

**ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**

**CICLO 2019/2020**

<b>RESUMO EXECUTIVO</b>		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	119	
<b>Classificação</b>	Ordinária	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Teste de Liberação Interferon-gama	
<b>Indicação de uso</b>	Detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Procedimento diagnóstico/terapêutico	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
37435.46IWYhCFI6zX6	9643329	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

**CONTEXTO**

Este documento trata da análise da solicitação de incorporação ao Rol do teste de liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de Tuberculose Latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pacientes imunocomprometidos.

O rastreamento da ILTB é apontado como estratégia para a redução da incidência de tuberculose (TB) ativa em pessoas com sistema imunológico comprometido.

As estimativas de distribuição da infecção latente e detectável pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) são de 25% em toda população mundial. A maior parte dos indivíduos com ILTB são assintomáticas, porém em 5% dos casos não é possível impedir a multiplicação dos bacilos, o que pode levar ao aumento da mortalidade e da carga de doença além de prejuízos à qualidade de vida. Os subgrupos populacionais vulneráveis para o adoecimento por ILTB são os imunocomprometidos ou imunossuprimidos e as crianças na primeira infância. Em países com alta incidência acumulada de tuberculose (>40 casos/100.000 habitantes), o risco de desenvolver a doença é maior. No Brasil, os dados do estudo global sobre a carga de doença indicam a incidência acumulada de 45 casos/100.000 habitantes, o que evidencia alta incidência da doença.

A alta prevalência de ILTB na população e o risco de progressão em sua forma ativa em pacientes imunocomprometidos são agravantes que justificariam o aprimoramento dos métodos diagnósticos para o controle e tratamento da TB além do alto custo e da longa duração de tratamento pelas infecções resistentes na população imunocomprometida. Não há indicação de benefícios do rastreamento na população saudável sendo a indicação do teste orientada para indivíduos que potencialmente se beneficiariam do tratamento preconizado, como, por exemplo, as pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV/AIDS) com LT CD4+  $\geq 350$  cel/mm<sup>3</sup>, pessoas em uso de inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) ou corticosteroides (equivalente a >15 mg/dia de prednisona por mais de um mês) e pacientes com insuficiência renal em diálise.

Está disponível, no Rol de procedimentos da ANS, o método de detecção pelo PPD (teste intradérmico de Mantoux), que é a alternativa mais disseminada na prática clínica para detecção. A indicação do exame é prevista em caso de identificação de fator(es) de risco para o desenvolvimento de TB ativa.

O teste de PPD, por sua vez, é baseado na resposta imune intradérmica celular aos antígenos celulares das micobactérias, tornando-o inespecífico para microrganismos patogênicos do complexo *M. tuberculosis* e levando a resultados falso positivos para casos de exposição a micobactérias ambientais e à vacinação pelo Bacilo Calmette-Guérin (BCG). Há, portanto, algumas limitações importantes associadas ao método, tais como a necessidade de pessoal treinado para administrá-lo, a subjetividade da interpretação e leitura dos resultados e o efeito booster, quando uma administração inicial do PPD pode promover reações subseqüentes do teste. Uma das maiores limitações do teste tuberculínico é sua baixa especificidade, especialmente em indivíduos que foram vacinados pelo BCG, ou naqueles infectados por certas espécies de micobactérias não *tuberculosis*. O teste pode, também, demonstrar baixa sensibilidade, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Há, ainda, a necessidade de o paciente retornar ao laboratório 48 a 72 horas após a aplicação para leitura dos resultados, o que nem sempre ocorre e aumenta o risco de pacientes com ILTB não serem identificados na população.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

O teste de interferon gama utiliza sangue periférico e possui duas técnicas de leituras disponibilizadas internacionalmente para a comercialização: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QTF) ou T-SPOT.

Os IGRAs foram desenvolvidos como alternativa diagnóstica para detecção de ILTB. Os ensaios tinham como premissa o mecanismo de ação de identificação de níveis elevados de Interferon-Gama. Dessa forma, os antígenos são mais facilmente detectados. A inovação desse método, ocorre na medida em que se identifica o segmento genômico do *M. Tuberculosis*, de modo que propicia maior especificidade para o teste, vis a vis o não confundimento com as cepas do BCG e da maioria das bactérias ambientais, além da vantagem de consistir em um resultado não sujeito ao viés do leitor e no fato desse teste ser realizado em amostra biológica, supostamente reduzindo o risco de efeitos adversos .

O sangue é coletado à vácuo diretamente armazenado em três tubos separados: 1) tubo de controle negativo contendo apenas heparina, 2) tubo de controle positivo contendo fitohemaglutinina como mitógeno e 3) tubo contendo peptídeos específicos para *M. tuberculosis* ESAT-6, CFP-10 e TB7.7. Os tubos são incubados a 37°C durante 18 horas e centrifugados para obtenção das amostras de plasma, que são armazenadas a -20°C até o teste ELISA ser realizado.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Cinco artigos foram incluídos para caracterização da qualidade da evidência sendo os cinco estudos observacionais do tipo coorte prospectiva. Foram desenvolvidos em três continentes diferentes e o tamanho amostral dos estudos prospectivos variou entre 38 a 909 indivíduos. Os principais grupos populacionais estudados foram pacientes com Artrite Reumatoide e pessoas vivendo com HIV (3/5). O ponto de corte para teste positivo no PPD (Comparador) variou entre  $\geq 5$  mm a  $>15$  mm e foram avaliados testes diagnósticos de IGRA com métodos T-SPOT.TB e QFT. Em três estudos de coorte, não foram informados a média de idade da amostra e a proporção de mulheres. Não foram relatados, nos estudos, os desfechos relativos à Segurança e Eventos Adversos.

**So et al. (2017).** Avaliou a concordância entre o IGRA e o (teste cutâneo de tuberculina) TST no diagnóstico de ILTB em pacientes com doenças artríticas programadas para receber agentes biológicos em Hong Kong. N=38.

**Pullar et al. (2014).** Relatou dados prospectivos sobre uma coorte infectada pelo HIV em que foi observada uma possível progressão para TB ativa ao longo de dois anos em dois grupos comparáveis de pacientes com HIV, com e sem tratamento preventivo contra a TB. Comparou as taxas de reversões e conversões para testes QFT repetitivos no mesmo período de tempo, além de observar as flutuações dos resultados da QFT ao longo do

tempo em pacientes previamente tratados para TB ativa, bem como em infectados pelo HIV sem infecção por TB. N= 298

**Kussen et al. (2016).** Comparou o ensaio de liberação de interferon gama (IGRA - QuantiFERON (®) TB Gold In-Tube) com o teste cutâneo de tuberculina (TST - PPD-Rt 23) para infecção latente por tuberculose (LTBI) em pacientes com HIV. N= 298

**Constantino et al. (2013).** Investigou fatores associados aos resultados do TST e IGRA em uma grande coorte de pacientes com Artrite inflamatória crônica antes da introdução de produtos biológicos. N= 563

**Yang et al. (2013).** Avaliou o teste de liberação de interferon- $\gamma$  T-SPOT.TB e o teste tuberculínico (TST), para o diagnóstico de infecção latente por tuberculose (LTBI) e o desenvolvimento de tuberculose ativa subsequente em indivíduos infectados pelo HIV vacinados com BCG. N= 909

As investigações selecionadas foram heterogêneas na apresentação de seus resultados, o que limita a apresentação agregada. Uma vez que os estudos tiveram aplicações metodológicas diversas, ou seja, com grupos controle e intervenção executados em diferentes circunstâncias, não é possível unificar as amostras de cada grupo. Além disso, cada estudo fez testes secundários com os grupos controle e intervenção e realizou comparações, misturando assim as amostras de subgrupo, como exemplo testar o grupo controle negativo para PPD com o teste IGRA, ou duplo negativo em PPD para testar com IGRA, o que ocasionou impedimentos em somar todos os grupos controle e intervenção para uma avaliação somente.

A força da evidência dos estudos foi majoritariamente baixa e moderada. Apenas um estudo foi de evidência alta. A avaliação da qualidade geral da evidência mostrou baixo risco de viés para teste referência, porém alto e incerto risco de viés nos domínios seleção e tempo e o fluxo dos participantes, respectivamente. Quanto à recomendação, não foi possível avaliar a qualidade das evidências de forma agregada uma vez que os estudos foram heterogêneos metodologicamente. Também foram observados vieses em dados e na forma de alocação dos participantes.

É importante evidenciar que a análise de acurácia da tecnologia de detecção precoce de ILTB em estudos de seguimento na população imunocomprometida é dificultada pela ausência de um teste padrão-ouro para o diagnóstico de ILTB.

Ainda assim, o IGRA foi mais sensível que o PPD para rastreamento de ILTB durante o tratamento para pacientes com Artrite Reumatoide em uso de agentes biológicos (Constantino et al., 2013), pacientes candidatos a imunossupressão com esteróides (So et al., 2017) e também para pacientes vivendo com HIV (Kussen et al., 2016).

Sobre a efetividade, o benefício clínico do IGRA em relação ao PPD se sobressai pela necessidade de apenas uma visita para diagnóstico de ILTB (Pullar et al., 2014). Nesse cenário, a probabilidade de perda de seguimento da população-alvo da análise é reduzida e conseqüentemente, mais casos de TB ativa tendem a ser evitados. Soma-se a isso, os achados da coorte prospectiva de Yang et al. (2013), que reforçam que o PPD parece não ser uma boa estratégia de incremento ao rastreamento de ILTB em população vivendo com HIV. Os mecanismos de confundimento presentes na ampla exposição previa à vacinação por BCG podem levar a inconsistências do PPD, o que reforça o benefício clínico do IGRA.

Outros estudos não selecionados para análise das evidências indicam, em relação à eficácia do IGRA, superioridade em relação ao PPD para detecção de ILTB em pessoas previamente expostas a vacinação por BCG (metanálise de Ruan et al. 2016). Os autores apontam que não foi possível descartar problemas de validade interna quanto à seleção dos casos, o fluxo e a seqüência do teste diagnóstico no conjunto dos dados agrupados. No entanto, a força da evidência para essa sustentação é contradita por Pyo et al. (2016), em outra revisão sistemática com metanálise, em que o conjunto dos dados agrupados reforça que não há evidência de maior acurácia diagnóstica de ILTB do IGRA em comparação com o PPD. Estes encontraram como achado uma maior concordância dos testes IGRA e PPD quando existem maiores níveis endêmicos da condição de saúde na

população e que as estratégias para rastreamento de ILTB na população vulnerável deverá levar em consideração o contexto epidemiológico de cada região.

Sobre a Segurança do teste diagnóstico, as evidências recuperadas não relatam a ocorrência de eventos adversos.

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma avaliação econômica para determinar a relação custo-efetividade do teste de liberação interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose comparada ao PPD baseando-se em uma simulação de casos de pacientes imunocomprometidos e população pediátrica. Foi adotado um modelo de árvore de decisão, sob a perspectiva da saúde suplementar, utilizando como desfechos os casos de tuberculose evitados e, secundariamente, o número de casos de falsos-positivos evitados em razão de cada teste realizado. Foram utilizados os custos diretos de realização dos testes diagnósticos da ILTB, quimioprofilaxia secundária com izoniazida, tratamento de tuberculose ativa, manejo de eventos e acompanhamento dos pacientes, incluindo exames diagnósticos complementares, acompanhamento com equipe multidisciplinar, medicamento, internação hospitalar e cirurgia. Os custos foram extraídos das tabelas CBHPM, SIMPRO e Referência Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos.

Os 1.000 pacientes imunocomprometidos foram divididos em três subgrupos, e os resultados foram os seguintes: para o grupo de pacientes HIV+ o RCEI foi de R\$ 26.315,00 por caso evitado e para os grupos de pacientes renais avançados em hemodiálise e reumatológicos em uso de imunobiológico, o IGRA foi dominante em relação ao PPD, sem que o RCEI tenha sido calculado.

Os pareceristas externos, em análise crítica, apontaram que o estudo possui limitações, ressaltando as relacionadas aos eventos adversos, que deveriam considerar a natureza, a frequência, a duração, a severidade e a adesão dos pacientes à investigação diagnóstica.

Quanto ao impacto orçamentário, o proponente apresentou um estudo da incorporação do IGRA no diagnóstico de tuberculose de pacientes imunocomprometidos, sob a perspectiva da saúde suplementar, em comparação com o PPD. O cálculo foi feito para os três subgrupos utilizando os custos diretos de realização dos testes, acrescidos dos custos de tratamento de pacientes e manejo de eventos adversos relacionados à tuberculose, conforme estudo de avaliação econômica. A população elegível dos subgrupos foi estimada pelo método epidemiológico, resultando nas médias anuais de 133.368 pacientes HIV+, de 31.287 pacientes com doença renal avançada em hemodiálise, e de 583 pacientes com artrite reumatoide tratados com imunobiológicos, num total de 165.238 pacientes elegíveis em média, a cada um dos cinco anos do estudo. Com relação ao *market share*, o proponente adotou como estratégia de análise a introdução do IGRA com 20% do mercado no primeiro ano e a total substituição do PPD, com 100% do IGRA no ano 5 da análise.

O impacto orçamentário incremental da introdução de IGRA em termos de valores acumulados em cinco e de média anual foram os seguintes, segundo o proponente:

Figura 1- Impacto orçamentário incremental da introdução de IGRA para pacientes imunocomprometidos

Impacto orçamentário incremental	HIV+	Renal avançado em hemodiálise	Reumatológico com imunobiológico	Total
Total	136.622.904	- 12.769.513	- 12.769.513	111.083.878
Média anual	27.324.581	- 2.553.903	- 2.553.903	22.216.776

Fonte: Elaboração própria.

A análise crítica dos pareceristas considerou tais resultados aceitáveis, porém não robustos, tendo sido apontadas limitações relativas ao cálculo da população adulta elegível e ao *market share* aplicado. Os pareceristas consideraram que a estimativa está subestimada.

## CAPACIDADE INSTALADA

Existente. Há pelo menos dois tipos de exames registrados na ANVISA, um pelo método ELISA e outro pelo ELISPOT. Há rede laboratorial satisfatória no território nacional e o demandante alega que nas localidades onde não houver a disponibilidade dos métodos na rede, é possível manter a amostra refrigerada por até 53 horas, permitindo o encaminhamento do exame para laboratório competente.

## ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do IGRA para diagnóstico de ILTB se baseou em estudos de acurácia diagnóstica. O sumário dos níveis de evidência variou entre baixa e moderada, tendo apenas um estudo de alta qualidade.

O IGRA foi mais sensível que o PPD para rastreamento de ILTB durante o tratamento para pacientes com Artrite Reumatoide em uso de agentes biológicos, pacientes candidatos a imunossupressão com esteróides e também para pacientes vivendo com HIV. Além disso, o benefício clínico do IGRA em relação ao PPD se sobressai pela necessidade de apenas uma visita para diagnóstico de ILTB.

Experiência internacional: Os guias das agências internacionais pelo mundo (WHO, NICE no Reino Unido, PHAC no Canadá, ECDC para a União Europeia) são unânimes em relação à utilização dos testes para detecção de Tuberculose Latente. Todas as iniciativas governamentais indicam ambos os testes (IGRA E PPD) como sugestão de utilização, há apenas uma ressalva para pacientes que foram imunizados com vacina BCG. Nesses casos foi recomendada a utilização do teste IGRA pela grande possibilidade de falso positivo na utilização de PPD.

## PARTICIPAÇÃO SOCIAL

### REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 2

Data:05/11/2019

URL: <https://www.youtube.com/playlist?list=PLiEVRl51iPY8NMNjQ3xeH2a3HIYj7QLDS>

O proponente iniciou a apresentação explicando a condição de saúde, a tuberculose latente; e as limitações do teste tuberculínico (PPD), utilizado no cenário atual para o diagnóstico. Apresentou a tecnologia proposta, abordando as facilidades de coleta, transporte, e possibilidade de realização por diversos profissionais. Informou que a OMS, o CDC e o ECDC, assim como o NICE e o CADTH, recomendam a tecnologia. Foram apresentadas evidências mostrando melhores valores preditivos, positivo e negativo, para tuberculose ativa em população de alto risco e maior incidência cumulativa em crianças e pacientes com HIV; para a tecnologia proposta comparado ao PPD. A análise custo efetividade resultou em custo incremental negativo nas populações com insuficiência renal e artrite reumatoide, em torno de R\$ 68 mil e R\$ 83 mil, respectivamente. Na população com HIV, o custo incremental foi positivo, em torno de R\$ 26 mil. O impacto orçamentário foi negativo nas populações com insuficiência renal e artrite reumatoide, em torno de R\$ 4.3 milhões e R\$ 97 mil, em cinco anos, respectivamente. Na população com HIV o impacto orçamentário foi positivo, em torno de R\$ 46 milhões de reais.

A representante da Fenasáude alertou que muitas evidências apresentadas se relacionam a crianças, divergindo da população proposta na submissão; e falou sobre pontos positivos de PPD. Questionou a falta de avaliação de qualidade dos estudos selecionados pelo proponente e apresentou um estudo mostrando não haver diferença estatística entre o teste proposto e o PPD, com relação a predição de progressão da tuberculose latente para ativa, apesar da melhor acurácia do teste proposto. Argumentou que apesar do NICE e CADTH recomendarem, o teste não foi considerado substitutivo e sim adicional por essas agências. A representante ressaltou que a capacidade instalada seria insuficiente em regiões

com incidência importante de tuberculose. Avaliou que o impacto orçamentário estaria subestimado por ter sido considerada a tecnologia substitutiva; e por fim, não recomendou a incorporação. O proponente esclareceu que não há problema de capacidade instalada pois acredita que havendo a demanda o teste estará disponível. Explicou que o teste proposto tem sensibilidade superior ao PPD nas populações alvo, e que a proposta não é pela substituição da tecnologia. Acrescentou que o PPD precisa de equipe bem capacitada dificultando a difusão do teste; que hoje o insumo para produção de PPD é limitado e de uso restrito aos protocolos da saúde pública; e que o teste proposto é importante pela sua praticidade e maior sensibilidade. O proponente esclareceu ainda que o principal fator que levou a economia para o sistema foi o custo com o número de casos evitados de tuberculose ativa, e não o custo direto com os testes.

## **RECOMENDAÇÃO TÉCNICA**

### **NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**

#### **RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:**

Recomendar a incorporação do TESTE DE LIBERAÇÃO INTERFERON-GAMA para a detecção de tuberculose latente, nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência, com a seguinte diretriz de utilização - DUT: "Cobertura obrigatória para detecção de tuberculose latente nos pacientes em uso de agentes biológicos, pacientes candidatos à imunossupressão e para pacientes vivendo com HIV."

## **DOCUMENTOS VINCULADOS**

Parecer Técnico Científico Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Rio de Janeiro. Junho/2020.