

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

**Calprotectina Fecal para Diagnóstico e
Monitoramento da Doença Inflamatória Intestinal
(Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa)**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Julho/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica.....	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
3.2. Tratamento recomendado.....	11
4. A Tecnologia.....	13
4.1. Descrição.....	13
4.2. Ficha técnica.....	13
5. Análise da evidência.....	14
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	14
5.2. Avaliação crítica da demanda.....	15
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	18
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	20
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	23
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	26
5.7. Implementação.....	27
5.8. Considerações finais.....	28
6. Referências.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento8	8
Figura 2 Linha de diagnóstico DII12	12
Figura 3 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....14	14
Figura 4 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....15	15
Figura 5 Fluxograma da seleção das evidências17	17
Figura 6 RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO PROPONENTE22	22
Figura 7 Gráfico comparativo cenário atual e com a incorporação da CF realizado pela parecerista ..26	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Taxa de retorno interna de acordo com custo-benefício incremental da Calprotectina fecal do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente21	21
Tabela 2 Projeção população elegível pelo proponente.....24	24
Tabela 3 – Parâmetros de custo e fontes de dados utilizadas pela parecerista25	25
Tabela 4 Impacto orçamentário total Planilha ANS.....25	25
Tabela 5 Impacto Incremental Total realizado pela parecerista Erro! Indicador não definido.	
Tabela 6 Impacto aumentando progressivamente de 80 até 100% de incorporação27	27

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo II: Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo III: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo IV: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo V: Declaração de potenciais conflitos de interesses

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CDEIS	<i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i>
CF	Calprotectina fecal
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
IM	Intramuscular
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

OR *Odds Ratio*

PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR Proteína C Reativa

QPOC *Quantitative point of care test*

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RCU Retocolite ulcerativa

ROC *Receiver operating characteristic*

RS Revisão sistemática

SC Subcutâneo

SEM Erro padrão da média

SSS Sistema de Saúde Suplementar

VPP Valor preditivo positivo

VPN Valor preditivo negativo

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Calprotectina Fecal para Diagnóstico e Monitoramento da Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa) visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

FIGURA 1 IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.12pSJLbGX5I6*	9705638	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL
37435.13bwzhviX9M1*	9729909	Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil

2. RESUMO EXECUTIVO

O documento submetido pelo proponente para análise não apresentava um resumo executivo. As informações abaixo foram extraídas pelo(a) autor(a) do relatório a partir do corpo do documento.

Tecnologia: Dosagem fecal de Calprotectina (CBHPM 40303330)

Indicação: Diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de doença de Crohn (DC) ou retocolite ulcerativa (RCU) e monitoramento dos pacientes com DC ou RCU já diagnosticadas, requerendo monitoramento da atividade da doença.

Introdução: As DII são definidas como inflamações intestinais crônicas autoimunes. A inflamação atinge principalmente os intestinos delgado e grosso. As principais doenças do grupo das DII são a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). Mundialmente, estima-se que a prevalência de DII gire em torno de 396 casos por 100.000 habitantes. A colonoscopia é considerada o padrão ouro no diagnóstico e monitoramento de pacientes com DII.

Pergunta: A utilização de calprotectina fecal possui acurácia comprovada e é capaz de reduzir o número de colonoscopias em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença?

Evidências científicas: Após busca na literatura, foram incluídos para análise sete estudos acerca da validade e confiabilidade do teste e quatro acerca de informações econômicas. O uso da medida da calprotectina fecal demonstrou melhores resultados de sensibilidade quando comparado à especificidade, caracterizando melhor capacidade de identificar indivíduos de fato portadores da doença do que de identificar sujeitos de fato não portadores da condição. Os estudos apresentam uma grande variabilidade entre os métodos empregados que avaliam o teste de calprotectina fecal, especialmente quanto ao ponto de corte utilizado para análise.

Avaliação econômica O proponente apresentou uma análise de custo-benefício (ACB), sendo uma análise na qual a efetividade é transformada em valor monetário. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de R\$ -671,85 com a inclusão da calprotectina fecal, em uma perspectiva da saúde suplementar em um horizonte temporal de um ano que inclui o tempo de diagnóstico e primeiro monitoramento dos pacientes.

Avaliação de impacto orçamentário: O proponente apresenta com resultado com a inclusão do teste de calprotectina fecal uma economia de aproximadamente R\$ 19.49 milhões no primeiro ano e R\$ 33.50 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 132.4 milhões em cinco

anos. A análise de impacto orçamentário realizada pelo proponente foi reproduzida na planilha padrão da ANS com atualização dos valores da CBHPM 2018 e considerando em um cenário conservador que mesmo os pacientes que realizarem a CF, faram também uma colonoscopia para confirmação diagnóstica resultaram em uma economia em cinco anos de R\$ 74 milhões. Na replicação na planilha do proponente, atualizando os valor da CBHPM a economia seria de 176 milhões.

Experiência internacional: As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Canadá (CADTH) incorporou o exame para crianças e adultos para diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável, monitorando o curso da DII. O NICE do Reino Unido recomenda como uma opção para apoiar os clínicos com o diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável em adultos e crianças.

Considerações Finais: Os estudos incluídos nas revisões apresentaram grande heterogeneidade de pontos de corte (*cut off*) nos estudos, com uma tendência a resultados mais sensíveis utilizando o ponto de corte de 50 µg /g, tanto no diagnóstico quanto no monitoramento, os estudos demonstraram uma sensibilidade alta do exame, com valores mais altos que de especificidade. O exame apresenta acurácia e poderia reduzir o número de colonoscopias na saúde suplementar como um exame complementar para diagnóstico e monitoramento de DIIs.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 09 a 18 do documento submetido pelos proponentes (_9705638 e 9729909) são apresentados aspectos relativos a:

(i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;

(ii) dados epidemiológicos; e

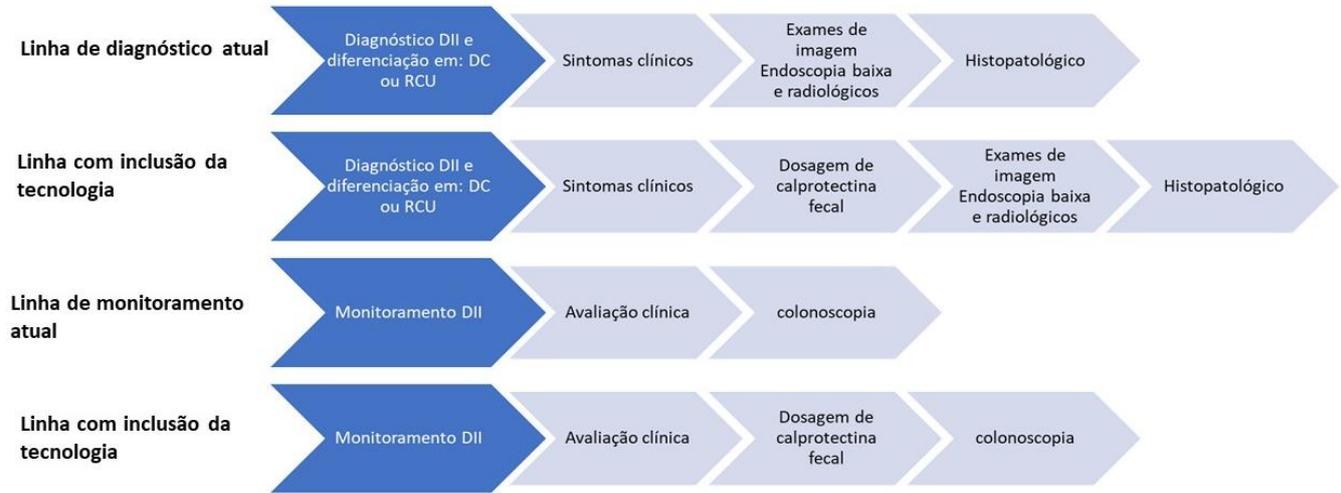
(iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

As chamadas doenças inflamatórias intestinais (DII) agrupam as doenças crônicas, progressivas e recidivantes, Retocolite Ulcerativa (RCU) e Doença de Crohn (DC). A RCU se caracteriza por episódios recorrentes de inflamação, principalmente na camada superficial (mucosa) do cólon, a doença tem como principal sintoma diarreia com sangue [1]. Da mesma forma, a DC tem como principal sintoma a diarreia seguida por sangramento, a doença apresenta acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus, mas com maior acometimento no íleo, cólon e região perianal, pode apresentar as formas inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. [2]

3.2. Tratamento recomendado

O proponente apresenta no PTC as opções para o diagnóstico das DII detalhadamente e especificando para DC e RCU nas páginas 16 a 18. Como apresentado no PCDTs de DC e RCU, para realização do diagnóstico e classificação da doença é necessário avaliar achados de sintomas clínicos, exames de imagem (endoscópicos e radiológicos) e histopatológicos (**figura 2**). A endoscopia digestiva baixa (colonoscopia) é considerada como padrão ouro para diagnóstico e avaliação da gravidade, extensão e distribuição das DII., junto com exame histopatológico, permite a diferenciação de RCU e DC. [1–3]. O proponente sugeriu que a calprotectina fecal seja utilizada visando reduzir o número de colonoscopias em indivíduos com suspeita clínica de DII ou com DII requerendo monitoramento da atividade da doença.

FIGURA 2 LINHA DE DIAGNÓSTICO DII



4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A calprotectina é uma proteína encontrada no citosol de algumas células, principalmente em neutrófilos, que ligada ao cálcio se torna um composto estável não decomposto nos intestinos. Em indivíduos com afecções inflamatórias intestinais, o número aumentado de neutrófilos no intestino leva a um conseqüente aumento dos níveis de calprotectina. Desta forma, a dosagem de calprotectina fecal pode ser utilizada como um marcador da inflamação e auxiliar no monitoramento e diagnóstico de DIIs.

4.2. Ficha técnica

Tipo: Dosagem fecal de Calprotectina (CBHPM 40303330)

Produtos relacionados a dosagem de calprotectina fecal possuem oito registros deferidos na ANVISA, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/q/?nomeProduto=calprotectina>

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Dosagem fecal de Calprotectina, para Diagnóstico e Monitoramento da Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa), visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Os dois proponentes construíram a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Figura 3**. Ambos encaminharam o mesmo PTC para apreciação.

FIGURA 3 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com suspeita de DII (DC ou RCU) com base na avaliação clínica e pacientes com diagnóstico confirmado de DII requerendo monitoramento da atividade da doença
Intervenção (tecnologia)	Dosagem fecal de Calprotectina <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico pré-colonosopia • monitoramento da atividade da doença
Comparação	Colonoscopia
Desfechos (outcomes)	Acurácia do teste Redução no número de colonoscopias
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, metanálises e estudos de diagnóstico

Pergunta: O uso da Dosagem fecal de Calprotectina é acurado, eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com suspeita ou monitoramento de DII (DC ou RCU) quando comparado a colonoscopia?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD - Centre for Reviews and Dissemination, também websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados, o proponente selecionou sete referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos:
 - Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de estudos de diagnóstico bem como estudos de diagnóstico individuais;

- Envolvendo diagnóstico ou monitoramento de DII (DC ou RCU), tendo como teste de referência a colonoscopia;
- Critério de exclusão de artigos:
 - Duplicatas, definidas como estudos individuais já incluídos em revisões sistemáticas incluídas nesta revisão OU mais de uma publicação sobre o mesmo estudo reportando os mesmos dados (ou conjunto de dados já contidos em publicações incluídas);
 - Estudos utilizando outros testes de referência que não colonoscopia OU para os quais não fosse possível determinar o teste de referência OU ainda que apresentassem resultados agrupados para mais de um teste de referência.

Além disso, os proponentes realizaram uma busca por avaliações econômicas e incluíram cinco estudos com esse desenho.

O proponente descreve que utilizou os *check lists* recomendados para cada tipo de estudo na avaliação de risco de viés, de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [4]

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no Anexo I, e considerou os seguintes itens como inadequados:

- PICO: pois a pergunta poderia estar formulada intervenção (Dosagem fecal de Calprotectina, ou Dosagem fecal de Calprotectina + colonoscopia) visto que o exame tem o objetivo de reduzir o número de colonoscopia, mas não poderia apenas substituir o outro. Além disso, poderia incluir desfechos de eficácia (hospitalizações, óbitos, qualidade de vida)
- Bases e dados; Como complemento o parecerista realizou buscas no embase;

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente as revisões sistemáticas. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Figura 4**.

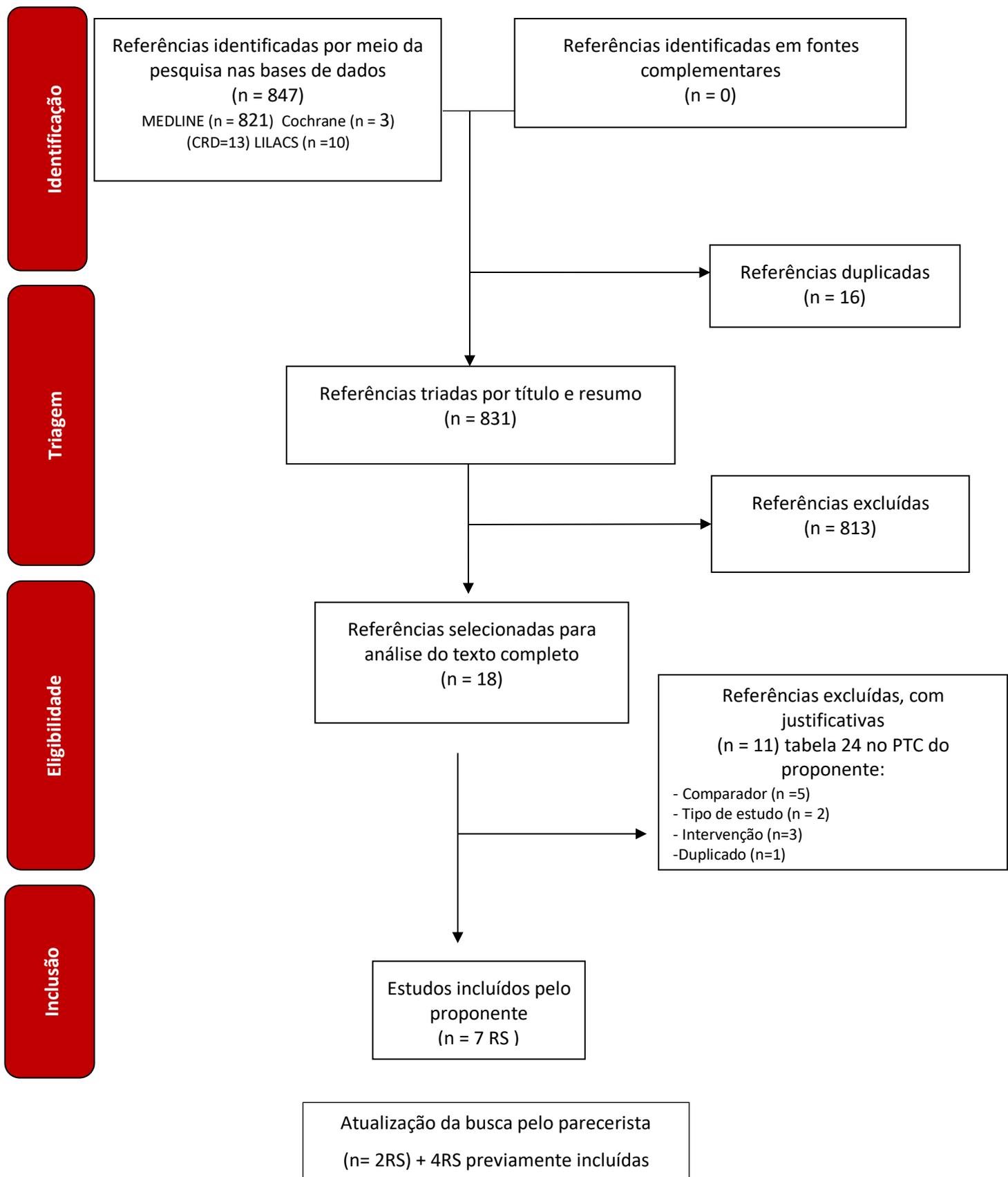
FIGURA 4 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO PROPONENTE

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Heida <i>et al</i> 2017 [5]	X	
Holtman <i>et al</i> 2016 [6]	X	Crianças

Boon et al 2015 [7]	X	
Mosli et al 2015 [8]		Revisão mais recente incluída pelo parecerista
Qiu et al 2015 [9]		Paciente pós-operatório
Lin et al 2014 [10]		Revisão mais recente incluída pelo parecerista
van Rheenen 2010 [11]	X	
Busca por avaliações econômicas		
Wright et al 2016 [12]		Análise econômica
Motaganahalli et al 2019 [13]		Análise econômica
Yang et al 2014 [14]		Análise econômica
Mindemark & Larsson 2012 [15]		Análise econômica

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca do proponente foi realizada em 2018. O parecerista utilizou a estratégia de busca baseada nos critérios estabelecidos no PICO do proponente, incluindo desfechos de eficácia. Para busca foram utilizados os itens (P- população) e (I- teste diagnóstico de interesse (teste index), replicando os termos do proponente para PUBMED e Cochrane. Para base do embase foram utilizados os termos: (('inflammatory bowel disease'/exp OR 'ulcerative colitis'/exp OR 'crohn disease'/exp) AND 'calgranulin'/exp OR 'fecal calprotectin'). Foi utilizado a data limite de maio de 2019. Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídas duas RS, o estudo Freeman, 2019 e o estudo Rokkas et al, 2018, dessa forma foram excluídas as RS referentes a monitoramento de pacientes adultos com DII mais antigos e de pior qualidade. Permaneceram 4 RS selecionado pelo proponente. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 5**.

FIGURA 5 FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo II** descreve as principais características dos sete estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE) ou qualidade metodológica (AMSTAR); e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: acurácia, apresentado pelos resultados de sensibilidade e especificidade, razão de verossimilhança, eficácia, além disso desfechos de segurança relacionada a eventos adversos. Para seguir os critérios da pergunta PICO dividimos os resultados relacionados ao diagnóstico das DII e ao monitoramento das DIIs.

Diagnóstico

Desfechos de sensibilidade e especificidade

O uso de CF para auxiliar no diagnóstico de DII foi avaliado por Van Rheenen et al (2010) e encontrou uma sensibilidade de 0,93 (IC95%0,85-0,97), e especificidade de 0,96 (IC95%0,79-0,99) para adultos. Van Rheenen et al (2010) avaliou crianças e adolescentes encontrou uma sensibilidade de 0,92 (IC95%0,84-0,96) e especificidade de 0,76 (IC95%0,62-0,86). Outra revisão conduzida por Holtman et al 2016 para avaliar a acurácia de testes não invasivos e combinações no diagnóstico de DII vs endoscopia + histopatológico em crianças sintomáticas, reuniu 10 estudos com a avaliação da CF, em metanálise realizada a CF apresentou uma sensibilidade de 0,99 (IC95% 0,92-1,00). Para especificidade a CF teve valor de 0,65 (IC95% 0,54-0,74).

Como complemento nos resultados de estudos para diagnóstico, a RS de Freeman, 2019 avaliou a acurácia dos testes de CF na atenção primária e secundária para detecção de DIIs. A revisão concluiu que a dosagem de CF parece ser mais preciso na identificação de DIIs com sensibilidade de 0,97 (IC 95%: 0,91- 0,99) em comparação com doenças intestinais orgânicas com sensibilidade de 0,80 (IC 95%: 0,76- 0,84), com correlação média a forte, mas baixa concordância. A sensibilidade parece ser mais baixa na atenção primária. Para o limiar de cut off de 50 µg / g, a sensibilidade variou de 0,85 (IC 95% 0,75 a 0,92) a 0,94 (IC 95% 0,75 a 0,90) e a especificidade de 0,67 (IC 95% 0,56 a 0,76) a 0,88 (IC 95% 0,77 a 0,94).

Impacto clínico- número de endoscopias(colonoscopias) evitadas

Van Rheenen et al (2010) descreve que o rastreamento com CF reduziria 67% no número de adultos que necessitam de endoscopia considerando um cenário hipotético de 100 adultos com suspeita de DII e uma prevalência de 32%, com três falsos positivos e dois falsos negativos.

Holtman et al 2016 traz que em uma coorte hipotética de 100 crianças com prevalência de 48% de DII, o auxílio do diagnóstico realizado com CF reduziria em 35% o número de endoscopia realizada em comparação com um cenário em que todas as crianças com sintomas seriam submetidas ao exame invasivo, mas também geraria 1 falso negativo, 18 falsos positivos. Já o cenário hipotético de Van Rheenen et al (2010) com uma prevalência de 61%, teríamos nove falsos positivos e cinco pacientes falsos negativos. De acordo com a análise de consequências para a prática clínica, no cenário hipotético de 100 pacientes, teriam sido evitadas 65 colonoscopias (verdadeiros negativos).

Monitoramento

Desfechos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN

Para a doença já diagnosticada e em monitoramento de doença ativa, Rokkas, 2018 em uma RS atualizada com estudos não incluídos nas RS anteriores[8,10], incluiu 25 estudos nas metanálises realizadas. Na análise a CF teve uma sensibilidade de 85% (IC 95%: 82–87%) e especificidade de 75% (IC95%: 71–79%) em comparação com o padrão-ouro (colonoscopia). Tanto as análises de sensibilidade como de especificidade apresentam alta heterogeneidade. O autor apresenta na curva ROC a área sob a curva de 0,88 (IC95%:0,85-0,90). Os valores preditivos foram de VPP: 76% (IC 95%: 73-79%) e VPN: 82% (IC95%: 79-85%).

Quando observado diferentes valores de *cut off*, pois havia uma grande amplitude de 48 até 400µg/g. Para o cut off até de 50 µg / g, a sensibilidade foi de 90,6% (IC95%: 87,9-92,9) e especificidade de 60,7% (IC 95%: 53,7-67,4) Para o cut off até 100 µg a sensibilidade foi de 88,2% (IC 95%: 86,5- 89,8), especificidade de 67% (IC 95%: 63,3 - 70,6), e valores acima de 100 µg a sensibilidade foi de 80% (IC 95%:77,7-82,2), e especificidade de 78,2% (IC 95%:75,7 -80,6). Entre as DIIs, a CF parece ter performance melhor na RCU que na DC. Na doença de crohn, a CF teve sensibilidade de 82,4% (IC 95%:80.2-84.4), e especificidade de 72,1% (IC95%:69-75). Para RCU a CF teve sensibilidade de 87,3% (IC 95%:85,4– 89,1) e especificidade de 77,1 % (IC 95%: 73,7 – 80,3).

Heida et al, 2017 em uma RS com síntese qualitativa dos dados, incluíram seis estudos de pacientes com DII assintomáticos e que obtiveram valores normais de CF repetidos apresentaram uma probabilidade de permanecer em remissão de 67 a 94% nos 2-3 meses seguintes. Por outro lado, os pacientes assintomáticos com CF elevada (fora da normalidade) apresentam chance de recaída aumentada em 53 a 83%. Outra revisão sistemática sem metanálise realizada por Boon et al 2015,

comparou métodos não invasivos com achados de colonoscopia com ou sem histológico, incluindo 33 estudos que avaliaram CF. Como em outras revisões houve grande variabilidade entre os grupos, valores de cut-off variados, o coeficiente de correlação foi de $r=0,83$ na RCU e de $r=0,75$ na DC. A variação dos valores de sensibilidade e especificidade entre os estudos dessas revisões são apresentados na tabela do anexo II.

Lembrando que a sensibilidade mostra o quanto o exame identifica os verdadeiros positivos (acurácia na classificação dos doentes), já a especificidade apresenta a probabilidade de o teste identificar os verdadeiros negativos (acurácia na identificação dos não doentes). Algo que todas as revisões apresentaram foi a grande variabilidade na definição do ponto de corte (cut off) nos estudos incluídos e isso gerou grande heterogeneidade entre eles.

Desfechos de segurança

Em nenhum dos estudos incluídos foi apresentado comparação e descrição de eventos adversos entre a CF vs o exame endoscópico.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-benefício, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo II** do presente documento.

A avaliação de custo-benefício apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

1. Modelo: modelo de Árvore de decisão foi desenvolvido como objetivo de reproduzir um evento diagnóstico e subsequente monitoramento de pacientes com DII. O paciente inicia como caso em investigação, o modelo considera quatro estados (CF verdadeiro positivo e falso-negativo que seguem na árvore para monitoramento, também os verdadeiros negativos e negativos que não seguem na árvore, no outro braço temos a colonoscopia positiva e negativa).
2. Perspectiva: saúde suplementar.
3. Horizonte temporal: os autores relatam o uso de um horizonte de tempo de um ano, justificada pelo período de diagnóstico e o primeiro exame após confirmação para monitoramento. Por ser uma doença crônica poderiam ter considerado um horizonte temporal maior.

4. População-alvo: Pacientes com suspeita de DII com base na avaliação clínica e pacientes com diagnóstico confirmado de DII, RCU ou DC, requerendo monitoramento da atividade da doença. O proponente utiliza uma prevalência de 0,66
5. Comparador: colonoscopia
6. Taxa de desconto anual: não utilizado, horizonte de um ano.
7. Desfecho de efetividade: As estimativas de efetividade (sensibilidade e especificidade) foram retiradas do estudo Mosli *et al.*, 2015. número de colonoscopias evitadas.
8. Estimativa de recursos: foram considerados nos custos consultas, exames, procedimentos e honorários, sendo os custos unitários extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e Planserv.
9. Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:
 - CF: R\$ 359,86 de acordo com CBHPM 2016, outros exames e consulta de acordo com CBHPM 2016.
 - Procedimento de colonoscopia incluindo o exame, consultas e exames complementares R\$ 1.394,77 de acordo com a CBHPM 2016 e Planserv, 2018.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou a diferença de custo benefício incremental (RCEI) teve um valor de -R\$671,85, apresentando uma economia com a utilização de CF dentro de um ano por paciente e evitando, quando a CF é utilizada como primeiro exame diagnóstico, que 24,82% dos pacientes fossem submetidos a colonoscopias quando comparado ao uso da colonoscopia como único exame diagnóstico. No monitoramento de pacientes confirmados, evitou-se que 66% dos pacientes fossem submetidos a duas colonoscopias por ano. Os resultados são apresentados nas **Tabelas 2**.

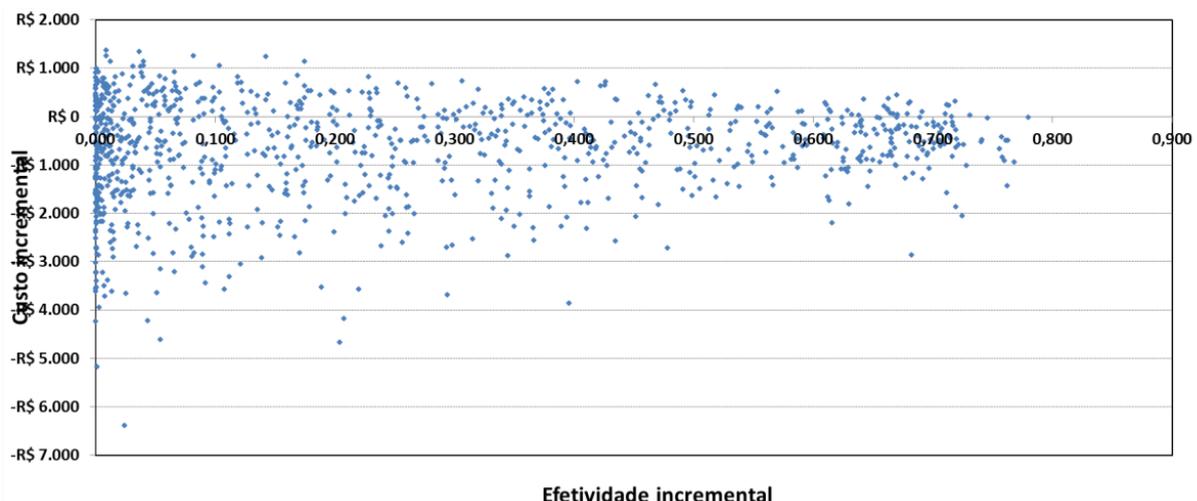
TABELA 1 Taxa de retorno interna de acordo com custo-benefício incremental da Calprotectina fecal do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Resultados	Calprotectina fecal	Colonoscopia	Incremental
Custo Total	R\$2.349,40	R\$3.021,25	-R\$671,85
Calprotectina fecal Diag.	R\$590,67	-	R\$590,67
Colonoscopia Diag.	R\$979,04	R\$1.302,26	-R\$323,22
Calprotectina fecal Mon.	R\$779,69	-	R\$779,69
Colonoscopia Mon.	-	R\$1.718,99	-R\$1.718,99

Resultados	Calprotectina fecal	Colonoscopia	Incremental
Diagnóstico			
Verdadeiro positivo	58,08%	66,00%	-7,92%
Falso Positivo	9,18%	0,00%	9,18%
Verdadeiro negativo	24,82%	34,00%	-9,18%
Falso Negativo	7,92%	0,00%	7,92%
Colonoscopias Diagnóstico	75,18%	100,00%	-24,82%
Colonoscopias Acompanhamento (2x/ano)	0%	66%	-66%

O proponente realizou análise de sensibilidade univariada, que demonstrou que os fatores que mais influenciam são os custos do procedimento (colonoscopia), seguido da prevalência da doença. Também realizou uma análise de sensibilidade probabilística e demonstrou que a utilização de do teste de CF como primeiro exame diagnóstico sempre resultará em redução no número de colonoscopias sendo que em 72,9% dos resultados, demonstrou que será cost saving (figura 6).

FIGURA 6 RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA REALIZADA PELO PROPONENTE



Os achados do proponente devem ser interpretados com cautela. A utilização de dados baseadas nos no estudo de Mosli, 2015 poderiam ter sido atualizados para as revisões mais recentes com valores de sensibilidade e especificidade separados para diagnóstico com CF, e monitoramento da doença ativa,

de acordo com os estudos, talvez na análise de sensibilidade os valores já estejam contemplados. Além disso, poderia devem ser consideradas com cautela, os resultados, pois o proponente não descreve a fonte dos dados epidemiológicos de prevalência utilizada, que aparentemente comparando com os números apresentados no PTC parecem maiores na avaliação econômica. Poderia ter utilizado a prevalência na população de DII para diagnóstico e a prevalência de doença ativa no monitoramento. Outra questão que poderia ser melhor discutida é a escolha do tipo de análise, a avaliação de custo-benefício apresenta algumas vantagens, mas grandes limitações em relação a valoração monetária dos eventos em saúde, por essa escolha o proponente poderia ter descrito melhor a valoração da efetividade e descrever melhor a opção de apresentação dos resultados (aparentemente foi taxa de retorno interna), mas há um parágrafo que traz referência a RCEI: *“Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.”*

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo V** do presente documento.

A AIO foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: diagnóstico e monitoramento de DIIs (DC ou RCU)
- 2) Modelo: o proponente elaborou o modelo utilizando o software Excel 2016 para a produção da AIO. Nesta análise crítica foi utilizado o software Microsoft Excel® para replicar a AIO da introdução da CF no mercado de saúde suplementar.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:

A- Cenário atual: Colonoscopia = 100% do diagnóstico e monitoramento

B-Projetado: CF= 100% do diagnóstico e monitoramento. Cenário base, com custo da calprotectina fecal e do segundo exame de colonoscopia no diagnóstico e monitoramento. Também projetaram um cenário apenas com o custo da calprotectina fecal, desconsiderando que parte dos pacientes realizariam o segundo exame de colonoscopia, e o custo da colonoscopia.

6) Comparador: colonoscopia apenas.

7) Delimitação da população de interesse: O proponente considerou os valores de prevalência e incidência das DIIs no Brasil, de acordo com a literatura e calculou perante os números da cobertura da saúde suplementar. Além disso, consideraram a projeção de crescimento populacional do IBGE para 2020 até 2024 (**tabela 2**). Não há muitas fontes sobre prevalência no Brasil todo, os estudos disponíveis até o momento trazem informação sobre Espírito Santo e São Paulo.

TABELA 2 PROJEÇÃO POPULAÇÃO ELEGIVEL PELO PROPONENTE

População	2020	2021	2022	2023	2024
Monitoramento	18.260	18.260	21.965	25.695	29.447
Diagnóstico	0	3.706	3.729	3.752	3.774
População com DII	18.260	21.965	25.695	29.447	33.221

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente utilizou valores da CBHPM de 2016, além disso considerou uma incorporação de 100%. O proponente estimou uma economia de aproximadamente -R\$ 19.49 milhões no primeiro ano e -R\$ 33.50 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ -132.40 milhões em cinco anos para o sistema de saúde suplementar. Em um cenário alternativo, considerando somente o custo do teste de calprotectina fecal contra o custo da colonoscopia, estimou-se uma economia de aproximadamente R\$ 2.61 milhões no primeiro ano e R\$ 2.68 milhões no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 13.24 milhões em cinco anos.

A análise de impacto orçamentário realizada pela parecerista foi reproduzida na planilha padrão da ANS utilizando os valores de 2018 da CBHPM (**tabela 3**) e considerando dois exames/ano pensando no diagnóstico e monitoramento nos anos seguintes, para colonoscopia no cenário de inclusão da dosagem de CF, foi considerado um exame/ano, como considerado pelo proponente. Com a utilização dessas fontes de custos, obteve-se resultados semelhante ao proponente e foi encontrado uma

economia com a inclusão da dosagem de CF, primeiro alterando na planilha do próprio proponente (**tabela 4**) a economia seria ainda maior, com um impacto em cinco anos de -R\$176,9 milhões. Na planilha do proponente, o que difere na análise na planilha da ANS é a consideração no cálculo dos valores de sensibilidade e especificidade, impactando no número de colonoscopias realizadas para confirmação diagnóstica, dessa forma apenas parte dos pacientes fará a colonoscopia e não todos como no cálculo realizado na planilha da ANS. Na planilha da ANS (**tabela 5**) mesmo considerando que todos os pacientes que realizam CF faram pelo menos uma colonoscopia também gerou uma economia em cinco anos de R\$- 74,622,188.16 (**figura 7**). Mas é necessário ter cautela e considerar a possibilidade de falsos negativos, valores que não foram considerados, e o uso de dados epidemiológicos oriundos de estudos da região sudeste apenas.

TABELA 3 – PARÂMETROS DE CUSTO E FONTES DE DADOS UTILIZADAS PELA PARECERISTA

Custo	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Consulta médica	R\$ 104.64	2	Cód. '10101012 CBHPM 2018
Hemograma com contagem de plaquetas ou frações	R\$ 18.01	1	40304361 CBHPM 2018
Colonoscopia	R\$ 967.53	2	40201082 CBHPM 2018
Custos hospitalares da colonoscopia	R\$ 355.71	1	Dado do proponente Planerv, 2018
VHS	R\$ 8.12	1	'40304370 CBHPM 2018
Proteína C reativa	R\$ 44.97	1	40308391 CBHPM 2018
Dosagem fecal de calprotectina	R\$ 381.95	2	40303330 CBHPM 2018

TABELA 4 AIO PROPONENTE COM CBHPM 2018

Cenários	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Pré-incorporação	52,053,713	59,927,805	67,848,325	75,813,229	83,820,401	R\$339,463,473
Pós-incorporação	25,933,876	29,214,550	32,513,228	35,829,070	39,161,181	R\$162,651,904
Incremental	-26,119,837	-30,713,255	-35,335,097	-39,984,159	-44,659,221	-R\$176,811,569

TABELA 5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADO PELA PARECERISTA

Ano	Impacto orçamentário cenário pré-incorporação	Impacto orçamentário cenário pós	Impacto orçamentário incremental
-----	---	----------------------------------	----------------------------------

2020	58,564,202.40	47,967,559.20	R\$- 10,596,643.20
2021	70,447,026.60	57,700,297.80	R\$- 12,746,728.80
2022	82,410,031.80	67,498,709.40	R\$- 14,911,322.40
2023	94,443,596.28	77,354,913.24	R\$- 17,088,683.04
2024	106,547,720.04	87,268,909.32	R\$- 19,278,810.72
Total	412,412,577.12	337,790,388.96	R\$- 74,622,188.16

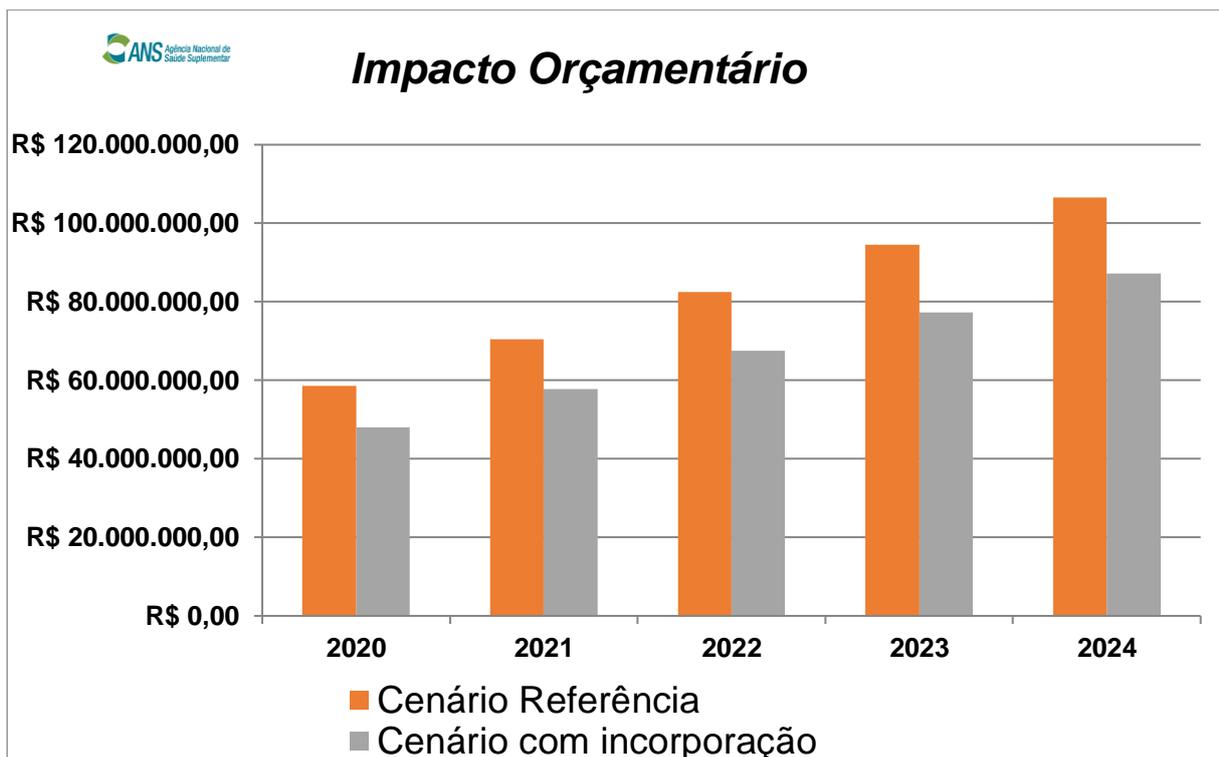


FIGURA 7 GRÁFICO COMPARATIVO CENÁRIO ATUAL E COM A INCORPORAÇÃO DA CF REALIZADO PELA PARECERISTA

Também foi realizado outra análise considerando a incorporação da CF, sem a necessidade do uso de colonoscopia para confirmação diagnóstica a economia gerada seria muito grande, mas esse cenário dificilmente seria aplicado. Dessa forma, o impacto orçamentário gerado seria em torno de - R\$-75 milhões. **(Tabela 7)**

TABELA 6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE INCORPORAÇÃO SEM COLONOSCOPIA PARA CONFIRMAÇÃO

Ano	Impacto orçamentário cenário pré-incorporação	Impacto orçamentário cenário pós (sem colonoscopia)	Impacto orçamentário incremental
2020	17,667,097.80	6,974,407.00	- 10,692,690.80
2021	21,251,796.45	8,389,531.75	- 12,862,264.70
2022	24,860,683.35	9,814,205.25	- 15,046,478.10
2023	28,490,855.91	11,247,281.65	- 17,243,574.26
2024	32,142,314.13	12,688,760.95	- 19,453,553.18
Total	124,412,747.64	49,114,186.60	- 75,298,561.04

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Recomendações das agências de ATS internacionais:

NICE/Inglaterra www.nice.org.uk, recomenda a dosagem CF como diagnóstico diferenciado de DIIs em pacientes adultos. Para crianças a dosagem de CF é recomendada como opção para apoiar os clínicos no diagnóstico diferencial de DII ou não DII (incluindo síndrome do intestino irritável).

CADTH/Canadá <http://www.cadth.ca/>, incorporou o exame para crianças e adultos como diagnóstico diferencial entre DII e síndrome do intestino irritável, monitorando o curso da DII e monitorando os resultados pós-operatórios ou do tratamento em pacientes com DII.

Nos EUA a dosagem de CF é aprovada pelo FDA e recomendado por sociedades gastroenterológicas no mundo todo. o diagnóstico diferencial de IBD e IBS em pacientes adultos no Reino Unido pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) quando o encaminhamento para cuidados secundários está sendo considerado e não há suspeita de câncer.

5.7. Implementação

A implementação da dosagem de CF no cenário nacional pode necessitar de adaptações em laboratórios que não realizam esse exame, como apontado pelo proponente para dosagem da CF deve

ser realizada no equipamento Phadia 250 ou Phadia 2500/5000 e utilizar o software Phadia IDM/Prime e seu uso em regiões menos desenvolvidas poderá necessitar de adaptações.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia da Calprotectina fecal para o diagnóstico e monitoramento de Doenças intestinais inflamatórias é baseada em seis revisões sistemáticas que trazem informações sobre sensibilidade e especificidade da CF comparando com o padrão-ouro colonoscopia. Os estudos incluídos nas revisões apresentaram grande heterogeneidade de pontos de corte (*cut off*) nos estudos, com uma tendência a resultados mais sensíveis utilizando o ponto de corte de 50 µg /g, no diagnóstico e monitoramento. Também nas metanálises a CF teve valores de sensibilidade mais altos que especificidade. O nível de evidência dos desfechos foi considerado na maioria dos estudos com baixo. A CF apresenta acurácia para diagnóstico e monitoramento dos pacientes em investigação ou monitoramento das DIIs, apesar dos estudos não trazerem informações sobre segurança a CF apresenta acurácia e pode auxiliar na redução no número de colonoscopias realizadas.

O impacto orçamentário realizado pelo proponente e parecerista demonstraram uma economia com a incorporação do exame, mas é preciso ter cautela pois com a ocorrência de falsos negativos que necessitaram repetir o exame em seguida.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas. Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS 861 2002:557–76.
- [2] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn 2017.
- [3] Telles JEQ, Baldin RKS, Amarante HMB dos S, Bonardi RA, Baldin Júnior A. Do standardization and quantification of histopathological criteria improve the diagnosis of inflammatory bowel disease? *J Bras Patol e Med Lab* 2014;50:221–8. doi:10.5935/1676-2444.20140019.
- [4] Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- [5] Heida A, Park KT, Van Rheenen PF. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:894–902. doi:10.1097/MIB.0000000000001082.
- [6] Holtman GA, Lisman-van Leeuwen Y, Reitsma JB, Berger MY. Noninvasive Tests for Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137:e20152126. doi:10.1542/peds.2015-2126.
- [7] Boon GJAM, Day AS, Mulder CJ, Geary RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2015;21:11469–80. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11469.
- [8] Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:802–19. doi:10.1038/ajg.2015.120.
- [9] Qiu Y, Mao R, Chen B, He Y, Zeng Z, Xue L, et al. Fecal Calprotectin for Evaluating Postoperative Recurrence of Crohn’s Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:315–22. doi:10.1097/MIB.0000000000000262.

- [10] Lin J-F, Chen J-M, Zuo J-H, Yu A, Xiao Z-J, Deng F-H, et al. Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–15. doi:10.1097/MIB.000000000000057.
- [11] Van Rheenen PF, Van De Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369. doi:10.1136/bmj.c3369.
- [12] Wright EK, Kamm MA, Cruz PD, Hamilton AL, Ritchie KJ, Bell SJ, et al. Cost-effectiveness of Crohn's disease post-operative care. *World J Gastroenterol* 2016;22:3860–8. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3860.
- [13] Motaganahalli S, Beswick L, Con D, van Langenberg DR. Faecal calprotectin delivers on convenience, cost reduction and clinical decision making in inflammatory bowel disease: a real world cohort study. *Intern Med J* 2019;49:94–100. doi:10.1111/imj.14027.
- [14] Yang Z, Clark N, Park K. Effectiveness and cost-effectiveness of measuring fecal calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in adults and children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:253–62. doi:10.1021/nn300902w.Release.
- [15] Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552–5. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.10.015.

Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Calprotectina Fecal_9705638_9729909

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			
Autores	2	Identifica os autores.		x			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		x			
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				8
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				8
Métodos							

Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				32
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				32-34
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				32
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				32
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				32
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				35
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				35
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				35
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x		x		35
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				38-40
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				104

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				37
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				97-103
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		41-84
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).			x		41-84
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				41-84
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				86-87
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				86-87
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.	x				87-87
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				94-101

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3, 4.1, 4.2	Não	Os proponentes não apresentam esses dados no PTC. São dois proponentes, mas com o mesmo conteúdo.
8.4	Parcial	O PTC está adequado ao PICO apresentado, porém há uma busca separada por avaliações econômicas que poderiam ser retiradas do PTC.
9.3 e 9.4	Parcial	O proponente apresenta resultados de todos os estudos incluídos, porém poderia ter apresentado de forma mais organizada e resumida. Além disso, a apresentação da avaliação de risco de viés poderia ter seguido essa organização também.

ANEXO II – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
Heida <i>et al</i> 2017 [5] Revisão Sistemática de 6 estudos Holanda	<i>Monitoramento</i> Estudos com pacientes adultos com diagnóstico de DII em remissão no início do seguimento e que apresentaram pelo menos duas medidas consecutivas de CF. (n=552)	CF X Colonoscopia	Verdadeiros +positivos Verdadeiros negativos Falsos positivos Falsos negativos	Varição entre os estudos incluídos na revisão Verdadeiros positivos: 13%-40% Verdadeiros negativos: 20%-63% Falsos positivos: 4%-30% Falsos negativos: 4%-16%	Muito baixa (Imprecisão nos cut offs, limitação metodológica e viés de publicação)
Limitações: Limite de idioma inglês, seleção dos resumos apenas por um pesquisador e Heterogeneidade significativa em relação a doença e níveis de corte de CF.					
Boon, et al 2015[7] Revisão Sistemática de 36 estudos Nova Zelândia	<i>Monitoramento</i> Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico de DII;	Marcadores fecais (calprotequina em 33 estudos) X colonoscopia e/ou histologia	Sensibilidade Especificidade Valor preditivo positivo; Valor preditivo negativo.	Varição entre os estudos incluídos na revisão Sensibilidade: 51,6% - 100% Especificidade: 6,7% - 100% VPP: 6,6% - 100% VPN: 38% - 100%	Muito baixa (Imprecisão e limitação metodológica)
Limitações: Grande variabilidade de cut off para definição da CF e endoscopia. Estudos heterogêneos como demonstrado nos resultados.					
Van Rheenen 2010 Revisão sistemática com metanálise de 13 estudos	<i>Diagnóstico</i> Estudos com pacientes com suspeita de DII; avaliados por colonoscopia (adultos=670) (crianças e adolescentes=371)	Calprotequina fecal x Endoscopia baixa ou alta com biopsia	Sensibilidade Especificidade	Sensibilidade: Adultos 0,93 (IC95%0,85 0,97); Crianças e adolescentes 0,92 (IC95%0,84 0,96). Especificidade: Adultos 0,96 (IC95%0,79 0,99); Crianças e adolescentes 0,76 (IC95%0,62 0,86).	Baixa (viés de publicação e risco de viés)

Limitações: limitou o idioma para estudos em inglês.					
Holtman Revisão sistemática e matanálise de 19 estudos et al 2016	<i>Diagnóstico</i> Estudos com crianças internadas com sintomas gastrointestinais sugestivos de DII. (n=2806)	Marcadores inflamatórios (entre eles CF) X colonoscopia	Sensibilidade Especificidade	Sensibilidade: 0,99 (IC95% 0,92-1,00); Especificidade: 0,65 (IC95% 0,54-0,74)	Moderado (risco de viés)
Limitações: Heterogeneidade entre os estudos.					
Rokkas et al, 2018 Grécia	<i>Monitoramento</i> Estudos com pacientes adultos com DII, com doença ativa sintomática, confirmada endoscopicamente.	Calprotectina fecal x Endoscopia na DII ativa	Sensibilidade Especificidade ROC- AUC	Sensibilidade 85% Especificidade 75% AUC 0,88	Baixo (viés de publicação, limitações metodológicas)
Limitações: Grande heterogeneidade entre os estudos incluídos. Limite de idioma inglês.					
Freeman et al, 2019 Reino Unido	<i>Diagnóstico</i> Estudos com pacientes adultos em investigação de DII nos cuidados primários ou secundários.	Calprotectina fecal x colonoscopia e/ou histologia	Sensibilidade Especificidade	limiar de 50 µg / g, a 0,85 (IC 95% 0,75 a 0,92) a 0,94 (IC 95% 0,75 a 0,90) 0,67 (IC 95% 0,56 a 0,76) a 0,88 (IC 95% 0,77 a 0,94).	Baixo (risco de viés, imprecisão)
Limitações: Grande heterogeneidade entre os estudos					

CF: calprotectina fecal; RCU: retocolite ulcerativa; DC: doença de Crohn; DII: doença inflamatória intestinal.

Tabela AMSTAR

Questões do AMSTAR-2	Freeman (2019)	Rokkas (2018)	Heida (2018)	Holtman (2016)	Boon (2015)	van Rheenen (2010)
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	SIM	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM

2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	SIM	PARCIAL	Parcial	Sim	NÃO	NÃO
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	SIM	SIM	Sim	NÃO	SIM
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	SIM	SIM	NÃO	Sim	NÃO INFORMADO	NÃO
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	SIM	SIM	Sim	NÃO INFORMADO	SIM
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	SIM	NÃO	NÃO	Sim	NÃO	SIM
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	SIM	SIM	SIM	Parcial	NÃO	SIM
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	SIM	Não se aplica	Sim	Não se aplica	SIM
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	SIM	Não se aplica	Sim	Não se aplica	SIM
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	SIM	SIM	Sim	NÃO	SIM

14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	SIM	Não se aplica	Sim	Não se aplica	SIM
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	SIM	SIM	Sim	SIM	SIM
QUALIDADE	ALTA	Baixa	Baixo	Moderado	Criticamente baixo	Baixo
PTC	INCLUÍDA	INCLUÍDA	EXCLUÍDA	INCLUÍDA	Incluída	Incluída

Anexo III: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020
Estudo em análise: Calprotectina Fecal_9705638_9729909

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				1
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				6
Contexto e localização	6	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				6

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				6
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				6
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				6
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				7
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				8
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	x				9 e anexo i

Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				8
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		x			
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				10
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				10
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				12
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.	x				14
Outros							

Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				15

Fontes:

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

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

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

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	não	Não foi apresentado um resumo executivo no documento.
4	Parcial	Não foi apresentado na AE, porém há a descrição no PTC.
22	não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.

Anexo IV: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Calprotectina Fecal_9705638_9729909

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				4
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				4
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				4
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				4
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				7
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.		x			
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				5

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				5
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				4
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				5 e anexo
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				5
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				anexo

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).		x			
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				6
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				7
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				7
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	x				8
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				9

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	parcial	O proponente não descreve com detalhes as informações da intervenção e comparador, justificando que utilizou os dados apresentados na Avaliação econômica.
6	parcial	A descrição das quotas de mercado não foi apresentada, provavelmente porque a CF não substitui completamente a colonoscopia, mas seria um complemento. Poderia ter utilizado os números de redução de colonoscopia.
23	Não	Não apresentam declaração de conflito de interesses.

