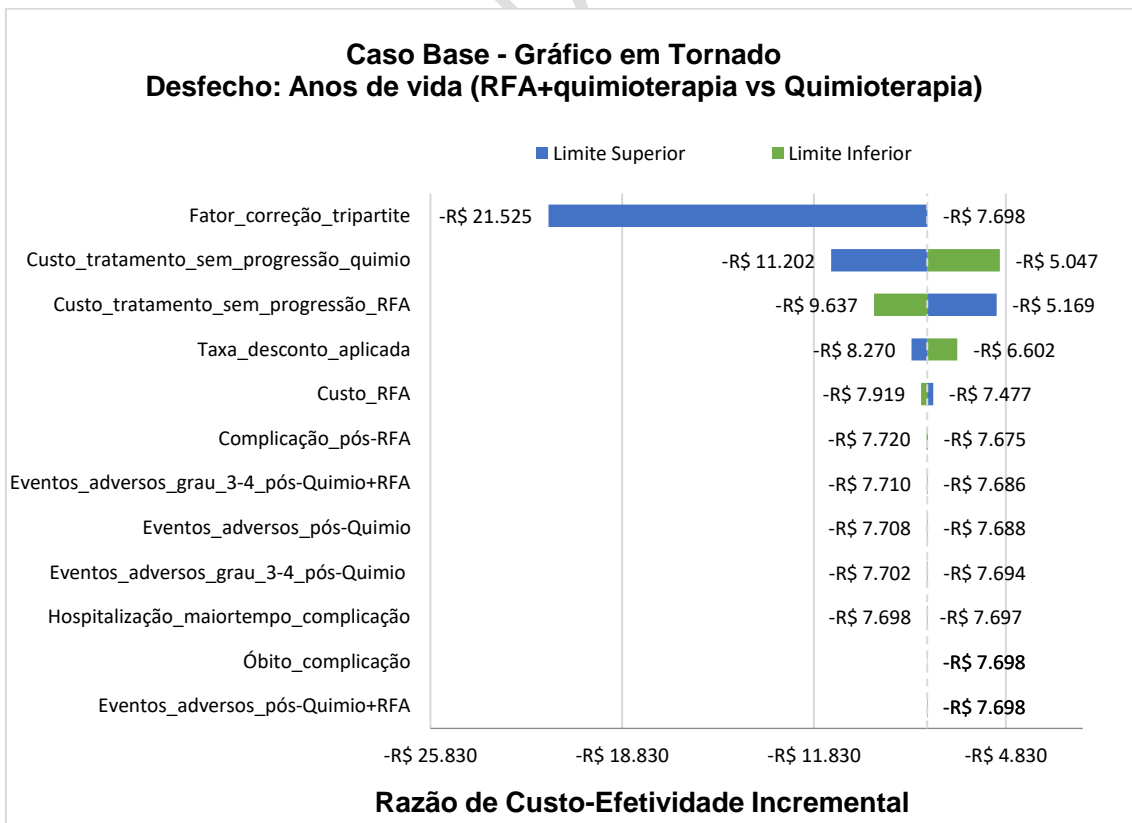


Diagrama de tornado para o caso base – Análise não paramétrica (desfecho: Anos de vida ganho).

Fonte: elaboração própria.

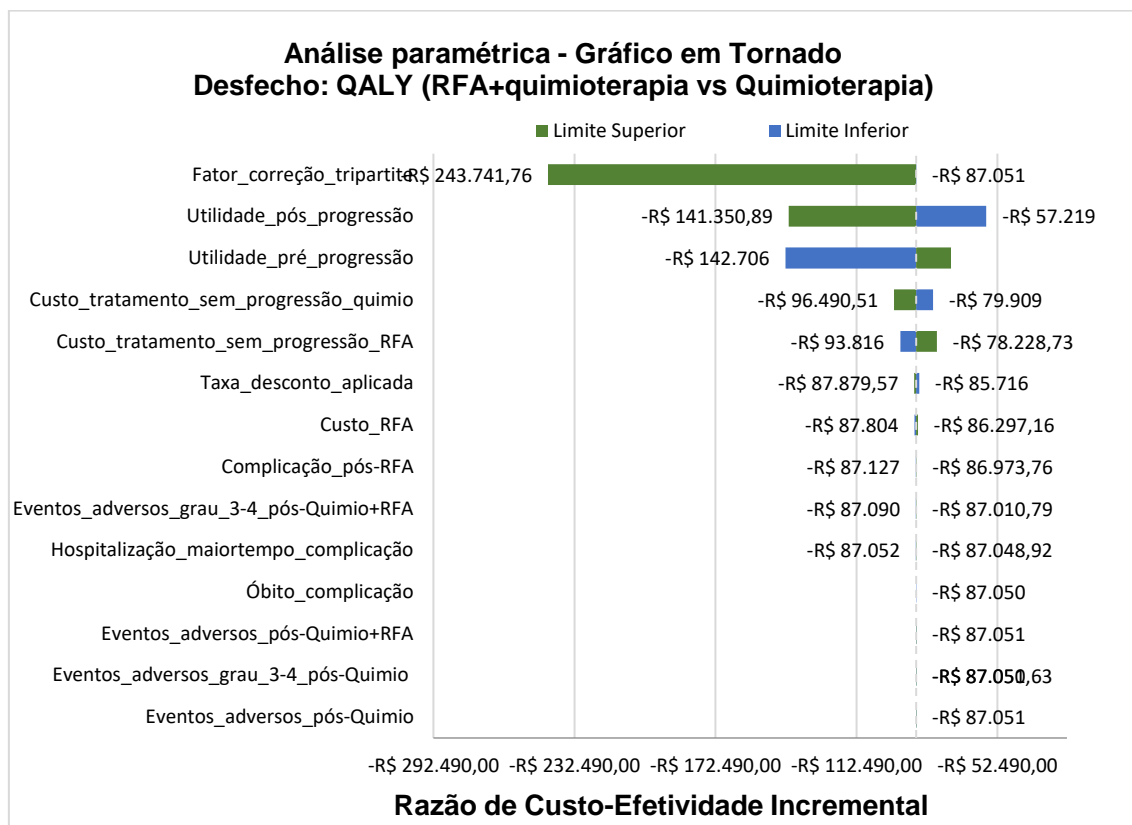


Diagrama de tornado para o cenário considerando análise paramétrica (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

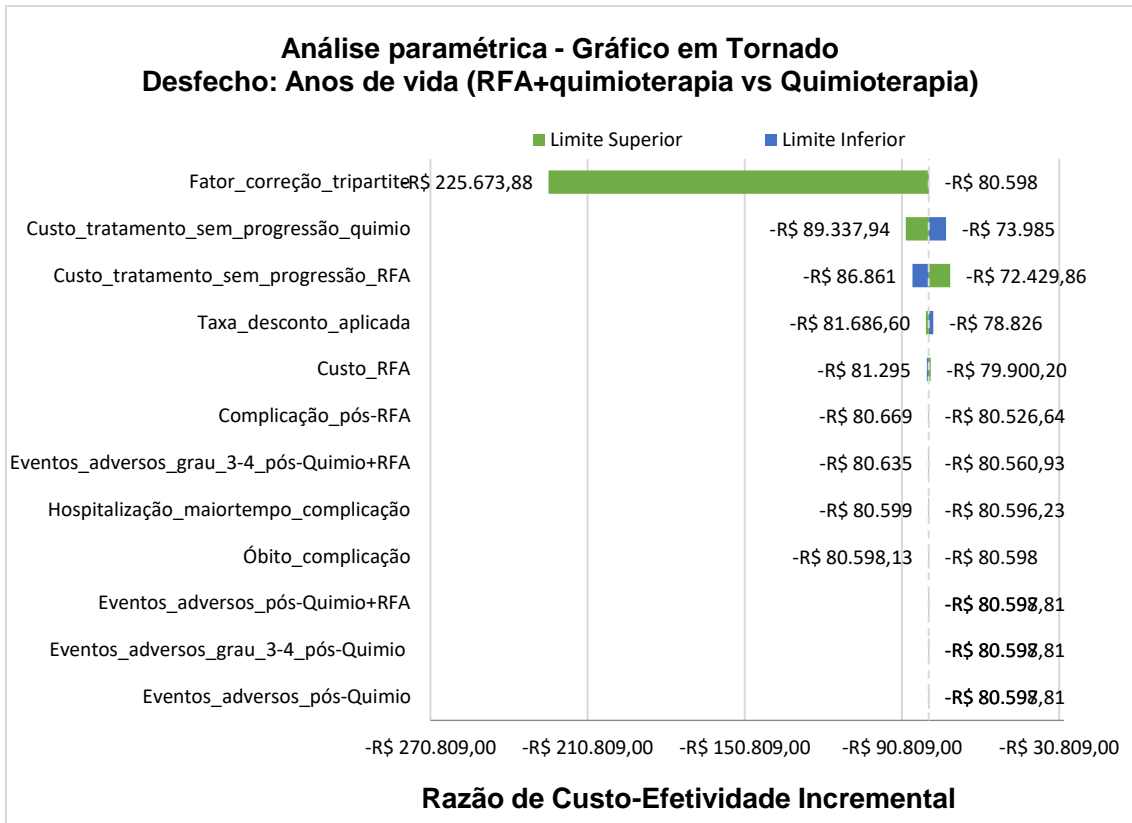
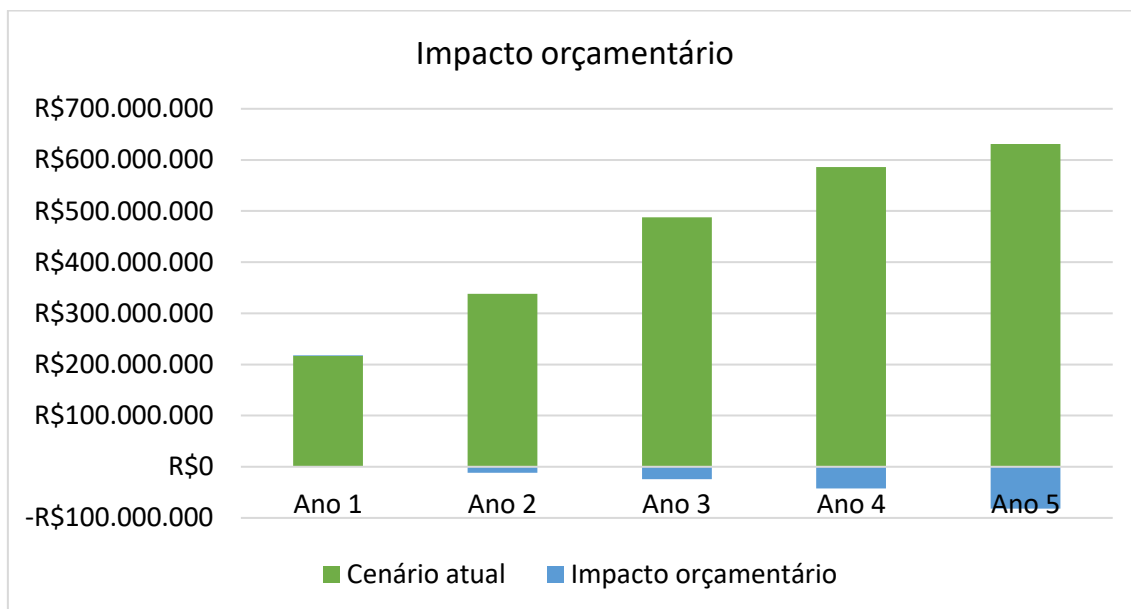


Diagrama de tornado para o cenário considerando análise paramétrica (desfecho: Anos de vida ganho).

Fonte: elaboração própria.

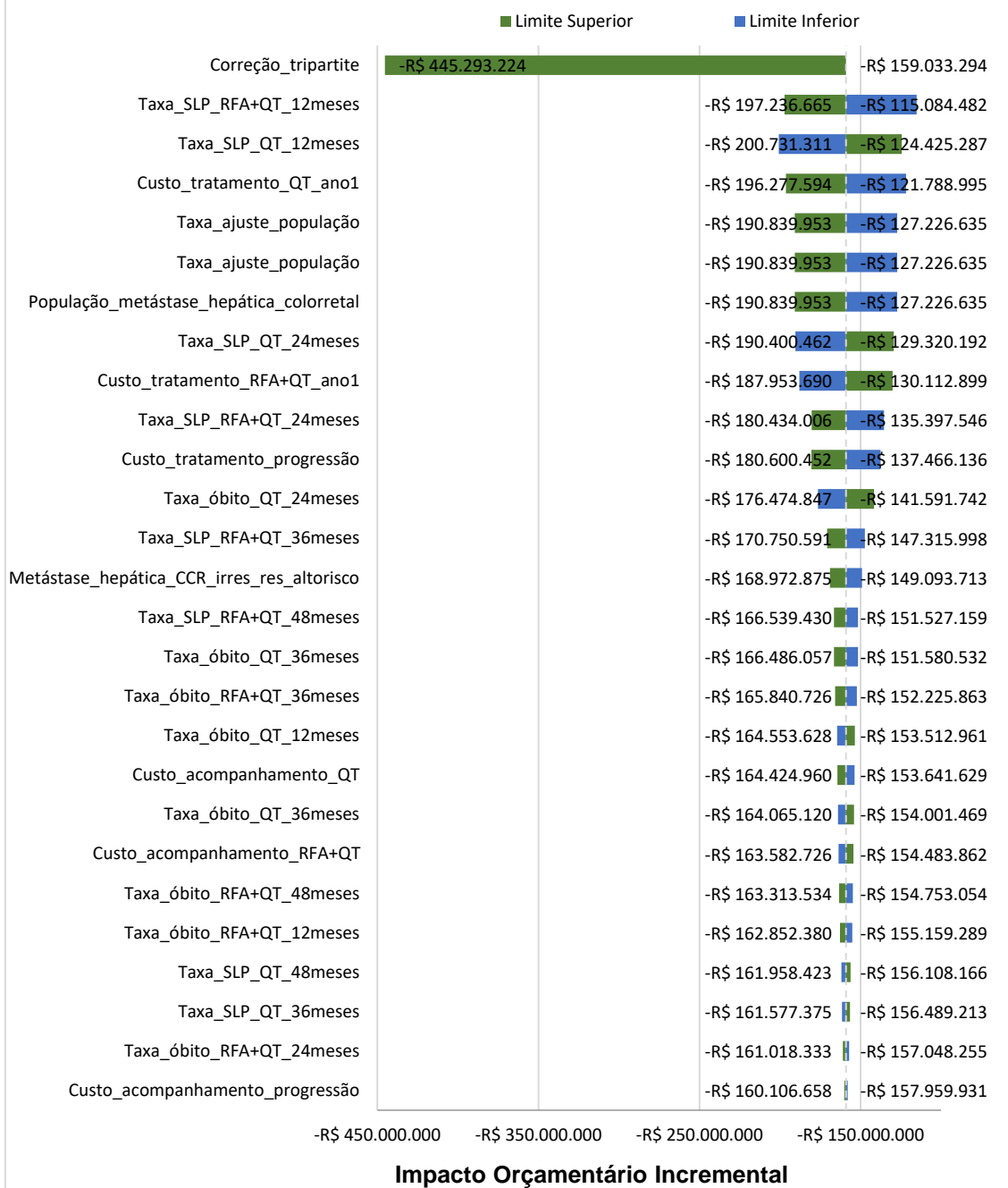
APÊNDICE 11 - Resultados complementares da análise de impacto orçamentário



Comparação entre cenário atual e impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.
Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado

Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos



Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria. Legenda: QT: quimioterapia; RFA: ablação por radiofrequência; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136