

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**CICLO 2019/2020**

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	108	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Identificação multiplex por PCR para meningite/Encefalite	
Indicação de uso	Diagnóstico de infecções em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
37435.13NFZiuAzncSM	9705215	Soc. Brasileira de Patologia Clínica e medicina Laboratorial

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

De acordo com a informações apresentadas pelo proponente no PTC, “Meningite e encefalite são doenças infecciosas com potencial caráter de emergência. Estas infecções estão associadas a alta morbidade e mortalidade, particularmente nos casos de meningite bacteriana, nos quais a doença pode ser rapidamente fatal e, quando não, pode acarretar na ocorrência de sequelas permanentes, como perda de membros, complicações visuais e auditivas, convulsões e déficit cognitivo. Os melhores desfechos no manejo do quadro infeccioso são obtidos com o início rápido da terapia antimicrobiana apropriada. No entanto, a avaliação laboratorial a partir da suspeita de meningite/encefalite é complexa, em consequência da amplitude do diagnóstico diferencial e da difícil associação dos sinais e sintomas clínicos a microrganismos específicos.”

“Segundo a estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, mais de 1,2 milhão de casos de meningite bacteriana ocorrem no mundo a cada ano. As taxas de incidência e letalidade variam de acordo com a região, país, patógeno e faixa etária. Caso não tratada, a taxa de letalidade da doença pode chegar a 70%, e um em cada cinco sobreviventes de meningite bacteriana pode ser acometido por sequelas permanentes, incluindo perda auditiva, incapacidade neurológica ou perda de um membro.”

O proponente alega que os patógenos envolvidos nos processos de encefalite e meningite precisam ser rapidamente identificados para que o tratamento adequado seja iniciado o mais rápido possível. Assim, depende-se que a precisão e rapidez do teste sejam os desfechos de maior interesse.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

De acordo com as informações apresentadas pelo proponente no PTC, “O FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel é um teste diagnóstico in vitro, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, vírus e leveduras de amostras de LCR, obtidos por uma punção lombar de indivíduos com sinais e sintomas de

meningite e/ou encefalite”. Os patógenos identificados pelo FilmArray® ME Panel são as bactérias *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*; os vírus: Citomegalovírus, Herpes vírus humano 6, Parecovírus humano, Vírus Varicella-Zóster, Enterovírus, Vírus herpes simples 1, Vírus herpes simples 2; e a levedura *Cryptococcus neoformans/gattii*.

O proponente informou também que “A bolsa FilmArray® ME é um sistema fechado descartável que inclui todos os componentes químicos necessários para isolar, ampliar e detectar o ácido nucleico de vários agentes patogênicos de meningite e encefalite numa única amostra de LCR obtida por punção lombar.”

Etapas do teste: a primeira é a extração do material genético, com lises mecânica e química. Posteriormente, ocorre a purificação do ácido nucléico utilizando-se esferas magnéticas. Em seguida, são adicionados reagentes para a etapa de PCR multiplex, onde o DNA do microrganismo presente na amostra será amplificado. A segunda fase do PCR ocorre à fim de diluir e corar os produtos da primeira fase com um corante fixador de DNA. *Primers* contidos na segunda fase do PCR aumentam a sensibilidade e a especificidade das reações. A quarta e última fase é caracterizada pela realização da análise de fusão do DNA por meio do aumento da temperatura do meio, provocando a fusão de um produto específico do PCR.

O proponente fez a seguinte indicação de uso: Pacientes com suspeita de ou em investigação para meningite ou encefalite.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foram incluídos oito estudos nesta análise, 4 retrospectivos e 4 prospectivos realizados entre 2016 e 2019 e descreveram, em sua maioria, resultados de concordância entre o FilmArray e testes usuais de diagnóstico.

Há grande heterogeneidade entre os estudos pois cada um estudou patógenos diferentes (com técnicas diferentes) e grande heterogeneidade da população incluída (neonatos, pacientes em faixa pediátrica, pacientes HIV+). Neste sentido, não é recomendável realizar síntese quantitativa dos resultados.

Nenhum dos oito estudos teve o desenho ideal para se avaliar a acurácia, sensibilidade ou especificidade de um teste (estudo randomizado prospectivo em comparação com técnica padrão-ouro).

De modo geral, a maioria dos estudos mostrou grande concordância entre o resultado do FilmArray e algum método clínico/laboratorial de teste.

Apenas alguns estudos, como o Graf 2016, utilizaram culturas para a realização de diagnóstico.

Alguns estudos indicaram baixa concordância entre o FilmArray e o teste usual para patógenos fúngicos (Liesman 2018) e o vírus do Nilo (Wotton 2016).

Alguns patógenos passíveis de investigação pelo FilmArray (*Listeria monocytogenes*; Vírus Varicella-Zóster) não foram investigados ou representaram apenas uma pequena porção das amostras incluídas no estudo. Deste modo, a análise de concordância deve ser interpretada com cautela, pois a maior parte dos estudos relatou a concordância apenas entre alguns patógenos selecionados (sendo que o maior corpo da evidência é de patógenos virais).

Nenhum estudo relatou desfechos clínicos finais como mortalidade, necessidade de internação em unidade intensiva ou tempo de internação. Apenas dois estudos relataram tempo ao diagnóstico, sendo que o estudo de Messacar 2016 demonstrou redução de 7 horas para o diagnóstico ($p < 0,001$). Portanto, qualquer conclusão de que a incorporação do FilmArray trará benefícios clinicamente relevantes aos pacientes fica extremamente limitada.

Quanto às características metodológicas dos estudos incluídos, ressalta-se a falta de descrição de mascaramento do resultado do teste referência e a não padronização de um padrão-ouro para a maior parte das amostras. A ausência de padronização deve ser considerada como um risco de viés importante.

Resultados dos estudos:

Desfecho **medida de concordância** entre os testes comparados:

Graf 2016: 92,5% de testes positivos em 67 culturas positivas e 0% de testes positivos em 66 culturas positivas.

Concordância geral = 96,2%.

Leber 2016: 99,8% de concordância em 21.840 análises de 1.560 amostras incluídas.

FilmArray detectou 141 positivos enquanto métodos usuais detectaram 104.

Concordância em testes positivos = 69,5% (98/141)

Concordância em testes negativos = 99,9% (21.693/21.699)

Messacar 2016: 96,3% de concordância global em 138 amostras.

Rhein 2016: 100% de sensibilidade e especificidade em amostras de LCR com cultura positiva para criptococo em pacientes com HIV (18 amostras positivas e 24 amostras negativas).

Wotton 2016: O FilmArray detectou 11 de 48 patógenos não previamente detectados pelos métodos convencionais, mas falhou em detectar 5 infecções por vírus do Nilo.

Arora 2017: De 62 amostras, 12 foram positivas com o FilmArray, enquanto destas apenas 5 foram positivas na cultura. Os autores afirmam que os 7 pacientes negativos da cultura tinham recebido antibioticoterapia antes da punção. (patógeno Streptococo B).

Liesman 2018: 97,5% (78/80) de concordância para patógenos bacterianos; 90,1% de concordância para patógenos virais (145/161); 52% (26/50) de concordância para criptococo.

Radmard 2019: Este estudo analisou a concordância entre o diagnóstico final (clínico-laboratorial) e o resultado do FilmArray - Casos positivos: (31/46) concordância, Casos negativos: (658/659) concordância, Concordância geral: 98,2%.

Desfecho tempo para diagnóstico:

Messacar 2016: Média de 10,3h com métodos convencionais e 3h com FilmArray ($p < 0.001$).

Radmard 2019: Tempo para diagnóstico com FilmArray = média 1.5 horas.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização comparando o FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel com o painel usual. A população-alvo foi composta de pacientes com suspeita de meningite/encefalite e o desfecho de efetividade considerado foi o percentual de cobertura de cada comparador, ou seja, o percentual de patógenos cobertos por cada exame. O custo incremental do estudo com a introdução da nova tecnologia foi de R\$ 1.210,81, chegando a R\$ 3.481,96 em análise de sensibilidade.

Os pareceristas externos apontaram que a análise apresentada pelo proponente parte da premissa de que a intervenção e o comparador possuem a mesma efetividade, o que não pode ser concluído devido à ausência de evidências científicas. Assim, ressaltam que qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências de acurácia e efetividade clínica da intervenção proposta.

O estudo de impacto orçamentário apresentado pelo proponente estimou a população elegível de pacientes com suspeita de meningite pelo método epidemiológico na saúde suplementar como sendo de cerca de 38.610 pessoas por ano (média dos cinco anos) e considerou custos provenientes da CBHPM. O proponente construiu dois cenários, sendo que no atual o diagnóstico com FilmArray® não tem participação no mercado e no outro cenário a nova tecnologia substitui integralmente (100%) a

tecnologia atualmente disponível nos cinco anos do estudo. Assim, o proponente chegou a um impacto incremental que indica economia da ordem de -R\$ 234 milhões em 5 anos, ou seja, cerca de -R\$47 milhões por ano, em média.

Os pareceristas externos indicaram que os resultados do cenário assumido pelo proponente devem ser interpretados com cautela, pois nem todas as suspeitas de meningite seguem para investigação etiológica. No entanto, por considerarem a estimativa plausível e que pode ser considerada como um cenário intermediário, os pareceristas recalcularam o impacto orçamentário. Para mesma população proposta pelo proponente (média de 38.610 pessoas por ano), e um *market share* da nova tecnologia que sai de 10% no primeiro ano e chega a 90% no último ano, foi evidenciado impacto negativo (economia) de -R\$ 90.368.249,92 em 5 anos, ou seja, de -R\$ 18.073.649,84 por ano, em média.

CAPACIDADE INSTALADA

O teste requer a aquisição do kit para a realização do painel e do equipamento para processamento da análise, o sistema é proprietário requerendo, portanto, um kit específico para equipamento específico. Prescinde de laboratório de biologia molecular. Qualquer laboratório pode comportar o equipamento e o respectivo processamento.

Não há problemas em relação à capacidade instalada uma vez que existe cobertura nacional de laboratórios de análises clínicas e que estes tendem a se adaptar rapidamente em relação à aquisição de equipamentos novos.

ANÁLISE TÉCNICA

A análise das evidências incluiu oito estudos transversais de teste diagnóstico com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel em pacientes com suspeita ou em investigação de meningite/encefalite. Apesar da maior parte dos estudos mostrarem grande concordância do FilmArray® e dos métodos usuais de diagnóstico (>90%), alguns patógenos considerados não foram estudados extensivamente e, portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos achados. Nenhum dos estudos apresentou uma análise de efetividade da implementação dos testes, ou seja, o benefício clínico da incorporação desta tecnologia não foi suficientemente estudado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a falta de evidência científica robustas avaliando os benefícios clínicos do teste proposto para pacientes com suspeita de infecção SNC e a existência de tecnologias no Rol que suprem a demanda, é aconselhável aguardar a elaboração de novos estudos que permitam uma avaliação adequada da tecnologia para fins de incorporação ao Rol.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 2

Data: 05/11/2019

Vídeos das apresentações: <https://www.youtube.com/watch?v=apt3TJnKk-I&list=PLiEVRL51iPY8NMNjQ3xeH2a3HIYj7QLDS&index=5&t=0s>

O proponente apresentou a condição de saúde, a meningite e a encefalite, doenças que causam elevada morbidade e mortalidade, podendo ocasionar sequelas permanentes. Explicou sobre a importância do início rápido da terapia adequada, sobre as dificuldades relacionadas ao diagnóstico diferencial e apresentou a tecnologia proposta, capaz de identificar de forma célere um gama de microrganismos a partir de amostras de LCR. Ressaltou ainda a praticidade e portabilidade do equipamento. O proponente

elencou os métodos disponíveis hoje para diagnóstico e apontou limitações, como, tempo longo até o resultado, baixa sensibilidade e imprecisão. A revisão de literatura incluiu 7 estudos de acurácia diagnóstica e 1 de estudo econômico. Os resultados mostraram sensibilidade variando de 84,4% a 100% e especificidade superior a 99,9%; e média de tempo de obtenção do diagnóstico de 3h, frente a 13,3h para os testes convencionais. Foi apresentado um complexo modelo econômico que gerou dúvidas entre os participantes. A avaliação econômica mostrou uma economia de R\$ 1.210,81 por paciente na utilização da tecnologia proposta e aumento de cobertura de patógenos identificados de 5,13%. Já o impacto orçamentário mostrou economia de R\$ 233 milhões em 5 anos. Por fim, foi proposta uma DUT. A representante da Unimed Brasil, que não fez uma apresentação formal, alegou que o enfrentamento da meningite no país sempre ocorreu através de exames inespecíficos, e questionou a inclusão de exames específicos no modelo econômico.

O proponente esclareceu que não houve mudança no protocolo de enfrentamento da meningite, mas ressaltou que o cenário proposto é direcionado ao diagnóstico; acrescentou que a tecnologia em questão acelera o início do tratamento específico, evitando exames e medicação desnecessária.

A representante da Unimed Brasil pontuou que as tecnologias que de fato geram benefícios e economia para o sistema, são mais facilmente absorvidas pelas rotinas dos serviços a saúde, devido a vantagem financeira.

O proponente procurou esclarecer parâmetros utilizados no modelo econômico, explicou que o modelo considera o impacto epidemiológico de cada patógeno, de modo a obter valores financeiros razoáveis.

A representante da Unimed Brasil questionou a ausência de evidência mostrando benefícios clínicos para os pacientes, ante ao custo elevado do teste.

O proponente ressaltou que acredita nos benefícios que a tecnologia agrega ao processo de diagnóstico de casos específicos; e demonstrou preocupação com a sustentabilidade do sistema.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Não recomendar a incorporação do procedimento IDENTIFICAÇÃO MULTIPLEX POR PCR PARA MENINGITE/ENCEFALITE para o diagnóstico de infecções em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de Análise Crítica das Propostas de Atualização do Rol de procedimentos e Eventos em Saúde - FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel para de infecções do sistema nervoso central. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, maio, 2020.