

A versão original deste *template* foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. Para sua elaboração, foram consideradas as edições mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Este *template* é um produto dinâmico, que deve estar alinhado aos métodos científicos atuais e às determinações vigentes que regem o processo de atualização do Rol da ANS. Para manter esta característica, a ANS encontra-se no direito de incorporar conteúdo e realizar ajustes relevantes ao longo do tempo. Desta forma, é possível que a versão em uso não seja totalmente consistente com a versão original, mas ainda assim mantenha o rigor metodológico, a sistematização do processo e a transparência do relato.

Para análise de demandas internas da ANS, este *template* foi adaptado para se alinhar às necessidades de conteúdo.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Teste de fluxo lateral para detecção de
lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para
rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em
pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS

São Paulo - SP

Agosto/2023

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. IDENTIFICAÇÃO | 13 |
| CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 14 |
| 2. RESUMO EXECUTIVO | 16 |
| 3. CONDIÇÃO CLÍNICA | 21 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 21 |
| 3.2. Tratamento recomendado | 22 |
| 4. TECNOLOGIA | 22 |
| 4.1. Descrição | 22 |
| 4.2. Ficha técnica | 22 |
| 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA | 24 |
| 5.1. Pergunta estruturada | 25 |
| 5.2. Critérios de elegibilidade | 26 |
| 5.3. Busca por evidências | 28 |
| 5.4. Seleção de estudos e extração de dados | 29 |
| 5.5. Resultados | 32 |
| 5.6 Discussão e conclusões | 45 |
| 5.7 Elementos pós-texto | 47 |
| 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 48 |
| 6.1 Métodos | 48 |
| 6.2 Resultados | 50 |
| 6.3 Discussão e conclusões | 51 |
| 7. Análise de impacto orçamentário | 52 |
| 7.1 Métodos | 52 |
| 7.2 Resultados | 56 |
| 7.3 Discussão e conclusões | 58 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 60 |
| 8.1 Avaliação por outras agências de ATS | 60 |
| 8.2 Considerações sobre a implementação | 61 |
| 8.3. Conclusões | 61 |
| 9. REFERÊNCIAS | 63 |
| 10. ANEXOS | 65 |

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

Figura 4. Risco de viés dos estudos incluídos, apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da tecnologia em saúde incorporada ao SUS e avaliada no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 4. Pergunta estruturada

Quadro 5. Critérios de elegibilidade de estudos (*transferido do Relatório de Recomendação da Conitec*).

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas realizadas pelos PARECERISTAS para atualização das evidências.

Quadro 7. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Quadro 8. Estudos em andamento (versão da Conitec e dos PARECERISTAS).

Quadro 9. Características dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 10. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 11. Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.

Quadro 12. Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 13. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 14. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 16. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 17. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 18. Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

Quadro 19. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 20. Principais resultados da avaliação econômica apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 21. Custo-efetividade incremental da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 22. Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec

Quadro 23. Principais parâmetros da AIO.

Quadro 24. Estimativa da população elegível.

Quadro 25. Progressão estimada de participação no mercado apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 26. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 27. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 28. Parâmetros de custo e fontes de dados utilizados na AIO.

Quadro 29. Impacto orçamentário total.

Quadro 30. Impacto orçamentário incremental.

Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões da AIO do Relatório de Recomendação da Conitec.

Quadro 32. Avaliação de outras agências de ATS.

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

Anexo 2. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

O presente documento representa uma proposta de incorporação ao Rol originada de demanda interna à ANS e é fruto da análise de tecnologia incorporada ao SUS via CONITEC em fevereiro de 2021.

É relevante mencionar que o rito de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente à época da incorporação da tecnologia ao SUS, RN nº 438/2018, previa a possibilidade de que tecnologias com recomendação positiva pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec seriam avaliadas pela ANS podendo compor o grupo de tecnologias que fariam parte do processo de atualização do Rol. Na ocasião, previa-se a abertura de novo ciclo de atualização do Rol, ainda em 2021, no qual as tecnologias incorporadas ao SUS via Conitec seriam avaliadas.

Ocorre que em julho de 2021, a ANS editou nova norma que regulamentava o processo de atualização, a RN nº 470/2021 que revogava a RN nº 439/2018, a qual também previa que tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec e incorporadas ao SUS, seriam avaliadas pela ANS como Propostas de Atualização do Rol, denominadas PAR Conitec, e seguiriam o fluxo de análise e decisão conforme estabelecido naquele normativo. Mantendo a previsão normativa, as tecnologias incorporadas ao SUS via Conitec passariam a compor o processo de atualização do Rol que seria iniciado após o início da vigência da RN nº 470/2021 em outubro de 2021.

Entretanto, a edição da Medida Provisória MP nº 1.067 de 02 de setembro de 2021 posteriormente convertida na Lei nº 14.307/2022, alterou o processo de atualização do Rol de forma que a ANS passou a incorporar, obrigatoriamente, as tecnologias avaliadas e recomendadas positivamente pela Conitec. Considerando o conjunto de alterações ao rito de atualização do Rol trazidos pela referida MP e Lei de Conversão, a ANS publicou a RN nº 555/2023 a fim de consolidar em um normativo todas as regras relacionadas ao processo de atualização do Rol. Com todas estas alterações, foi identificado um grupo de tecnologias incorporadas ao SUS por recomendação da Conitec no período compreendido entre 02/05/2019 a 02/09/2021, como no presente caso, que não foram submetidas a avaliação na última edição do Rol cíclico que culminou com a publicação da RN nº 465/2021 e tampouco são alcançadas pela previsão de obrigatoriedade de incorporação trazida pela MP nº 1.067/2021 convertida na Lei nº 14.307/2022. Tais tecnologias vem passando por um processo de análise e aquelas consideradas aptas à análise, vem sendo tratadas pela ANS e, oportunamente, apresentadas como propostas de atualização do Rol, em formato de demandas de origem interna à ANS, conforme previsão contida no

art. 38 da RN nº 555/2023 considerando a diretriz de alinhamento com as políticas nacionais de saúde contida no normativo.

Assim, o presente documento tem os seguintes objetivos:

- apresentar as evidências de acurácia da tecnologia constante no Relatório da Conitec, e atualizar tais evidências a partir da data de busca do Relatório da Conitec;
- apresentar, de modo sintetizado, a custo-efetividade e o impacto orçamentário da tecnologia, sob a perspectiva do SUS, conforme constante do Relatório da Conitec;
- realizar análise de impacto orçamentário da tecnologia, sob a perspectiva da saúde suplementar.

Quadro 1. Identificação da tecnologia em saúde incorporada ao SUS e avaliada no presente documento

| Nº de relatório Conitec | Data da publicação da PORTARIA | Link para acesso à PORTARIA | Link para acesso ao Relatório de recomendação da Conitec ⁵ |
|-------------------------|--------------------------------|---|--|
| 591 | 22 de fevereiro de 2021 | 20210222_portaria_02.pdf (www.gov.br) | Relatório nº 591 - teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS (www.gov.br) |

CONTEXTUALIZAÇÃO E CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde – SVS/MS submeteu a proposta de incorporação do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) no Sistema Único de Saúde (SUS). A proposta foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). O Relatório de Recomendação da Conitec nº 591 apresentou recomendação final favorável à incorporação no SUS conforme a Portaria nº 2, publicada no Diário Oficial da União nº 34, seção 1, página 93, em 19 de fevereiro de 2021 (20210222_portaria_02.pdf ([www.gov.br](#))). ⁵

Durante a consulta pública nº 65, realizada entre os dias 04/12/2020 e 23/12/2020, foram recebidas 18 contribuições, sendo todas favoráveis à recomendação preliminar. No entanto, dentre as contribuições técnico científicas, duas estavam em branco e dentre as outras cinco, nenhuma versou comentário ou anexou documento de teor técnico-científico para análise.

Após análise das contribuições da consulta pública, a Conitec deliberou por unanimidade recomendar a incorporação do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) no SUS: *“Decisão: incorporar o teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS, do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 02, publicada no Diário Oficial da União nº 34, seção 1, página 93, em 22 de fevereiro de 2021”* [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 09].

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

| TECNOLOGIA |
|--|
| Teste baseado na detecção do antígeno lipoarabinomanano micobacteriano (LAM) na urina (Teste Alere Determine™ TB LAM Ag) |
| INDICAÇÃO |
| Diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB. |
| INTRODUÇÃO (transferido do Relatório de Recomendação da Conitec) |
| A TB, doença infecciosa de evolução crônica causada pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> e transmitida por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro, de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea, é uma das condições de maior impacto na mortalidade de PVHIV (pessoas que vivem com HIV), e entre as causas relacionadas está o difícil diagnóstico devido às manifestações incomuns e formas paucibacilares da doença. Essas pessoas têm 28 vezes mais risco de desenvolver TB que a população em geral, e, muitas vezes, recebem o diagnóstico da infecção pelo HIV durante a investigação/confirmação da TB (1). O grau de imunocomprometimento dessas pessoas tem |

influência nos achados clínicos, ocasionando um atraso no diagnóstico da TB e no início do tratamento, levando a uma maior letalidade nessa população (2). Em 2019, dados preliminares mostram que 76,1% dos 73.864 casos novos de TB conheciam seu status para a infecção pelo HIV, sendo que 8,4% dos casos novos de TB foram positivos para HIV (3). Além disso, a TB é a principal causa de óbitos na PVHIV por infecção definida. Só em 2018 cerca de 19,1% dos casos de coinfeção evoluíram para óbito, o que equivale a 208% a mais de óbitos quando comparado às pessoas com TB sem coinfeção. Esses dados evidenciam problemas relacionados ao acesso ao diagnóstico precoce da TB nessa população, uma vez que para o atingimento de desfechos favoráveis, torna-se essencial a implementação de estratégias que visem o diagnóstico precoce e, consequentemente, o tratamento oportuno das pessoas acometidas pela TB (4,5). Devido ao risco aumentado de contaminação por TB, em toda visita da PVHIV aos serviços de saúde, deve ser questionada a presença de tosse e de febre, sudorese noturna ou emagrecimento, os quais associados ou não à tosse, também podem indicar tuberculose (6). O método diagnóstico é clínico, bacteriológico, por imagem e histopatológico, e deve ser ofertado a toda pessoa com suspeita de TB. Caso o resultado da testagem para HIV seja positivo, a pessoa deve ser encaminhada para os serviços que atendem PVHIV, e que sejam mais próximos de sua residência para dar continuidade ao tratamento da tuberculose e iniciar o tratamento da infecção pelo HIV (6).

Levando em consideração a alta morbimortalidade de PVHIV com TB, a disponibilidade limitada de testes e as dificuldades relacionadas à coleta de amostras de escarros, os testes baseados na detecção do LAM na urina foram desenvolvidos como possíveis testes de ponto de atendimento para TB.

O teste é realizado manualmente aplicando 60 microlitros (μL) de urina na tira de teste Determine™ TB LAM Ag e incubando em temperatura ambiente por 25 minutos (Figura 1). A tira é então inspecionada a olho nu. A intensidade de qualquer banda visível na tira de teste é classificada comparando-a com as intensidades das bandas em um cartão de referência fornecido pelo fabricante. Antes de janeiro de 2014, este cartão de referência incluía cinco bandas (grau 1 representando uma faixa de intensidade muito baixa até grau 5 representando uma faixa de intensidade alta/escura). Após janeiro de 2014, o fabricante revisou as bandas de referência para conter apenas 4 graus, de modo que a intensidade da banda para o grau 1 correspondesse à intensidade da banda do cartão de referência anterior para o grau 2.

Segundo recomendações da OMS, o equilíbrio entre diagnósticos falsos e verdadeiros é importante e o LF-LAM não deve ser considerado como teste único para a detecção de TB (...) O teste não deve substituir nenhuma tecnologia atual em uso no SUS, sendo mais uma ferramenta para o diagnóstico

de TB na PVHIV com imunodeficiência, quando o diagnóstico ainda é bem limitado, otimizando o diagnóstico da TB e impactando na redução do óbito na população coinfectada.

PERGUNTA ESTRUTURADA (transferido do Relatório de Recomendação da Conitec)

Os seguintes componentes dos acrônimos PICO/PIRD foram apresentados pelo demandante e considerado pela Conitec:

P (população): Pacientes HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB.

I (intervenção/teste índice): Teste de lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LF – LAM).

C/R (comparador/teste de referência): Não especificado, todos os comparadores disponíveis.

O (desfechos/outcomes):

-Acurácia:

Precisão do diagnóstico, refletida nos resultados verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo.

-Eficácia/segurança:

Tempo para o início do tratamento; mortalidade.

Tipo de estudo: Revisão sistemática, ensaio clínico randomizados e estudos observacionais.

ACURÁCIA/EFICÁCIA/SEGURANÇA (transferido do Relatório da Conitec)

Foram recuperadas 310 publicações nas plataformas de busca. Após excluir 63 duplicatas, permaneceram 266 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, aplicando os critérios de elegibilidade, permaneceram 45 publicações para leitura completa (fase 3) (...) ao final da seleção, 16 estudos foram incluídos, sendo 5 estudos do tipo transversais e 11 coortes prospectivas. A análise levando em consideração o grau 1 do teste, 11 (onze) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 5.644 participantes PVHIV, sendo 1.572 (30,1%) com TB confirmada por testes microbiológicos. A sensibilidade estimada entre os estudos na meta-análise foi de 43,6% (IC95%; 33,2 - 54,6) e a especificidade de 88,2% (IC95%; 81,7 - 92,6). Na análise levando em consideração o grau 2 do teste, 9 (nove) estudos foram incluídos na meta-análise envolvendo 3.771 participantes PVHIV, 1.942 (35,0%) com TB. A sensibilidade estimada na meta-análise foi de 41,9% (IC95%; 32 - 52,4) e a especificidade de 92% (IC95%; 85,4 - 95,8). Seis estudos foram incluídos na análise envolvendo 1.099 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100 células/mm³ (grau 1), das quais 409 (37,2%) foram positivas para TB (...) A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 55,4% (IC95%; 33,1 - 75,7) e a especificidade combinada foi de 87% (IC95%; 77,7 - 92,7). Cinco estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.076 PVHIV cujas contagens de CD4 eram menores ou iguais a 100 células/mm³ (grau 2), das quais 467 (43,4%) foram positivas para

TB (...) A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 45,6% (IC95%; 35,5 - 56,0) e a especificidade combinada foi de 90,7% (IC95%; 86,0 - 94,0). Seis estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.336 PVHIV cujas contagens de CD4 eram superiores a 100 células/mm³ (grau 1), das quais 373 (28%) foram positivas para TB. A sensibilidade combinada entre os estudos foi de 28,0% (IC95%; 18,3 - 40,0) e a especificidade combinada foi de 89,6% (IC95%; 72,7 - 96,5). Quatro estudos foram incluídos na análise, envolvendo 1.301 PVHIV cujas contagens de CD4 maiores que 100 células/mm³ (grau 2), das quais 315 (24,2%) foram positivas para TB. Para estudos individuais, as estimativas de sensibilidade variaram de 12% a 33% e as estimativas de especificidade, de 94% a 99%. Os membros do plenário presentes na 94ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de fevereiro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV) [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 9].

Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 01/01/2021 a 17/08/2023), foi identificada uma revisão sistemática que avaliou desfechos diferentes dos descritos no Relatório de Recomendação da Conitec, sendo estes mortalidade e tempo para início do tratamento. O estudo mostrou que, em ambiente hospitalar, o uso de LF-LAM como parte de uma estratégia de teste de diagnóstico de TB provavelmente reduz mortalidade e provavelmente resulta em ligeira redução do tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Em ambiente ambulatorial, o uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico de tuberculose pode reduzir as mortes e pode resultar início mais rápido do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA (transferido do Relatório da Conitec)

A análise de custo-efetividade modelada para avaliar a razão de custo-efetividade do teste LF-LAM comparado as alternativas diagnósticas já disponíveis observou que o ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB versus o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92, respectivamente.

[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 8 e 9].

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

| <i>Relatório de Recomendação da Conitec</i> <i>(perspectiva do SUS)</i> | <i>PARECERISTAS</i> <i>(perspectiva da saúde suplementar)</i> |
|--|--|
|--|--|

| <p>O impacto orçamentário incremental apresentou média anual de 14.828,8 pacientes pelo método de demanda aferida. O impacto orçamentário incremental no horizonte temporal de 5 anos foi de R\$ 1.406.503,13 (média anual R\$ 281.300,63). Este cenário considerou a difusão da tecnologia em 100% dos casos elegíveis desde o primeiro ano do horizonte temporal (<i>market share</i> de 100-100%).</p> | <p>A AIO foi realizada utilizando a planilha padrão da ANS.</p> <p>A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população no horizonte de 5 anos foi de 3.707,2 pacientes (método de demanda aferida).</p> <p>Na análise conduzida pelos PARECERISTAS sob a perspectiva da saúde suplementar, o impacto orçamentário incremental no horizonte temporal de 5 anos foi de R\$ 196.822,07 (média anual R\$ 39.364,41) para o cenário de estimativa populacional por demanda aferida. Este cenário considerou a incorporação progressiva do LF-LAM (<i>market share</i> de 50-90%).</p> |
|--|--|
| EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL | |
| <i>Relatório de Recomendação da Conitec</i> | <i>PARECERISTAS</i> |
| <p>A Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselha que o LAM só deve ser usado em PVHIV com sintomas sugestivos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar, com CD4 < 100 células / mm³ ou naqueles gravemente doentes se a contagem de células CD4 não estiver disponível.</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 20].</p> | <p>O CADTH possui 2 documentos sobre “<i>lipoarabinomannan</i>”, contudo nenhum apresenta uma recomendação direta. Não foram encontrados dados sobre a incorporação desta tecnologia nas agências NICE (Reino Unido), SMC (Escócia) e PBS (Austrália).</p> |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS (Conitec) | |
| <p>Os membros do plenário presentes na 94ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de fevereiro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomannano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV). Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 586/2021 [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 9].</p> <p>Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 01/01/2021 a 17/08/2023), foi identificada uma revisão sistemática que avaliou desfechos diferentes dos descritos no Relatório</p> | |

de Recomendação da Conitec, sendo estes mortalidade e tempo para início do tratamento. O estudo mostrou que, em ambiente hospitalar, o uso de LF-LAM como parte de uma estratégia de teste de diagnóstico de TB provavelmente reduz mortalidade e provavelmente resulta em ligeira redução do tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Em ambiente ambulatorial, o uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico de tuberculose pode reduzir as mortes e pode resultar em redução do tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV.

Na análise conduzida pelos PARECERISTAS sob a perspectiva da saúde suplementar, o impacto orçamentário incremental no horizonte temporal de 5 anos foi de R\$ 196.822,07 (média anual R\$ 39.364,41) para o cenário de estimativa populacional por demanda aferida. Este cenário considerou a incorporação progressiva do LF-LAM (market share de 50-90%).

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A TB, doença infecciosa de evolução crônica causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e transmitida por meio de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de indivíduos com tuberculose pulmonar ou laringea, é uma das condições de maior impacto na mortalidade de PVHIV e entre as causas relacionadas está o difícil diagnóstico devido às manifestações incomuns e formas paucibacilares da doença. Essas pessoas têm 28 vezes mais risco de desenvolver TB que a população em geral, e, muitas vezes, recebem o diagnóstico da infecção pelo HIV durante a investigação/confirmação da TB (1). O grau de imunocomprometimento dessas pessoas influencia nos achados clínicos, ocasionando um atraso no diagnóstico da TB e no início do tratamento, levando a uma maior letalidade nessa população (2). Dados preliminares mostram que, em 2019, 76,1% dos 73.864 casos novos de TB conheciam seu status para a infecção pelo HIV, sendo que 8,4% dos casos novos de TB foram positivos para HIV (3). Além disso, a TB é a principal causa de óbitos na PVHIV por infecção definida. Apenas em 2018 cerca de 19,1% dos casos de coinfeção evoluíram para óbito, o que equivale a 208% a mais de óbitos quando comparado às pessoas com TB sem coinfeção. Esses dados evidenciam problemas relacionados ao acesso ao diagnóstico precoce da TB nessa população, uma vez que, para o atingimento de desfechos favoráveis, torna-se essencial a implementação de estratégias que visem o diagnóstico precoce e, consequentemente, o tratamento oportuno das pessoas acometidas pela TB (4,5).

Devido ao risco aumentado de contaminação por TB, em toda visita da PVHIV aos serviços de saúde, deve ser questionada a presença de tosse e de febre, sudorese noturna ou emagrecimento, os quais associados ou não à tosse, também podem indicar tuberculose (6). O método diagnóstico é clínico, bacteriológico, por imagem e histopatológico, e deve ser ofertado a toda pessoa com suspeita de TB. Caso o resultado da testagem para HIV seja positivo, a pessoa deve ser encaminhada para os serviços que atendem PVHIV, e que sejam mais próximos de sua residência, para dar continuidade ao tratamento da tuberculose e iniciar o tratamento da infecção pelo HIV (6). Levando em consideração a alta morbimortalidade de PVHIV com TB, a disponibilidade limitada de testes e as dificuldades relacionadas à coleta de amostras de escarros, os testes baseados na detecção do LAM na urina foram desenvolvidos como possíveis testes de ponto de atendimento para TB [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 10].

3.2. Critério de diagnóstico recomendado

Não disponível no Relatório de Recomendação da Conitec.

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Testes baseados na detecção do antígeno lipoarabinomanano micobacteriano (LAM) na urina foram desenvolvidos como possíveis testes rápidos para TB. O teste baseado em urina tem vantagens sobre o teste à base de escarro porque a urina é fácil de coletar e armazenar, diminuindo os riscos de infecção associado à coleta de escarro. Um antígeno LAM é um lipopolissacarídeo presente nas paredes celulares de micobactérias, que é liberado a partir de células bacterianas metabolicamente ativas ou degeneradas. O LAM parece estar presente predominantemente em pessoas com TB ativa e demonstrou baixa reatividade cruzada com infecções por micobactérias não tuberculosas (7). O LAM é um alvo diagnóstico atraente, pois o processamento da urina requer medidas limitadas de controle de infecção, a presença de LAM na urina está indiretamente relacionada à resposta imune e o seu processo de detecção é passível de plataformas point of care (POC) baratas, também chamadas de testes laboratoriais remotos. Devido à sensibilidade abaixo do ideal, os ensaios LAM urinários atuais são considerados inadequados como testes gerais de triagem para TB. Contudo, diferentemente dos métodos tradicionais de diagnóstico da TB, os LAM demonstram uma sensibilidade aprimorada para

coinfecção por HIV-TB, que aumenta ainda mais com contagens mais baixas de CD4+. [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 10 a 12].

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

| | Item | Descrição |
|---|-----------------------------|--|
| 1 | Tipo | Teste diagnóstico |
| 2 | Princípio ativo | Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano (LAM) em urina |
| 3 | Nome comercial | Alere Determine TB LAM Ag (10 cartões x 10 testes: 100 testes) |
| 4 | Fabricantes | Abbott Diagnostics |
| 5 | Detentor do registro | Abbott Diagnostics |
| 6 | Apresentação | 10 cartões x 10 testes (100 testes) 2 cartões x 10 testes (20 testes) 5 cartões x 5 testes (25 testes) |
| 7 | Indicação | Determine™ TB LAM Ag é um imunoensaio qualitativo in vitro, de leitura visual, para a detecção do antígeno lipoarabinomanano (LAM) de Micobactérias na urina humana para ajuda ao diagnóstico de infecção ativa por micobactérias em indivíduos positivos para o VIH com sintomas clínicos de tuberculose. |
| 8 | Indicação proposta | Diagnóstico de TB ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS. |
| 9 | Descrição do método | Determine TB LAM Ag é um teste imunocromatográfico para a detecção do antígeno lipoarabinomanano (LAM) de micobactérias na urina humana. Determine TB LAM Ag utiliza anticorpos altamente purificados específicos para o principal antígeno polissacarídeo do gênero Mycobacterium: o lipoarabinomanano (LAM). Estes anticorpos são utilizados para a captura e detecção de marcadores. Os anticorpos de captura estão adsorvidos na membrana de nitrocelulose da tira de teste. O anticorpo de detecção é marcado por conjugação a partículas de ouro coloidal. Depois de uma |

| | | |
|----|--------------------------------|--|
| | | <p>amostra de urina ser adicionada à tira de teste, os anticorpos conjugados com ouro coloidal ligam-se ao antígeno LAM e são libertados pela amostra a partir da tira conjugada. Este imunocomplexo é subsequentemente capturado pelos anticorpos anti-LAM imobilizados na membrana de nitrocelulose, que se tornam visíveis devido à presença da marcação por ouro coloidal. Um resultado positivo (uma linha púrpura/cinzenta visível) indica que o antígeno LAM das micobactérias se encontra presente na amostra, no limiar de detecção do teste ou acima deste, enquanto um resultado negativo (sem linha púrpura/cinzenta visível) indica que aquele não se encontra presente ou está abaixo do limiar de detecção. Para assegurar a validade da análise, está incorporada no dispositivo de análise uma barra de controle a ser utilizada de acordo com os procedimentos.</p> |
| 10 | Patente | Não identificada. |
| 11 | Requisitos obrigatórios | <p>Determine TB LAM Ag foi concebido para detectar o antígeno LAM das micobactérias na urina humana. Não devem ser utilizadas outras amostras (por exemplo, expectoração, soro, plasma, líquido cefalorraquidiano ou outros fluidos corporais) ou amostras agrupadas de urina.</p> |
| 12 | Contraindicações | Não se aplica. |
| 13 | Precauções | <p>Qualquer amostra clínica de qualquer doente deve ser considerada como material potencialmente infeccioso e terá de ser manuseada de acordo com as normas institucionais de manuseamento desses materiais. Devem ser utilizadas práticas de biossegurança adequadas ao manusear as amostras e reagentes. Estas precauções incluem, mas não se limitam, a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar luvas. • Não pipetar com a boca. • Não comer, beber, fumar, utilizar cosméticos ou manusear lentes de contacto em áreas onde estes materiais são manuseados. • Limpar e desinfetar todos os derrames de amostras e reagentes utilizando um desinfetante apropriado, tal como hipoclorito de sódio a 0,5%, ou outro desinfetante apropriado. • Descontaminar e eliminar todas as amostras e outros materiais potencialmente contaminados em conformidade com os regulamentos locais. |

| | | |
|----|-------------------------|----------------|
| 14 | Eventos adversos | Não se aplica. |
|----|-------------------------|----------------|

| Comentários gerais sobre a ficha técnica |
|---|
| <p>O Relatório de Recomendação da Conitec não disponibiliza todos os dados contemplados na ficha técnica acima. Sendo assim, os dados foram extraídos do documento fornecido pelo fabricante</p> <p>(Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br))</p> |

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA, SEGURANÇA E ACURÁCIA

O Relatório de Recomendação da Conitec incluiu o seguinte tipo de síntese de evidências apresentada pelo proponente:

- () Revisão sistemática.
- (x) Parecer técnico-científico (PTC).
- () Outros.

A avaliação da acurácia constante no Relatório de Recomendação da Conitec será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme orientação da ANS.

Uma busca atualizada por novos estudos disponíveis após a data de busca do Relatório da Conitec foi desenvolvida e realizada pelos PARECERISTAS, com o objetivo de identificar estudos adicionais. Para tal, foram consideradas as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)².

| Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese |
|--|
| Nenhum comentário adicional. |

5.1. Pergunta estruturada

| |
|--|
| <p>1. O teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM) é acurado para o diagnóstico de TB ativa em adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?</p> |
|--|

2. O teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF – LAM) é eficaz em reduzir o tempo para o início do tratamento e prevenir mortalidade em pacientes adultos HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

Quadro 4. Pergunta estruturada (acrônimos PICO/ PIRD):

| Componente | Definição (transferido do Relatório da Conitec) |
|--|---|
| População | Pacientes HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB |
| Teste índice/ intervenção | Teste de lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LF – LAM) |
| Teste referência / comparador | Não especificado, todos os comparadores disponíveis |
| Desfechos (outcomes) | -Acurácia: Precisão do diagnóstico, refletida nos resultados verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo -Eficácia/segurança: Tempo para o início do tratamento e mortalidade. |
| Tipo de estudo | Revisão sistemática, Ensaio clínico randomizados e estudos observacionais |

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base nos componentes do acrônimo PIRD apresentados no item 5.1, o Relatório de Recomendação da Conitec considerou os critérios de elegibilidade adotados pelo proponente e descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade de estudos (transferido do Relatório de Recomendação da Conitec)

| Critérios | Conitec |
|------------------------|---|
| Inclusão (PIRD) | <p>Os critérios de inclusão priorizaram estudos primários (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e transversais) que avaliaram desfechos relacionados ao rendimento diagnóstico do teste diagnóstico TB - LAM para TB ativa em pessoas vivendo com HIV e compararam com outros métodos diagnósticos (exemplos: microscopia de escarro ou escarro Xpert® MTB / RIF). Incluiu-se apenas estudos que avaliaram e demonstraram dados de valor verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN), com base em alguns critérios estabelecidos abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inclusão no estudo de participantes de qualquer idade que vivem com HIV positivo e no momento do recrutamento apresentavam sintomas compatíveis com TB e que não haviam sido previamente avaliados para TB. Os sintomas de TB incluem tosse, febre, perda de peso e suores noturnos. 2. Intervenção avaliado no estudo o teste Alere Determine TM TB LAM Ag (LF - LAM, Alere Inc., Waltham, MA, EUA). Avaliou-se o teste em dois cortes diferentes de valores de positividade (nota 1 e nota 2) com base no cartão de referência do fabricante original. O grau 2 (correspondente ao grau 1 no novo cartão de referência do fabricante) é o limite atualmente recomendado para positividade. 3. Foram incluídos estudos para diagnosticar TB usando pelo menos um dos dois padrões de referência a seguir: <ul style="list-style-type: none"> ● Padrão de referência microbiológica: definimos "TB" como uma cultura positiva de M. tuberculosis ou teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) positivo; definimos "sem TB" como uma cultura negativa de M. tuberculosis e NAAT (se realizado) negativo. ● Padrão de referência composto que incluiu a cultura de M. tuberculosis juntamente com pelo menos um dos seguintes componentes: NAAT, esfregaço ou achados clínicos: definimos 'TB' como (1) uma cultura positiva ou (2) um NAAT positivo ou (3) um esfregaço positivo ou (4) uma decisão clínica para iniciar o tratamento da TB e, após pelo menos um mês de seguimento, o participante foi diagnosticado com TB. Definimos 'sem TB' |

| | |
|-------------------------|--|
| | <p>como uma cultura negativa e NAAT (se realizado), sem tratamento para TB e resolução de sinais e sintomas no seguimento.</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 31].</p> |
| Exclusão | <p>Foram excluídos estudos de comparação indireta ajustada por correspondência (Matching-Adjusted Indirect Comparisons), revisões narrativas, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (brief report), relatórios, estudos em animais ou em in vitro, teses e dissertações.</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 29].</p> |
| Outros critérios | <p>Com base na pergunta PICO estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos MeSH para cada plataforma de busca especificamente (Quadro 1), sem limites de idioma ou temporais.</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 29].</p> |

5.3. Busca por evidências

Neste documento, o corpo de evidências foi atualizado considerando a data de publicação do Relatório de Recomendação da Conitec. As estratégias de buscas desenvolvidas e utilizadas pelos PARECERISTAS em cada base de dados estão apresentadas no Quadro 6.

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas realizadas pelos PARECERISTAS para atualização das evidências

| Base de dados | Estratégia | Resultados (01/01/2021 a 17/08/2023) |
|-------------------------------|---|--|
| MEDLINE via Pubmed | <p>#1 "Tuberculosis"[Mesh] OR Tuberculoses OR (Kochs Disease) OR (Koch's Disease) OR (Koch Disease) OR (Mycobacterium tuberculosis Infection) OR (Infection, Mycobacterium tuberculosis) OR (Infections, Mycobacterium tuberculosis) OR (Mycobacterium tuberculosis Infections)</p> <p>#2 "lipoarabinomannan" [Supplementary Concept] OR "lipoarabinomannan" OR LAM OR "lipoarabinomannan-B" OR "LAM-B" OR "urine lateral flow lipoarabinomannan assay"</p> <p>#3 #1 AND #2 (Filters applied: from 2021/1/1 - 2023/17/08)</p> | 268 referências |

| | | |
|----------------------------|---|----------------|
| Biblioteca Cochrane | <p>#1 MeSH descriptor: [Tuberculosis] explode all trees</p> <p>#2 (Koch's Disease) OR (Tuberculoses) OR (Mycobacterium tuberculosis Infections) OR (Koch Disease) OR (Mycobacterium tuberculosis Infection) OR (Kochs Disease) OR (Infections, Mycobacterium tuberculosis) OR (Infection, Mycobacterium tuberculosis)</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Mycobacterium tuberculosis] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 (lipoarabinomannan) OR (LAM) OR (lipoarabinomannan-B) OR (LAM-B) OR (urine lateral flow lipoarabinomannan assay)</p> <p>#6 #4 AND #5 with Cochrane Library publication date Between Jan 2021 and Aug 2023</p> | 21 referências |
| EMBASE via Elsevier | <p>#1 'active tb'/exp OR 'active tb' OR 'active tuberculosis'/exp OR 'active tuberculosis' OR 'case of tb'/exp OR 'case of tb' OR 'cases of tb'/exp OR 'cases of tb' OR 'chronic tuberculosis'/exp OR 'chronic tuberculosis' OR 'infection by m. tuberculosis'/exp OR 'infection by m. tuberculosis' OR 'infection by mycobacterium tuberculosis'/exp OR 'infection by mycobacterium tuberculosis' OR 'infection due to m. tuberculosis'/exp OR 'infection due to m. tuberculosis' OR 'infection due to mycobacterium tuberculosis'/exp OR 'infection due to mycobacterium tuberculosis' OR 'infection of m. tuberculosis'/exp OR 'infection of m. tuberculosis' OR 'infection of mycobacterium tuberculosis'/exp OR 'infection of mycobacterium tuberculosis' OR 'koch's disease'/exp OR 'koch's disease' OR 'm. tuberculosis infection'/exp OR 'm. tuberculosis infection' OR 'minimal tuberculosis'/exp OR 'minimal tuberculosis' OR 'minimum tuberculosis'/exp OR 'minimum tuberculosis' OR 'mycobacterium tuberculosis infection'/exp OR 'mycobacterium tuberculosis infection' OR 'tb (tuberculosis)'/exp OR 'tb (tuberculosis)' OR 'tb case'/exp OR 'tb case' OR 'tb cases'/exp OR 'tb cases' OR 'tb disease'/exp OR 'tb disease' OR 'tb infection'/exp OR 'tb infection' OR 'tuberculous infection'/exp OR 'tuberculous infection' OR 'tuberculous lesion'/exp OR 'tuberculous lesion' OR 'tuberculosis'/exp OR 'tuberculosis'</p> <p>#2 'Mycobacterium tuberculosis'/exp OR 'Bacillus tuberculosis' OR 'Bacterium tuberculosis' OR 'human tubercle bacillus' OR 'Koch bacillus' OR 'Koch's bacillus' OR 'Mycobacteria tuberculosis' OR 'Mycobacterium tuberculosis' OR 'Mycobacterium tuberculosis cultivation' OR 'Mycobacterium tuberculosis hominis' OR 'Mycobacterium tuberculosis isolation' OR 'Mycobacterium tuberculosis' OR 'tubercle bacilli' OR 'tubercle bacillus' OR 'tuberculosis hominis, mycobacterium' OR 'tuberculosis, mycobacterium' OR 'Mycobacterium tuberculosis'</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'lipoarabinomannan'/exp OR 'lipoarabinomannan' OR 'urine lateral flow lipoarabinomannan assay'</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#7 #6 AND [01-01-2021]/sd NOT [18-08-2023]/sd</p> | 76 referências |

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Na atualização das evidências, os PARECERISTAS realizaram o processo de seleção de estudos em duas etapas usando a plataforma Rayyan⁶. Na primeira etapa, dois PARECERISTAS avaliaram, de modo

independente, todos os títulos e resumos recuperados pelas estratégias de busca. Estudos classificados como ‘potencialmente elegíveis’ foram rastreados durante a segunda etapa, que consistiu na leitura do texto completo para confirmar a elegibilidade. Inconsistências entre os PARECERISTAS foram resolvidas ao consultar um terceiro parecerista. Estudos excluídos depois da segunda etapa seriam apresentados juntamente com os motivos de cada exclusão.

"Com base na pergunta PICO estruturada foram construídas estratégias de busca, utilizando palavras-chave, descritores e termos MeSH para cada plataforma de busca especificamente (Quadro 1), sem limites de idioma ou temporais. Foram pesquisadas as plataformas de busca MEDLINE via Pubmed, EMBASE e Cochrane Library. Também foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas on-line, além de buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas" [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 29].

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

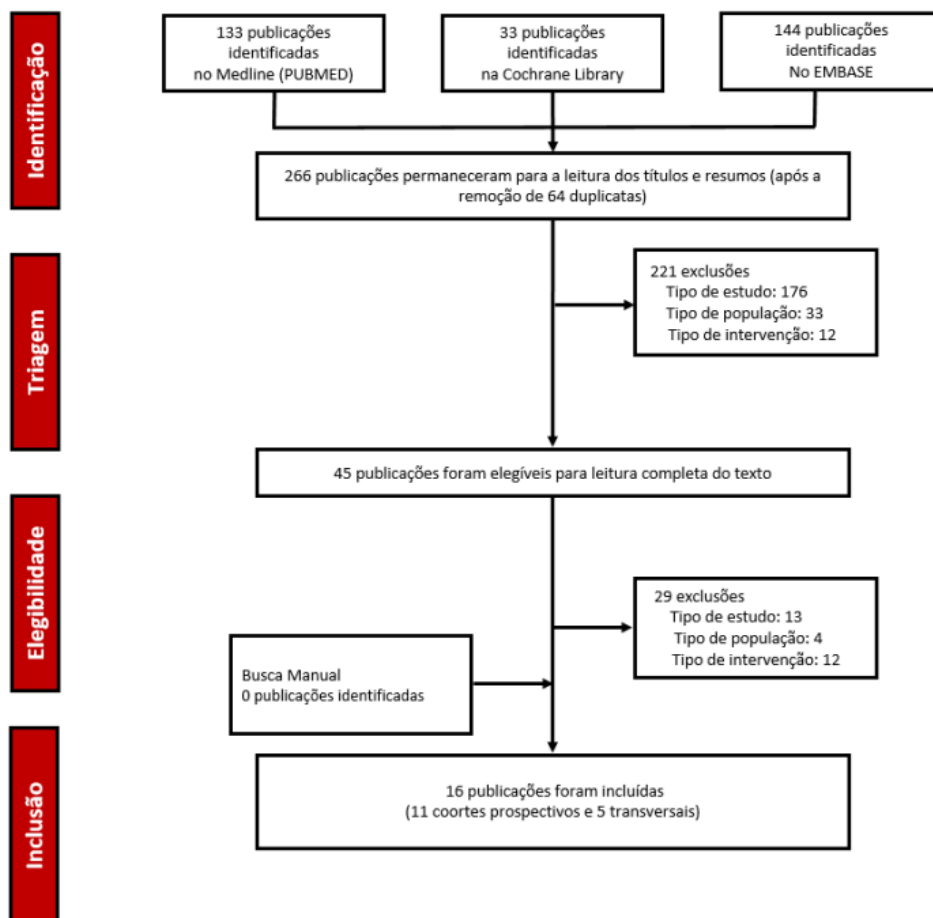
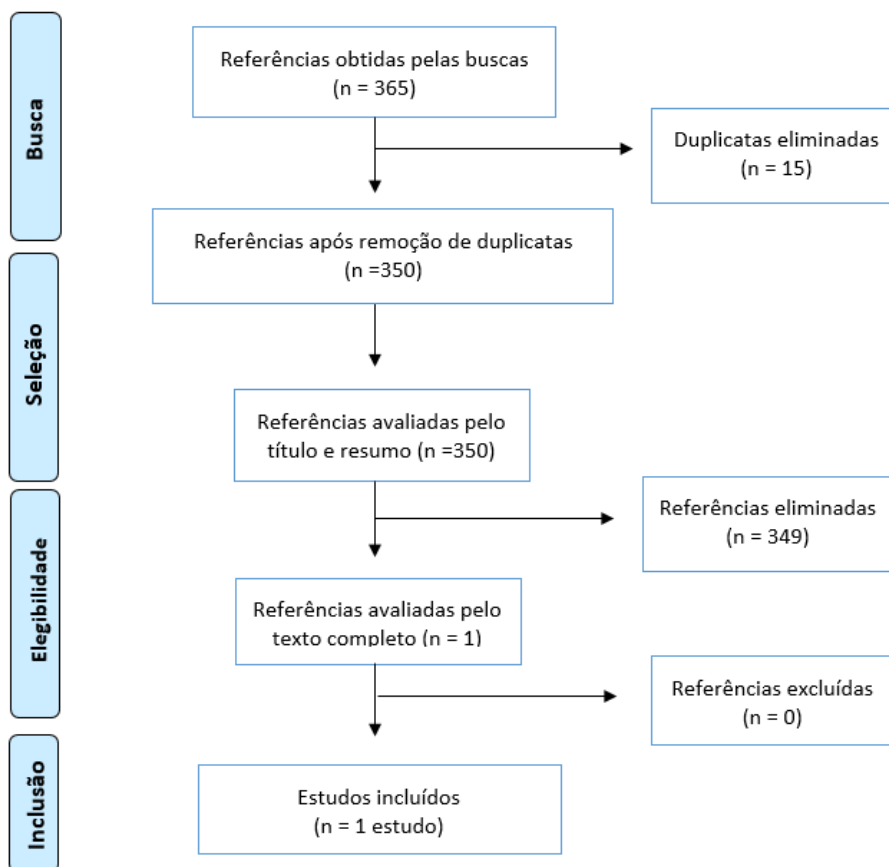


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

Salienta-se que a busca dos PARECERISTAS incluiu o período entre 01/01/2021 e 17/08/2023.

Quadro 7. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão da Conitec e dos PARECERISTAS)

| Relatório de Recomendação da Conitec | |
|---|---------------------|
| Não foram apresentados os motivos de exclusão dos artigos. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | Razão para exclusão |
| Os PARECERISTAS não excluíram nenhum estudo após leitura em texto completo. | |

Quadro 8. Estudos em andamento (versão da Conitec e dos PARECERISTAS)

| Relatório de Recomendação da Conitec | |
|--------------------------------------|--|
| Estudo | PICO |
| Não apresentado. | |
| PARECERISTAS | |
| Estudo | PICO |
| NCT01525134 | Feasibility of a Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan (LAM) Test for Diagnosis of Tuberculosis |
| NCT01693224 | Feasibility of a Lateral Flow Urine LAM Test for Diagnosis of Tuberculosis in South Africa |
| NCT01770730 | A Trial of the Urine LAM Strip Test for TB Diagnosis Amongst Hospitalized HIV-infected Patients (LAMRCT) |
| NCT04600232 | TB-LAM in the Diagnosis of TB |
| NCT04813666 | Lipoarabinomannan (LAM) in Urine for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in HIV Patients |

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

A Conitec relata a inclusão de 16 estudos, sendo 5 estudos do tipo transversais e 11 coortes prospectivas. Após atualização da busca, os PARECERISTAS identificaram uma referência adicional.⁷ Trata-se de uma revisão sistemática que incluiu três ECR e avaliou o impacto do uso do teste LF-LAM na mortalidade e no tempo para início do tratamento para tuberculose.

Quadro 9. Características dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec

Quadro 2. Síntese das características dos estudos incluídos.

| ESTUDO/LOCAL | DATA DA COLETA DE DADOS | DESENHO DE ESTUDO | NÚMERO DE PARTICIPANTES | CONTAGEM DE CD4 [MEDIANA (IC)] | COMPARADORES | DESFECOS |
|---|--|--------------------|---|--------------------------------|--|------------------------|
| Balcha et al., 2014(1) Etiópia | Outubro de 2011 e 1 de março de 2013 | Coorte prospectivo | n= 812 (≥ 18 anos, HIV+, sem história prévia de TARV, sintomáticos para TB, contagem de CD4 registrada ≤350 células/mm) | 211 (118-321) | <ul style="list-style-type: none"> Xpert MTB / RIF TB - LAM Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Bjerrum et al., 2015(2) Gana | Janeiro de 2013 e março de 2014 | Coorte prospectivo | n= 469 (≥ 18 anos e elegíveis para TARV ao longo da vida, ou seja, doença clínica grave e avançada do HIV, uma contagem de células CD4 no sangue ≤350 células/μl ou grávidas) | 127 (35–256) | <ul style="list-style-type: none"> TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Drain et al., 2014(3) África do Sul | Outubro de 2010 a maio de 2011 | Coorte prospectivo | n= 342 (adultos ≥ 18 anos recém-diagnosticados com HIV no mesmo dia) | 182 (70 - 298) | <ul style="list-style-type: none"> TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Drain et al., 2015(4) África do Sul | Maio de 2012 a janeiro de 2013 | Coorte prospectivo | n= 320 (adultos ≥ 18 anos, no mesmo dia do teste de HIV, independentemente da presença de sintomas relacionados à TB) | 248 (107 - 379) | <ul style="list-style-type: none"> TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Lawn et al., 2012(5) África do Sul | Março de 2010 e 20 de abril de 2011 | Transversal | n= 427 (≥ 18 anos de idade, sem uso de TARV e sem diagnóstico atual de tuberculose) | | <ul style="list-style-type: none"> TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Nakiyingi et al., 2014(6) Uganda e África do Sul | Janeiro de 2011 a novembro de 2011 | Transversal | n= 997 (≥18 anos; sintomáticos para TB com base em pelo menos um dos sintomas de tosse, febre, sudorese noturna ou perda de peso; soropositivo) | 152 (41 - 337) | <ul style="list-style-type: none"> TB - LAM (Alere Determine TB LAM Ag) Microscopia de escarro | Rendimento diagnóstico |
| Peter et al., 2012(7) África do Sul | Julho de 2009 e 14 de dezembro de 2010 | Coorte prospectivo | Os pacientes hospitalizados do grupo 1 (n= 242) foram recrutados consecutivamente após encaminhamento por médicos que consideraram os pacientes infectados pelo HIV e com suspeita de TB. Os pacientes do grupo 2 representaram uma amostra de conveniência e foram especificamente recrutados por não serem suspeitos de ter TB. | | <ul style="list-style-type: none"> Microscopia de esfregaço LAM ELISA TB - LAM | Rendimento diagnóstico |
| Peter et al., 2015(8) África do Sul, Zimbábue, Zâmbia e Tanzânia | Abril de 2011 e 1 de outubro de 2012 | Transversal | n= 583 (≥ 18 anos, HIV+ com sintomas de TB) | | <ul style="list-style-type: none"> Xpert MTB / RIF Microscopia de Escarro TB – LAM | Rendimento diagnóstico |
| Boyles et al., 2018(9) África do Sul | Novembro de 2011 até outubro de 2014: Hospital GF Jooste (novembro de 2011 a fevereiro de 2013) e Hospital Distrital de Khayelitsha (março de 2013 a outubro de 2014). | Coorte prospectivo | n= 332 (≥ 18 anos, HIV+, tossindo por qualquer duração e um ou mais sinais de perigo da OMS) | 107 (38–228) | <ul style="list-style-type: none"> Xpert MTB / RIF Escarro TB - LAM | Rendimento diagnóstico |
| Drain et al., 2016(10) África do Sul | Outubro de 2011 a janeiro de 2014 | Transversal | n= 675 (≥ 18 anos, HIV+) | 213 (85 - 360) | <ul style="list-style-type: none"> Escarro TB – LAM | Rendimento diagnóstico |
| Huerga et al., 2017(11) Quênia | Outubro de 2013 e agosto de 2015 | Coorte prospectivo | n= 474 (≥ 15 anos, HIV+, com tosse, hospitalizados e ambulatoriais que estavam gravemente enfermos ou que tinham uma contagem de CD4 | 50 (21 - 108) | <ul style="list-style-type: none"> TB – LAM Baciloscopia Xpert MTB / RIF | Rendimento diagnóstico |

| | | | | | | |
|---|--|--------------------|--|------------------|--|------------------------|
| | | | abaixo de 200 células/ μ l ou um Índice de Massa Corporal (IMC) abaixo de 17Kg / m | | | |
| Kerkhoff et al., 2017(12) | Junho de 2012 a outubro de 2013 | Coorte prospectivo | n= 410 (\geq 18 anos, HIV+, que necessitaram de internação médica) | | <ul style="list-style-type: none"> • TB-LAM • Xpert MTB / RIF • Microscopia de fluorescência | Rendimento diagnóstico |
| África do Sul LaCourse et al, 2018(13) | Abril de 2013 e maio de 2015 | Transversal | n= 130 (\leq 12 anos, HIV positivo, sem tratamento antirretroviral - que não fosse a ART para prevenção da transmissão de mãe para filho - e com tratamento antirretroviral, de acordo com as diretrizes da OMS) | 699 (288 - 1227) | <ul style="list-style-type: none"> • TB - LAM • Stool Xpert • Xpert MTB / RIF | Rendimento diagnóstico |
| Quênia Crianças | | | | | | |
| Lawn et al., 2017(14) | Junho de 2012 e 4 de outubro de 2013 | Coorte prospectivo | n= 427 (\geq 18 anos, HIV+, que necessitaram de atendimento hospitalar) | 149 (55–312) | <ul style="list-style-type: none"> • TB-LAM • Xpert MTB / RIF • complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Cultura (MTBC) | Rendimento diagnóstico |
| África do Sul | | | | | | |
| Songkhla et al., 2019(15) | Dezembro de 2015 a março de 2017 | Coorte prospectivo | n= 280 (Adultos \geq 18 anos, infectados pelo HIV com uma contagem de células CD4 \leq 200 / μ L e sintomas sugestivos de tuberculose ativa) | 33 (12 - 68) | <ul style="list-style-type: none"> • Microscopia de escarro • TB - LAM | Rendimento diagnóstico |
| Tailândia | | | | | | |
| Huerga et al., 2019(16) | 18 de setembro de 2015 a 27 de outubro de 2016 no Malawi e de 3 de dezembro de 2014 a 22 de agosto de 2016 em Moçambique | Coorte prospectivo | n= 456 (pacientes HIV positivos \geq 15 anos com uma contagem de CD4 inferior a 200 células / μ l, apresentando pelo menos 1 dos seguintes sintomas de TB: febre, tosse, suores noturnos ou perda de peso autorreferida, que procurou atendimento) | | <ul style="list-style-type: none"> • TB – LAM • Microscopia de escarro • Xpert | Rendimento diagnóstico |
| Malawi e Moçambique | | | | | | |

[Quadro transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 33 a 35]

Comentários gerais sobre o quadro de características do estudo incluído

Os resultados de todos os estudos são apresentados por meio da escala original do fabricante para interpretação do teste, com intensidades de banda graduadas em uma escala de 1 a 5 (do mais claro ao mais escuro). O cartão de referência do fabricante mais recente é classificado em uma escala de 1 a 4, com a intensidade de banda mais leve (grau 1) correspondente à grau anterior 2. Para permitir comparações consistentes, mantivemos as informações originais dos estudos. [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 14]

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Figura 3. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec.

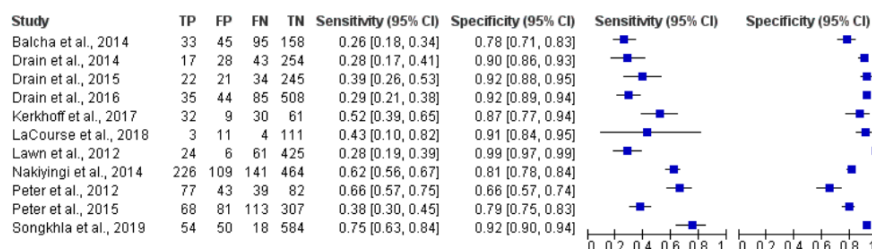


Figura 2. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pessoas vivendo com HIV em relação a um padrão de referência microbiológico (grau 1).

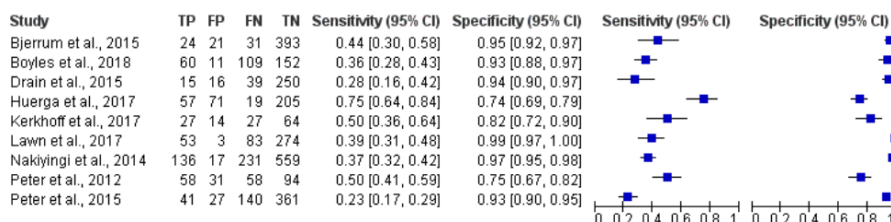


Figura 4. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pessoas vivendo com HIV em relação a um padrão de referência microbiológico (grau 2).

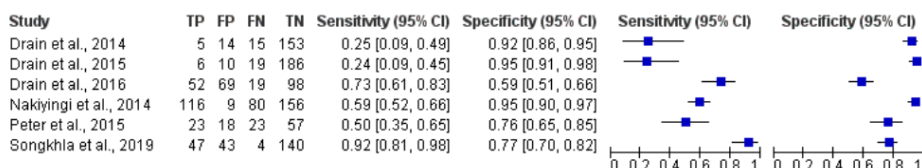


Figura 6. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de tb ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 <100 células / μ l, padrão de referência microbiológico.

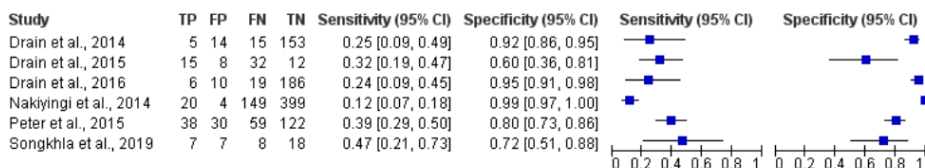


Figura 8. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 >100 células / μ l, padrão de referência microbiológico.

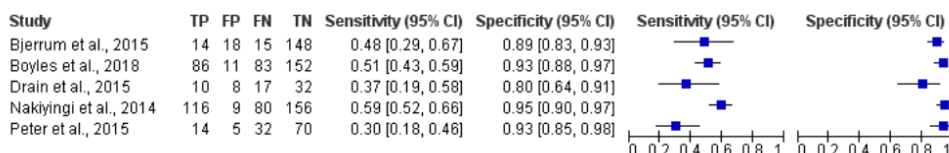


Figura 50. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 <100 células / μ l, padrão de referência microbiológico (grau 2).

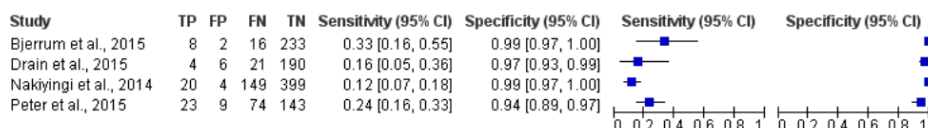


Figura 12. *Forest plot* de sensibilidade e especificidade de LF-LAM para diagnóstico de TB ativa em pacientes HIV positivos com contagem de CD4 >100 células / μ l, padrão de referência microbiológico (grau 2).

[Figuras transferidas do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 36 a 41]

Quadro 10. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

| Estudo (Autor, ano) | Nathavitharana 2021 (Revisão sistemática) |
|--|--|
| País | - |
| População de interesse (n) | <ul style="list-style-type: none"> ▫ N= 3 ECR ▫ Adultos (≥ 15 anos) que vivem com HIV; ▫ Suspeita de tuberculose com base em sinais e sintomas (tosse, febre, perda de peso e sudorese noturna); ▫ Participantes que buscaram o serviço de saúde independente de ter ou não sinais e sintomas de tuberculose. |
| Intervenção | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Testes diagnóstico que usaram LF-LAM sozinho ou em combinação |
| Comparadores de interesse | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Baciloscopia ▫ Cultura de micobactérias ▫ XpertMTB/RIF ▫ Combinação dos testes supracitados |
| Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo) | <p>Primário</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Mortalidade ▫ Mortalidade relacionada à tuberculose <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tempo para diagnóstico da tuberculose ▫ Tempo para início do tratamento da tuberculose ▫ Tempo entre diagnóstico e início do tratamento da tuberculose ▫ Proporção de participantes com diagnóstico de tuberculose ▫ Proporção de participantes tratados para tuberculose ▫ Proporção de participantes tratados, mas sem diagnóstico de tuberculose ▫ Proporção de participantes capazes de gerar amostra para teste diagnóstico |

| | |
|----------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▫ Coleta diagnóstica incremental pela incorporação do LF-LAM no algoritmo diagnóstico ▫ Desfechos relacionados ao tratamento da tuberculose: sucesso, falha, recidiva ou cura |
| Financiamento | NIH/NIAID Career Development Award (K23AI132648-03). United States Agency for International Development (USAID) administered by the World Health Organization (WHO) Global TB Programme, Switzerland Foreign, Commonwealth, and Development Office (FCDO), UK |

| Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos | |
|---|--|
| • | O Relatório da Conitec traz um relato das evidências publicadas pela Organização Mundial da Saúde sobre LF-LAM em comparação com testes convencionais para o diagnóstico de TB em adultos; o trecho se encontra disponível no documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 47. |

Quadro 11. Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.

| Estudo (Autor, ano) | Nathavitharana 2021 (Revisão sistemática) |
|--------------------------------|--|
| VP | Não avaliado. |
| VN | Não avaliado. |
| FP | Não avaliado. |
| FN | Não avaliado. |
| Acurácia | Não avaliado. |
| Mortalidade | <ul style="list-style-type: none"> • Paciente internado (8 semanas): RR 0,85 (IC 95% 0,76 – 0,94); 2 ECR, n=496/2544 no grupo LAM e 589/2558 no controle. IC 95% compatível com redução mínima de 6% e máxima de 14% do risco de morte com o uso de LF-LAM comparado ao cuidado padrão*. • Paciente ambulatorial (6 meses): Risco Relativo (RR) 0,89 (IC 95% 0,71 – 1,11); 1 ECR, n=134/1487 no grupo LAM e 151/1485 no controle. IC 95% compatível com redução mínima de 29% e aumento de 11% do risco de morte com o uso de LF-LAM comparado ao cuidado padrão*. |

| | |
|--|--|
| Tempo para início do tratamento | <ul style="list-style-type: none"> Paciente internado: RR 1,26 (IC 95% 0,94 – 1,69); 2 ECR, n=916/2544 no grupo LAM e 780/2558 no controle. IC 95% compatível com redução de 6% e aumento de 69% da proporção de pacientes que realizaram LF-LAM e iniciaram tratamento para tuberculose em comparação com aqueles que realizaram o cuidado padrão*. Paciente ambulatorial: RR 5,44 (IC 95% 4,70 – 6,29); 1 ECR, n=930/1507 no grupo LAM e 172/1515 no controle. IC 95% compatível com aumento de 4,7 a 6,3 vezes a proporção de pacientes que realizaram LF-LAM e iniciaram tratamento para tuberculose em comparação com aqueles que realizaram o cuidado padrão*. |
|--|--|

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

| Comentários gerais sobre o quadro de resultados dos estudos incluídos |
|--|
| *Os ECR incluídos na revisão sistemática compararam LF-LAM a outras estratégias diagnósticas como baciloscopia, cultura micobacteriana, teste de amplificação de ácidos nucleicos, como o Xpert MTB/RIF, ou a combinação destes testes. O comparador foi definido no estudo como “cuidado padrão”. |

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 12. Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos no Relatório de Recomendação da Conitec.

| Critérios | Relatório de Recomendação da Conitec |
|-------------------------------|--|
| Ferramenta | Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy (STARD) Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS) |
| Revisores envolvidos | Não informado. |
| Resolução divergências | Não informado. |

“O STARD é um instrumento voltado para pesquisadores e editores que foi elaborado por editores com o objetivo de avaliação da qualidade dos artigos por meio de checklist simples de cada item e orienta

autores para a elaboração de relatos científicos. O QUADAS tem o objetivo de qualificar estudos já publicados, especialmente a partir de revisões sistemáticas. (...) Dos 25 critérios do STARD, três foram selecionados por serem critérios ausentes no QUADAS e que fazem menção à representatividade e precisão da amostra dos estudos, itens fundamentais na avaliação de qualidade dos estudos incluídos. Os demais itens do STARD já se encontram, direta ou indiretamente, contidos no QUADAS (...) para ser considerado de boa qualidade o estudo deveria contemplar os 3 (três) critérios do STARD. O cumprimento de seis a oito critérios (respostas “sim”) nos critérios QUADAS foi considerado ponto de corte mediano para captação de estudos regulares a bons e o ponto de corte de 75% – pelo menos nove critérios – para artigos de boa qualidade” [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 42].

Quadro 13. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentados no Relatório de Recomendação da Conitec

Quadro 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos avaliada pela ferramenta QUADAS e STARD.

| | QUADAS | | | | | | | | | | | | TOTAL | STARD | | | TOTAL |
|------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-------|-------|---|---|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | A | B | C | |
| Balcha et al., 2014 | S | S | I | S | S | S | S | S | S | S | S | I | 10 | S | S | S | 3 |
| Bjerrum et al., 2015 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | I | 11 | S | S | S | 3 |
| Drain et al., 2014 | S | S | S | S | S | S | S | I | I | S | S | I | 9 | S | S | S | 3 |
| Drain et al., 2015 | S | S | S | S | S | S | S | S | I | S | S | S | 11 | S | S | S | 3 |
| Lawn et al., 2012 | S | S | I | S | S | S | S | S | S | S | S | I | 10 | S | S | S | 3 |
| Nakiyingi et al., 2014 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | I | 11 | S | S | S | 3 |
| Peter et al., 2012 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | 12 | S | S | S | 3 |
| Peter et al., 2015 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | 12 | S | S | S | 3 |
| Boyles et al., 2018 | S | S | N | S | S | N | N | N | S | S | N | N | 6 | S | S | S | 3 |
| Drain et al., 2016 | S | I | S | S | S | S | S | I | I | S | N | S | 8 | S | S | S | 3 |
| Huerga et al., 2017 | S | S | S | S | S | S | S | I | I | S | S | S | 10 | S | S | S | 3 |
| Kerkhoff et al., 2017 | S | S | S | S | S | I | I | I | I | S | S | N | 7 | S | S | S | 3 |
| Huerga et al., 2019 | S | S | S | S | S | S | S | I | S | S | S | S | 11 | S | N | S | 2 |
| Songkhla et al., 2019 | S | S | S | S | S | S | S | S | I | S | S | S | 11 | S | S | S | 3 |
| Lawn et al., 2017 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | 12 | S | S | S | 3 |
| LaCourse et al., 2018 | S | S | S | S | S | S | S | I | I | S | S | S | 10 | S | S | S | 3 |

1. O espectro de pacientes foi representativo dos pacientes que receberam o teste na rotina?
 2. Os critérios de seleção foram claramente descritos?
 3. O período entre a aplicação do padrão-ouro e o teste em avaliação foi curto o suficiente para que se tenha segurança de que não houve mudanças no estado de saúde do indivíduo testado?
 4. A amostra total ou uma sub-amostra randomizada realizou o diagnóstico pelo padrão-ouro?
 5. Os pacientes receberam o mesmo teste como padrão-ouro, independente do resultado obtido pelo teste em avaliação?
 6. A execução do teste em avaliação foi descrita com suficientes detalhes, permitindo a sua replicação?
 7. A execução do teste padrão-ouro foi descrita com suficientes detalhes, permitindo a sua replicação?
 8. Os resultados do teste em avaliação foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão-ouro?
 9. Os resultados do teste padrão-ouro foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste em avaliação?
 10. Os dados clínicos disponíveis para o laboratório foram os mesmos que são usados na prática rotineira?
 11. Os resultados indefinidos ou intermediários dos testes foram relatados?
 12. As perdas do estudo foram explicadas?
 - A. Descrição do processo de amostragem
 - B. Apresentação dos intervalos de confiança para os parâmetros de sensibilidade e especificidade
 - C. Descrição das características demográficas dos pacientes
- S. SIM; N. NÃO e I. não está claro.

QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; STARD: Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy.

[Figura transferida do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 43 e 44]

“Treze estudos pontuaram mais de 9 pontos no QUADAS e foram considerados de boa qualidade, exceto Huerga et al., 2019(16), que por não contemplar os três critérios do STARD foi considerado como de qualidade regular a bom. Três estudos pontuaram menos que 9 (nove) critérios no QUADAS e apesar de contemplar todos os critérios no STARD, foram classificados como de qualidade regular a bom”
[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 42]

Figura 4. Risco de viés dos estudos incluídos, apresentado no Relatório de Recomendação da Conitec.

Não se aplica.

Quadro 14. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas na análise dos PARECERISTAS.

| Ferramenta AMSTAR-2 | Nathavitharana 2021 |
|--|---------------------|
| 1. Pergunta da pesquisa (PICO) | Sim |
| 2. Protocolo registrado antes do início da revisão | Sim |
| 3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo | Sim |
| 4. Estratégias de busca adequadas | Sim |
| 5. Seleção de estudo em duplicata | Sim |
| 6. Extração de dados em duplicata | Sim |
| 7. Relato e justificativa dos estudos excluídos | Sim |
| 8. Descrição detalhada dos estudos incluídos | Sim |
| 9. Avaliação do risco de viés | Sim |
| 10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos | Sim |
| 11. Métodos estatísticos apropriados | Sim |
| 12. Impacto do risco de viés nas metanálises | Sim |
| 13. Risco de viés na interpretação e resultados | Sim |
| 14. Discussão e explicação da heterogeneidade | Sim |
| 15. Investigação e discussão de viés de publicação | Sim |
| 16. Conflito de interesse dos autores da revisão | Sim |
| Confiança geral nos resultados | Alta |

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

“Com base no processo de avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (10), a qualidade global das evidências foi classificada como moderada a baixa, em grande parte devido às inconsistências e imprecisões nas estimativas de efeito dos estudos. Além disso, o viés de seleção dos estudos é um fator a ser considerado, bem como as diferenças metodológicas de cada estudo. A qualidade metodológica dos estudos no geral pode ser classificada como boa” [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 16].

Quadro 15. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec

Pergunta: Deve-se usar Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LF - LAM, grau1) para diagnosticar Tuberculose em população HIV positivos que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

| | |
|----------------|-------------------------------|
| Sensibilidade | 0.44 (95% CI: 0.33 para 0.55) |
| Especificidade | 0.88 (95% CI: 0.82 para 0.93) |

| | | | |
|--------------|----|-----|-----|
| Prevalências | 1% | 10% | 30% |
|--------------|----|-----|-----|

| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Factors that may decrease certainty of evidence | | | | | Effect per 1.000 patients tested | | | Test accuracy CoE |
|---|----------------------------------|---|---|--------------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 1% | Probabilidade pré-teste de 10% | Probabilidade pré-teste de 30% | |
| Verdadeiros-positivos (pacientes com Tuberculose) | 11 estudos 5644 pacientes | transversal (estudo de acurácia do tipo coorte) | não grave | não grave | grave ^a | não grave | nenhum | 4 (3 para 5) | 44 (33 para 55) | 131 (100 para 164) | ⊕⊕⊕○ MODERADA |
| Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Tuberculose) | | | | | | | | 6 (5 para 7) | 56 (45 para 67) | 169 (136 para 200) | |
| Verdadeiros-negativos (pacientes sem Tuberculose) | 11 estudos 5644 pacientes | transversal (estudo de acurácia do tipo coorte) | não grave | não grave | grave ^a | não grave | nenhum | 873 (809 para 917) | 794 (735 para 833) | 617 (572 para 648) | ⊕⊕⊕○ MODERADA |
| Falsos-positivos (Pacientes com Tuberculose incorretamente classificados) | | | | | | | | 117 (73 para 181) | 106 (67 para 165) | 83 (52 para 128) | |

Explanations

a. Baixa similaridade nas estimativas de efeito e na sobreposição dos intervalos de confiança dos estudos individuais, gerando alta heterogeneidade e inconsistência dos resultados.

Pergunta: Deve-se usar Teste de detecção do antígeno lipoarabinomannan (LF - LAM, grau2) para diagnosticar Tuberculose em população HIV positivo que apresentam sinais e sintomas sugestivos de TB?

| | |
|----------------|-------------------------------|
| Sensibilidade | 0.42 (95% CI: 0.03 para 0.52) |
| Especificidade | 0.92 (95% CI: 0.85 para 0.96) |

| | | | |
|--------------|----|-----|-----|
| Prevalências | 1% | 10% | 30% |
|--------------|----|-----|-----|

| Desfecho | Nº dos estudos (Nº de pacientes) | Delineamento do estudo | Factors that may decrease certainty of evidence | | | | | Effect per 1.000 patients tested | | | Test accuracy CoE |
|--|----------------------------------|--|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | | Risco de viés | Evidência indireta | Inconsistência | Imprecisão | Viés de publicação | Probabilidade pré-teste de 1% | Probabilidade pré-teste de 10% | Probabilidade pré-teste de 30% | |
| Verdadeiros-positivos (pacientes com Tuberculose) | 9 estudos 3771 pacientes | transversal (estudo de acurácia do tipo coorte) | não grave ^a | não grave | grave ^b | grave ^c | nenhum | 4 (0 para 5) | 42 (3 para 52) | 126 (10 para 157) | ⊕⊕○○ BAIXA |
| Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo Tuberculose) | | | | | | | | 6 (5 para 10) | 58 (48 para 97) | 174 (143 para 290) | |
| Verdadeiros-negativos (pacientes sem Tuberculose) | 9 estudos 3771 pacientes | transversal (estudo de acurácia do tipo coorte) | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | 911 (845 para 948) | 828 (769 para 862) | 644 (598 para 671) | ⊕⊕○○ BAIXA |
| Falsos-positivos (Pacientes com Tuberculose incorretamente classificados) | | | | | | | | 79 (42 para 145) | 72 (38 para 131) | 56 (29 para 102) | |

Explanations

a. Na avaliação do risco de viés realizada por critérios do QUADAS 2 e do STARD, três estudos foram considerados como de qualidade metodológica regular agregando alto risco de viés.

b. As estimativas de efeito dos estudos individuais não são similares e não ocorre sobreposição dos intervalos de confiança.

c. Observando a magnitude de efeito e amplitude do intervalo de confiança da estimativa, consideramos o intervalo de confiança pouco estreito..

[Figuras transferidas do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 45 e 46].

Os PARECERISTAS utilizaram a tabela de sumário das evidências apresentada na revisão sistemática incluída, a qual foi traduzida livremente e apresentada abaixo.

Quadro 16. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelos PARECERISTAS

| Efeito de LF-LAM em comparação testes que não incluem LF-LAM na mortalidade e no início do tratamento de tuberculose (TB) em pessoas vivendo com HIV | | | | | | |
|---|--|---------------------------------|---|-------------------------------|---------------------------------|---|
| População: pacientes HIV positivos Contexto: ambulatorial e hospitalar Intervenção: teste de lipoarabinomano de fluxo lateral na urina (LF – LAM) Comparação: cuidado padrão (estratégia diagnóstica que não incluiu LF-LAM) | | | | | | |
| Desfechos | Efeitos absolutos potenciais* (95% CI) | | Efeito relativo (95% CI) | Nº de participantes (estudos) | Certeza da evidência (GRADE) | Comentários e interpretação |
| | Risco com cuidado padrão | Risco com LF-LAM | | | | |
| Mortalidade (cenário: hospitalar) seguimento: 8 semanas | 230 por 1.000 | 196 por 1.000 (175 para 216) | RR 0.85 (0.76 para 0.94) | 5102 (2 ECRs) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | O uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico da TB provavelmente reduz a mortalidade em pessoas que vivem com HIV, em comparação com cuidado padrão |
| Início do tratamento para tuberculose (cenário: hospitalar) | 305 por 1.000 | 384 por 1.000 (287 para 515) | RR 1.26 (0.94 para 1.69) | 5102 (2 ECRs) | ⊕⊕⊕○ Moderada ^{a,b} | O uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia diagnóstica da TB provavelmente resulta em um aumento na proporção de pessoas que vivem com HIV e que iniciaram tratamento para tuberculose em comparação com cuidado padrão |
| Mortalidade (cenário: ambulatorial) seguimento: 6 meses | 102 por 1.000 | 90 por 1.000 (72 para 113) | RR 0.89 (0.71 para 1.11) | 2972 (1 ECR) | ⊕⊕○○ Baixa ^{c,d} | O uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico da TB pode reduzir a mortalidade em pessoas que vivem com HIV, em comparação com cuidado padrão |
| Início do tratamento para tuberculose (cenário: ambulatorial) | 114 por 1.000 | 618 por 1.000 (534 para 714) | RR 5.44 (4.70 para 6.29) | 3022 (1 ECR) | ⊕⊕○○ Baixa ^{c,d} | O uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia diagnóstica da TB pode resultar em um aumento na proporção de pessoas que vivem com HIV que iniciaram tratamento para TB em comparação com cuidado padrão |
| *O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança. | | | | | | |
| Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group | | | | | | |
| Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito | | | | | | |
| Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. | | | | | | |
| Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada. | | | | | | |
| Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada | | | | | | |

Explicações:

- a. Risco de viés: não houve penalização. em Gupta-Wright 2018, os investigadores do estudo (exceto o técnico de laboratório e o estatístico), equipes clínicas e os participantes foram cegados. Em Peter 2016, nem os participantes nem os enfermeiros da pesquisa foram cegados para alocação ou resultados de teste. No entanto, é improvável que os resultados dos testes tenham sido influenciados por estes fatores.
 - b. Evidência indireta: os dois estudos foram conduzidos em países africanos. Não há evidências diretas da aplicabilidade dos resultados a outros ambientes fora da África, embora Peter 2016 tenha ocorrido em 10 centros em quatro países, e Gupta-Wright 2018 em dois centros em dois países. Em Gupta Wright 2018, o teste foi realizado no laboratório, e não no local de atendimento. Além disso, a intervenção em Gupta-Wright 2018 foi uma combinação de urina LAM e urina Xpert. Em Peter 2016, a intervenção foi o teste LAM na urina associada a uma decisão de tratamento "informada pela enfermeira". Essas considerações adicionais podem não refletir como o teste seria realizado na prática rotineira (redução de um nível).
 - c. Evidência indireta: apenas um estudo foi incluído, o qual foi conduzido na África do Sul. Não temos evidências diretas da aplicabilidade dos resultados para outras configurações (redução de 1 nível).
 - d. Imprecisão: o IC de 95% cruza 1; no entanto, essa estimativa pontual é consistente com o efeito observado em pacientes hospitalizados e não foi ainda mais penalizado (redução de um nível).
-

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 17. Componentes da discussão e das conclusões.

| Componente | Conitec |
|-----------------------------|---|
| Sumário da evidência | <p>Foram incluídos para análise 16 (dezesesseis) estudos, sendo 11 (onze) do tipo coortes e 5 (cinco) transversais. A avaliação das evidências mostrou aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais doentes, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de CD4+. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de CD4+ ≤ 100 células/μL foram de 55,4% e 87%, respectivamente. As sensibilidades e especificidades combinadas de LF-LAM na população HIV positiva geral, graus 1 e 2 foram 43,6%, 88,2%, 41,9% e 92%, respectivamente. Dada a necessidade de rápida exclusão de TB nesse subgrupo de pacientes (PVHIV) devido ao alto risco de mortalidade e ao fato de o LF-LAM não exigir a coleta de escarro, recomendações internacionais sugerem que esse subgrupo de pacientes possa se beneficiar dos testes de LF-LAM.</p> <p>Diante do exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, realizada no dia 05 de novembro de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do teste de lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de TB ativa em PVHIV. De acordo com o relatório apresentado, o LF-LAM foi mais custo-efetivo quando comparado com o TRM-TB. A Consulta Pública nº 65/2020 foi realizada entre os dias 04/12/2020 a 23/12/2020. Foram recebidas 18 contribuições, sendo 07 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 11 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Todas as contribuições concordaram com a recomendação preliminar da Conitec.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 8 e 9].</p> |

| | |
|-------------------|---|
| | <p>Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 01/01/2021 a 17/08/2023), foi identificada uma revisão sistemática que avaliou desfechos diferentes dos descritos no Relatório de Recomendação da Conitec, sendo estes mortalidade e tempo para início do tratamento. O estudo mostrou que, em ambientes hospitalizados, o uso de LF-LAM como parte de uma estratégia de teste de diagnóstico de TB provavelmente reduz mortalidade e provavelmente resulta em ligeira redução do tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Em ambiente ambulatorial, o uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico de tuberculose pode reduzir as mortes e pode resultar no início mais rápido do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV.</p> |
| Limitações | Não relatado. |
| Conclusões | <p>A avaliação das evidências mostrou o aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais comprometidos, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de CD4. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de CD4+ ≤ 100 células/mm³ foram de 55,4% e 87%, respectivamente. Quando essas estimativas são aplicadas a uma coorte hipotética de 1.000 pacientes HIV positivos com CD4+ ≤ 100 células/μL, onde 30% daqueles com sintomas realmente têm TB, o LF-LAM excluirá corretamente a maioria dos pacientes sem TB (609 de 700) e será capaz de diagnosticar corretamente pouco mais da metade dos pacientes com TB (166 de 300).</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 20].</p> <p>Os membros do plenário presentes na 94ª reunião ordinária da Conitec, no dia 03 de fevereiro de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação, no SUS, do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose (TB) ativa em pessoas com suspeita de TB vivendo com HIV/AIDS (PVHIV). Não foram adicionadas na CP referências que alterassem a análise da evidência apresentada no relatório preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 586/2021.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - páginas 8 e 9].</i></p> <p>Os PARECERISTAS incluíram uma revisão sistemática a qual mostrou benefício do uso de LF-LAM como parte de uma estratégia de teste de diagnóstico de TB nos desfechos mortalidade e tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV.</p> |
|--|---|

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 18. Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

| Critério | Conitec | Análise da proposta |
|--|----------------|--|
| Declaração de conflito de interesse | Não se aplica. | Não se aplica. |
| Referências | Adequadas | Todas as referências utilizadas foram citadas. |

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A análise da avaliação econômica constante no Relatório de Recomendação da Conitec, conduzida sob a perspectiva do SUS, será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme orientação da ANS.

Tipo de avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (x) Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

| Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec |
|--|
| Nenhum comentário adicional. |

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec considerou os parâmetros apresentados pelo proponente e descritos no **Quadro 19**.

Quadro 19. Parâmetros da avaliação econômica.

| Parâmetro | Relatório de Recomendação da Conitec |
|---------------------------|--|
| Perspectiva | SUS |
| Horizonte temporal | 1 ano |
| População-alvo | Os pacientes foram inscritos com idade igual ou superior a 18 anos, HIV positivo, tossiram por pelo menos 2 semanas ou apresentaram uma radiografia de tórax suspeita de TB e tinham contagens de CD4 ≤ 200 células/mm ³ . |

| | |
|--|---|
| Tecnologia | Testes baseados na detecção do antígeno lipoarabinomanano micobacteriano (LAM) na urina (Alere Determine™ S LAMTB LAM AG TEST). |
| Comparador | 1. Padrão: 4SS (positivo quando presente um sintoma entre: febre, tosse atual, sudorese noturna e perda de peso) e baciloscopia. 2. Teste Rápido Molecular da TB (TRM-TB) 3. LF-LAM e TRM-TB. |
| Taxa de desconto anual | 5% a custos e desfechos. |
| Desfechos de saúde | Custo por DALY (anos de vida ajustados por incapacidade). |
| Mensuração da efetividade | Não está relatado. |
| Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>) | Anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês Disability-Adjusted Life Year; DALY). |
| Estimativa de recursos e custos | Para os desfechos econômicos foram utilizados os dados de custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo com os medicamentos, exames, procedimentos e eventos adversos. Custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos na análise, uma vez que a perspectiva adotada se baseia no SUS como fonte pagadora de serviços de saúde. [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 31]. |
| Unidade monetária | Real. |
| Modelagem | Modelo de árvore de decisão. |
| Pressupostos do modelo | Os valores de entrada do modelo assumem que todos os PVHIV foram tratados em um centro clínico com uma alta taxa de retenção no atendimento. O modelo considera como atraso no diagnóstico o tempo decorrido entre o primeiro teste falso negativo realizado e o diagnóstico de TB e atraso na organização do SUS o intervalo de tempo entre o diagnóstico da TB e o início de tratamento, devido ao atraso na entrega dos resultados. |

| | |
|---|--|
| | Considerou-se ainda que, em média, os PVHIV são vistos no centro clínico a cada 6 meses (180 dias) para acompanhamento e contagem de CD4. [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv - página 31]. |
| Métodos analíticos | Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave. |
| Planilha (transparência e reprodutibilidade) | Não apresentada. |

6.2 Resultados

A avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec considerou os resultados apresentados pelo proponente e descritos no **Quadro 19**.

Quadro 20. Principais resultados da avaliação econômica apresentados No Relatório de Recomendação da Conitec.

| Parâmetro | Descrição |
|--|--|
| Parâmetros de efetividade | O desempenho diagnóstico dos comparadores foi extraído de dois estudos anteriores. Os casos verdadeiro positivos, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo foram obtidos com base na sensibilidade e especificidade dos testes. [Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv - página 34]. |
| Estimativa do custo e da efetividade incrementais | RCEI por DALY (Disability Adjusted Life Years - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade) |
| Análise de sensibilidade | Análise determinística univariada para determinar a robustez dos resultados dos parâmetros-chave |
| Caracterização da heterogeneidade | Não realizado. |

Quadro 21. Custo-efetividade incremental da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec.

| Item | Custo | DALY | Diferença de custo/DALY |
|---------------|------------------|-----------------|-------------------------|
| PADRÃO | R\$ 984.412,91 | Não está claro. | - |
| TRM-TB | R\$ 1.002.459,77 | Não está claro. | R\$ 4.905,04 |
| LF-LAM/TRM-TB | R\$ 951.452,97 | Não está claro. | R\$ 2.815,92 |

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec

| | |
|---|---|
| Principais achados | <p>A análise de custo-efetividade modelada para avaliar a razão de custo-efetividade do teste LF-LAM comparado as alternativas diagnósticas já disponíveis observou que o ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB versus o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92, respectivamente.</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 20].</p> |
| Limitações | Não apresentado. |
| Generalização dos achados e implicações para a prática | Não apresentado. |

7. Análise de impacto orçamentário

A AIO constante no Relatório de Recomendação da Conitec conduzida sob a perspectiva do SUS, será transcrita adiante, sem modificações ou análise crítica por parte dos PARECERISTAS, conforme recomendação da ANS.

Os PARECERISTAS conduziram uma AIO sob a perspectiva da saúde suplementar, considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Considerado que a AIO do Relatório de Recomendação da Conitec e a AIO conduzida pelos PARECERISTAS possuem diferentes perspectivas, os dados apresentados a seguir não possuem caráter comparativo, mas informativo.

7.1 Métodos

Quadro 23. Principais parâmetros da AIO

| Parâmetros | Relatório de Recomendação da Conitec | PARECERISTAS |
|----------------------------------|---|---|
| <i>Informações Gerais</i> | | |
| Software utilizado | Não apresentada | Microsoft Excel (padrão ANS) |
| Modelo | Não apresentado | Estático |
| Perspectiva | Não apresentada | Saúde suplementar |
| Horizonte temporal | 5 anos | 5 anos |
| <i>Tecnologia e comparadores</i> | | |
| Tecnologia | Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) | Idem |
| Comparador | <ul style="list-style-type: none"> TRM-TB Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose | <ul style="list-style-type: none"> Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Cenários | <ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: TRM-TB + Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose • Cenário alternativo: incorporação progressiva do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM). | <ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: Baciloscopia direta p/ BAAR tuberculose. • Cenário alternativo: incorporação progressiva do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM). |
| Participação no mercado | <ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: 0% em terapia com teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM). • Cenário alternativo: 50% no primeiro ano de incorporação e incrementos de 10% ao ano até 2025 | <ul style="list-style-type: none"> • Cenário atual: 0% com teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM). • Cenário alternativo: incorporação progressiva do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) (50~90% em 5 anos). |
| <i>População</i> | | |
| População | PVHIV com sinais e sintomas suspeitos de TB com contagem de CD4+ < 200 células/mm3 | Idem |
| Cálculo da população elegível | <p>Abordagem epidemiológica, utilizando como parâmetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • número de PVHIV para os próximos cinco anos considerando a média da taxa de infecção (por 100.00 hab.) de casos de AIDS notificados no SINAL, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM • primeira contagem de T-CD4+ na rede pública de saúde | <p>Para a perspectiva da saúde suplementar, julgou-se mais apropriada abordagem por demanda aferida por ser mais realística e condizente com o cenário da saúde suplementar.</p> <p>Para este cenário, foi considerada a mesma estimativa populacional, com correção de 0,25 para contemplar a</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>Abordagem por demanda aferida, foi relatado a seguinte fonte de aquisição de dados:</p> <p>“avaliou-se a série histórica de culturas para micobactérias e testes de sensibilidade realizados pelos LACEN nos últimos cinco anos como no Relatório de Recomendação da Conitec nº 548 (2) para estimar a demanda aferida por teste diagnóstico de TB na população geral e, em seguida, foi aplicada uma taxa de 8,4% (3) referente aos casos novos de TB positivos para HIV”</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv - página 64].</p> | <p>população coberta pela saúde suplementar.</p> <p>Deste modo, neste relatório apresentou-se os resultados considerando a estimativa populacional por demanda aferida.</p> |
| Subgrupos | Análise não realizada. | Análise não realizada. |
| <i>Custos</i> | | |
| Componentes e fontes (tecnologia) | <p>LF-LAM: R\$ 18,97 por exame (fonte Global Drug Facility)</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv - página 17].</p> | Idem. |
| Componentes e fontes (comparadores) | <p>Baciloscopia direta = R\$ 4,20 por exame (fonte SIGTAP)</p> <p>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_if_lam_tbhiv - página 17].</p> | Idem. |
| Custos associados | Não há | Não há. |
| Custos não incluídos | Não | Não há |

| Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pela Conitec |
|--|
| Nenhum comentário adicional. |

Quadro 24. Estimativa da população elegível

| ANO | POPULAÇÃO | |
|------------------------|--|-----------------------------------|
| | Relatório de Recomendação da Conitec (demanda aferida) | PARECERISTAS (demanda aferida) |
| Ano 1 | 12.145 | 3.036 |
| Ano 2 | 13.359 | 3.339 |
| Ano 3 | 14.695 | 3.673 |
| Ano 4 | 16.164 | 4.041 |
| Ano 5 | 17.781 | 4.445 |
| Total | 74.144 | 18.536 |
| Média anual | 14.828,8 | 3.707,2 |

Quadro 25. Progressão estimada de participação no mercado apresentada no Relatório de
Recomendação da Conitec.

| Cenário A – atual | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Com LF-LAM | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Sem LF-LAM | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário B – projetado | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com LF-LAM | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% |
| Sem LF-LAM | 50% | 40% | 30% | 20% | 10% |

Quadro 26. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

| Cenário A – atual | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Com LF-LAM | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Sem LF-LAM | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Cenário B – projetado | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
| Com LF-LAM | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% |
| Sem LF-LAM | 50% | 40% | 30% | 20% | 10% |

7.2 Resultados

Quadro 27. Resumo dos resultados da AIO

| Critério | Relatório de Recomendação da Conitec | PARECERISTAS |
|------------------------------------|---|--|
| Impacto por cenário | Acumulado em 5 anos Atual: não apresentado. Alternativo: R\$ não apresentado | Acumulado em 5 anos Atual (demanda aferida): R\$ 77.842,80 Alternativo B (demanda aferida): R\$ 274.664,87 |
| Impacto incremental | Acumulado em 5 anos Alternativo B (demanda aferida) – Atual: R\$ 1.406.503,13 | Acumulado em 5 anos Alternativo B (demanda aferida) – Atual (demanda aferida): R\$ 196.822,07 |
| Caracterização da incerteza | Não apresentada. | Não realizada. |

Quadro 28. Parâmetros de custo e fontes de dados

| Relatório de Recomendação da Conitec |
|--|
| Descrito no quadro 23. |
| PARECERISTAS |
| Os PARECERISTAS consideraram os mesmos valores adotados no relatório de recomendação da Conitec. |

Quadro 29. Impacto orçamentário total

| Relatório de Recomendação da Conitec | | |
|---|--|----------------------------|
| Período | Cenário de Referência (aferida) | Cenário B (aferida) |
| Ano 1 | Não relatado | Não relatado |
| Ano 2 | Não relatado | Não relatado |
| Ano 3 | Não relatado | Não relatado |
| Ano 4 | Não relatado | Não relatado |
| Ano 5 | Não relatado | Não relatado |
| Total | Não relatado | Não relatado |
| PARECERISTAS | | |
| Período | Cenário de Referência (aferida) | Cenário B (aferida) |
| Ano 1 | R\$ 12.751,20 | R\$ 35.172,06 |
| Ano 2 | R\$ 14.023,80 | R\$ 43.614,02 |
| Ano 3 | R\$ 15.426,60 | R\$ 53.401,75 |
| Ano 4 | R\$ 16.972,20 | R\$ 64.720,66 |
| Ano 5 | R\$ 18.669,00 | R\$ 77.756,39 |
| Total | R\$ 77.842,80 | R\$ 274.664,87 |

Quadro 30. Impacto orçamentário incremental

| Relatório de Recomendação da Conitec | |
|--------------------------------------|---|
| Período | Cenário B - Referência (demanda aferida) |
| 2022 | R\$ 230.382,15 |
| 2023 | R\$ 253.419,09 |
| 2024 | R\$ 278.761,80 |
| 2025 | R\$ 306.638,14 |
| 2026 | R\$ 337.301,95 |
| Total | R\$ 1.406.503,13 |
| Médio | R\$ 281.300,63 |
| PARECERISTAS | |
| Período | Cenário B - Referência (demanda aferida) |
| 2024 | R\$ 22.420,86 |
| 2025 | R\$ 29.590,22 |
| 2026 | R\$ 37.975,15 |
| 2027 | R\$ 47.748,46 |
| 2028 | R\$ 59.087,39 |
| Total | R\$ 196.822,07 |
| Médio | R\$ 39.364,41 |

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões da AIO do Relatório de Recomendação da Conitec

| Componente | Descrição |
|------------|-----------|
|------------|-----------|

| | |
|---|--|
| Principais achados | <p>“O impacto orçamentário incremental (IOI) calculado pelo método epidemiológico estimou um gasto de R\$2,5 milhões no primeiro ano e de R\$ 4,8 milhões no quinto ano de incorporação do LF-LAM, enquanto pelo método de demanda aferida é observada uma estimativa de custos que variou de R\$ 230 mil a R\$ 337 mil no horizonte de cinco anos de análise (2021-2025)” <i>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv – página 21]</i></p> |
| Limitações | <p>“O método epidemiológico pode superestimar a população elegível devido as limitações das inferências. A taxa de pacientes com contagem de células CD4+ pode não refletir a realidade já que o dado foi estimado de uma população que realizou o exame de contagem pela primeira vez no SUS.</p> <p>Não foi possível estimar o percentual dentre todas as PVHIV no Brasil que apresentam contagem de células CD4+ < 200 células/mm³ como também não foi encontrado na literatura uma estimativa de casos suspeitos de TB e número de casos confirmados.</p> <p>Deve-se considerar também que a suspeita e investigação diagnóstica de TB muitas vezes pode estar atrelado a descoberta do status para infecção pelo HIV, dados do Boletim Epidemiológico de Tuberculose 2020 descrevem que 76,1% dos casos novos de TB conheciam seu status.</p> <p>Outra limitação está relacionada à variação cambial do dólar que influencia na aquisição de medicamentos via organismos internacionais, fazendo com que o impacto orçamentário ficasse subestimado em um eventual aumento da moeda americana.”,</p> <p><small>[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv – páginas 65 e 66]</small></p> |
| Generalização dos achados e implicações para a prática | Não apresentado. |

A estimativa de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS mostra um cenário projetado com a incorporação progressiva do LF-LAM (market share de 50-90%). O impacto orçamentário incremental estimado para a incorporação do teste LF-LAM, no horizonte temporal de 5 anos, foi de R\$ 196.822,07 (média anual R\$ 39.364,41) para o cenário de estimativa populacional por demanda aferida. As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto as estimativas de

prevalência da população e o custo de aquisição do procedimento. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 1**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 32. Avaliação de outras agências de ATS.

| Agência | Conitec | PARECERISTAS |
|--|------------------|---|
| CADTH, Canadá http://www.cadth.ca | Não apresentado. | <p>O CADTH possui 2 documentos sobre “<i>lipoarabinomannan</i>”, contudo nenhum apresenta uma recomendação direta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CADTH RAPID RESPONSE REPORT: REFERENCE LIST Interventions Used to Screen for Tuberculosis: Clinical Effectiveness and Guidelines • CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY WITH CRITICAL APPRAISAL Tuberculosis in People with Compromised Immunity: A Review of Guidelines <p>(Search "lipoarabinomannan" CADTH Acesso em 17/08/23)</p> |
| NICE, Inglaterra www.nice.org.uk | Não apresentado. | Não encontrado. |
| PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home | Não apresentado. | Não encontrado. |
| SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home | Não apresentado. | Não encontrado. |

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*.

8.2 Considerações sobre a implementação

A utilização do teste LF-LAM deve levar em conta a necessidade da população e a capacidade instalada para realização do teste. Ainda, o resultado de um teste rápido necessita da interpretação de profissionais de saúde que devem associá-lo aos dados clínicos do indivíduo.

8.3. Conclusões

Eficácia e segurança

Foram incluídos para análise 16 (dezesesseis) estudos, sendo 11 (onze) do tipo coortes e 5 (cinco) transversais. A avaliação das evidências mostrou aumento da sensibilidade do LF-LAM nos pacientes mais doentes, principalmente entre os pacientes com baixa contagem de CD4+. A sensibilidade e especificidade combinadas de LF-LAM em pacientes com limiares de CD4+ ≤ 100 células/ μ L foram de 55,4% e 87%, respectivamente. As sensibilidades e especificidades combinadas de LF-LAM na população HIV positiva geral, graus 1 e 2 foram 43,6%, 88,2%, 41,9% e 92%, respectivamente.

[Texto transferido do documento 20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv - página 8].

Neste documento, após atualização das buscas pelos PARECERISTAS (de 01/01/2021 a 17/08/2023), foi identificada uma revisão sistemática que avaliou desfechos diferentes dos descritos no Relatório de Recomendação da Conitec, sendo estes mortalidade e tempo para início do tratamento. O estudo mostrou que, em ambientes hospitalares, o uso de LF-LAM como parte de uma estratégia de teste de diagnóstico de TB provavelmente reduz mortalidade e provavelmente resulta em ligeira redução do tempo para início do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV. Em ambiente ambulatorial, o uso do teste LF-LAM como parte de uma estratégia de diagnóstico de tuberculose pode reduzir as mortes e pode resultar início mais rápido do tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV.

Custo-efetividade

A análise de custo-efetividade apresentada Relatório de Recomendação da Conitec foi modelada para avaliar a razão de custo-efetividade do teste LF-LAM comparado as alternativas diagnósticas já disponíveis observou que o ICER por DALY salvo usando os testes TRM-TB e LF-LAM/TRM-TB versus o protocolo padrão foram de R\$4.905,04 e R\$2.815,92, respectivamente.

Impacto orçamentário

A AIO apresentada no Relatório de Recomendação da Conitec na perspectiva do SUS, mostrou impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos de R\$ 1.406.503,13 com média anual no período de R\$ 281.300,63 para a estimativa populacional por demanda aferida. Este cenário considerou a difusão da tecnologia em 100% dos casos elegíveis desde o primeiro ano do horizonte temporal (market share de 100-100%)

Na análise conduzida pelos PARECERISTAS sob a perspectiva da saúde suplementar, o impacto orçamentário incremental no horizonte temporal de 5 anos foi de R\$ 196.822,07 (média anual R\$ 39.364,41) para o cenário de estimativa populacional por demanda aferida. Este cenário considerou a incorporação progressiva do LF-LAM (*market share* de 50-90%).

9. REFERÊNCIAS

Referências textuais

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.: il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Conitec. Relatório de recomendação. Teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LFLAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS. Disponível em: [Relatório nº 591 - teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina \(LF-LAM\) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS \(www.gov.br\)](#). Acessado em 22 de agosto de 2023.
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.

7. Estudos incluídos

Nathavitharana RR, Lederer P, Chaplin M, Bjerrum S, Steingart KR, Shah M. Impact of diagnostic strategies for tuberculosis using lateral flow urine lipoarabinomannan assay in people living with HIV. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Aug 20;8(8):CD014641. doi: 10.1002/14651858.CD014641. PMID: 34416013; PMCID: PMC8407503.

10. ANEXOS

Anexo 1. Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexos externos).

Anexo 2. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).