

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

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	146	
Classificação	Ordinária	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Calprotectina Fecal	
Indicação de uso	Diagnóstico e monitoramento da doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa)	
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
37435.12pSJLbGX5I6*	9705638	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL
37435.13bwzhviX9M1*	9729909	GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATORIA INTESTINAL NO BRASIL (G.E.D.I.I.B.)

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

De acordo com as informações prestadas pelo proponente, “As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são definidas como inflamações intestinais crônicas autoimunes que apresentam diversos cursos clínicos. 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). Os principais sintomas das DII são os digestivos, como diarreia, vômito, dor abdominal e presença de sangue nas fezes. A DC se caracteriza por uma inflamação transmural crônica do tubo digestivo, que pode acometer da boca ao ânus de forma segmentar ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal. A RCU acomete a mucosa e, eventualmente, a submucosa dos cólons e reto, além de apresentar distribuição simétrica, ascendente e contínua.

As DII não apresentam sinais e sintomas específicos e característicos. Por isso, o diagnóstico é feito com base nos achados de sintomas clínicos, exames de imagem (endoscópicos e radiológicos) e histopatológicos. A colonoscopia é o principal exame de imagem para diagnóstico e avaliação da gravidade, extensão e distribuição das DII e, junto com exame histopatológico, permite a diferenciação de RCU e DC.

Mundialmente, estima-se que a prevalência de DII gire em torno de 396 casos por 100.000 habitantes. No Brasil, estudos regionais reportaram crescente prevalência e a incidência da DII. Victoria *et al.* (2007) avaliaram de forma retrospectiva 115 pacientes em um centro com DII no oeste do estado de São Paulo e reportaram incidência de 4,48 casos de RCU/100.000 habitantes e de 3,50 casos de DC/100.000 habitantes, sendo a prevalência de 14,81 casos de RCU/100.000 habitantes e 5,65 casos de DC/100.000 habitantes. Neste estudo, a prevalência de DII foi de 22,61 casos/100.000 habitantes. Outro estudo realizado no Espírito Santo avaliou pacientes com DII atendidos pelo Sistema Único de Saúde, foi reportada uma prevalência de DII de 38,2 casos/100.000 habitantes (24,1 casos de RCU/100.000 habitantes e 14,1 casos de DC/100.000 habitantes). Já a incidência de DII foi de 7,7 casos/100.000 habitantes (5,3 casos de RCU/100.000 habitantes e 2,4 casos de DC/100.000 habitantes).”

Informa, ainda, que “A colonoscopia é considerada o padrão ouro no diagnóstico e monitoramento de pacientes com DII. Para o alcance dos melhores resultados no tratamento de pacientes com DC, é necessária a realização de uma intervenção precoce, do monitoramento do tratamento com um controle rigoroso, existência de um tratamento individualizado e um tratamento com metas (*treat to target*), que é estabelecido através de um monitoramento contínuo da atividade da doença e modificando o tratamento até a meta ser atingida.”

Linha de diagnóstico atual das DII.

Diagnósticos da DII e diferenciação entre RCU e DC > sintomas clínicos > exames de imagem: endoscopia baixa e radiológicos > histopatológico.

Linha de diagnóstico com inclusão da tecnologia.

Diagnósticos da DII e diferenciação entre RCU e DC > sintomas clínicos > dosagem de calprotectina fecal > exames de imagem: endoscopia baixa e radiológicos > histopatológico.

Linha de monitoramento atual.

Monitoramento da DII: avaliação clínica > colonoscopia.

Linha de monitoramento com inclusão da tecnologia.

Monitoramento da DII: avaliação clínica > dosagem de calprotectina fecal > colonoscopia

TECNOLOGIA EM SAÚDE

De acordo com as informações prestadas pelo proponente, “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.”

Produtos relacionados a dosagem de calprotectina fecal possuem oito registros deferidos e válidos na ANVISA.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Seis estudos foram incluídos para análise das evidências.

1. Heida *et al* 2017, Revisão Sistemática de 6 estudos, realizado na Holanda. *Monitoramento*. 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). Comparou a CF X Colonoscopia.

Varição entre os estudos incluídos na revisão:

Verdadeiros positivos: 13%-40%; Verdadeiros negativos: 20%-63%

Falsos positivos: 4%-30%; Falsos negativos: 4%-16%

Qualidade da evidência GRADE: muito baixa em função de Imprecisão nos cut offs, limitação metodológica e viés de publicação.

2. Boon, et al 2015. Revisão Sistemática de 36 estudos, realizado na Nova Zelândia. *Monitoramento*. Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico de DII. Comparou os marcadores fecais (calproteína em 33 estudos) X colonoscopia e/ou histologia.

Varição entre os estudos incluídos na revisão: Sensibilidade: 51,6% - 100%; Especificidade: 6,7% - 100%; VPP: 6,6% - 100% e VPN: 38% - 100%

Qualidade da evidência GRADE: muito baixa em função de Imprecisão e limitação metodológica.

3. Van Rheenen 2010. Revisão sistemática com metanálise de 13 estudos. *Diagnóstico*. Estudos com pacientes com suspeita de DII; avaliados por colonoscopia (adultos=670) (crianças e adolescentes=371). Comparou a Calproteína fecal x Endoscopia baixa ou alta com biopsia.

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).

Qualidade da evidência GRADE: baixa em função de viés de publicação e risco de viés.

4. Holtman et al 2016. Revisão sistemática e metanálise de 19 estudos. *Diagnóstico*. Estudos com crianças internadas com sintomas gastrointestinais sugestivos de DII. (n=2806). Comparou marcadores inflamatórios (entre eles CF) X colonoscopia.

Sensibilidade: 0,99 (IC95% 0,92-1,00); Especificidade: 0,65 (IC95% 0,54-0,74)

Qualidade da evidência GRADE: Moderado em função de risco de viés.

5. Rokkas et al, 2018. Grécia. *Monitoramento*. Estudos com pacientes adultos com DII, com doença ativa sintomática, confirmada endoscopicamente. Comparou a calproteína fecal x Endoscopia na DII ativa.

Sensibilidade 85%; Especificidade 75%. AUC 0,88.

Qualidade da evidência GRADE: Baixo em função de viés de publicação e limitações metodológicas.

6. Freeman et al, 2019. Reino Unido. *Diagnóstico*. Estudos com pacientes adultos em investigação de DII nos cuidados primários ou secundários. Comparou a calproteína fecal x colonoscopia e/ou histologia.

limiar de 50 µg / g,

Sensibilidade: 0,85 (IC 95% 0,75 a 0,92) a 0,94 (IC 95% 0,75 a 0,90)

Especificidade: 0,67 (IC 95% 0,56 a 0,76) a 0,88 (IC 95% 0,77 a 0,94).

Qualidade da evidência GRADE: Baixo em função de risco de viés e imprecisão.

Para seguir os critérios da pergunta PICO, os resultados foram organizados em relação ao diagnóstico e ao monitoramento das DIIs.

Diagnóstico - Desfechos de sensibilidade e especificidade

- Van Rheenen 2010.

Para adultos:

Sensibilidade de 0,93 (IC95%0,85-0,97);
Especificidade de 0,96 (IC95%0,79-0,99).

Para Crianças:

Sensibilidade de 0,92 (IC95%0,84-0,96);
Especificidade de 0,76 (IC95%0,62-0,86).

- Holtman et al 2016

Sensibilidade de 0,99 (IC95% 0,92-1,00);
Especificidade de 0,65 (IC95% 0,54-0,74).

Impacto clínico- número de endoscopias(colonoscopias) evitadas

- Van Rheenen et al 2010

Redução de 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

Redução de 35% no número de endoscopias realizadas considerando um cenário hipotético de 100 crianças com prevalência de 48% de DII em comparação com um cenário em que todas as crianças com sintomas seriam submetidas ao exame invasivo, com 1 falso negativo, 18 falsos positivos.

- Van Rheenen et al 2010

Redução de 65 colonoscopias (verdadeiros negativos) no cenário hipotético de 100 pacientes com uma prevalência de 61%, com nove falsos positivos e cinco pacientes falsos negativos.

Monitoramento - Desfechos de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN

- Rokkas, 2018

Sensibilidade de 85% (IC 95%: 82–87%) e especificidade de 75% (IC95%: 71–79%) quando comparado à colonoscopia - alta heterogeneidade nas análises.

VPP: 76% (IC 95%: 73-79%) e VPN: 82% (IC95%: 79-85%)

Para o cut off até de 50 µg / g: sensibilidade 90,6% (IC95%: 87,9-92,9) e especificidade 60,7% (IC 95%: 53,7-67,4);

Para o cut off até de 100 µg / g: sensibilidade 88,2% (IC 95%: 86,5- 89,8), especificidade 67% (IC 95%: 63,3 - 70,6);

Para o cut off acima de 100 µg/ g: sensibilidade 80% (IC 95%:77,7-82,2), especificidade 78,2% (IC 95%:75,7 -80,6).

Para a Retocoloite Ulcerativa: sensibilidade de 87,3% (IC 95%:85,4– 89,1) e especificidade de 77,1 % (IC 95%: 73,7 – 80,3).

Para a Doença de Crohn, sensibilidade de 82,4% (IC 95%:80.2-84.4), e especificidade de 72,1% (IC95%:69-75)

- Heida et al, 2017 - RS com síntese qualitativa dos dados

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;

Pacientes assintomáticos com CF elevada (fora da normalidade) apresentam chance de recaída aumentada em 53 a 83%.

- Boon et al 2015 – comparou os achados de colonoscopia com ou sem histológico com a CF

Coeficiente de correlação r=0,83 na RCU

Coeficiente de correlação r=0,75 na DC

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

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os proponentes apresentaram uma análise de custo-benefício (ACB) da incorporação da calprotectina fecal (CF) em comparação com a colonoscopia, para pacientes com suspeita de doença inflamatória intestinal (DII) e pacientes com diagnóstico confirmado de DII, retocolite ulcerativa (RCU) ou doença de Crohn (DC) que requerem monitoramento da atividade da doença. Foi utilizado o modelo de árvore de decisão, com horizonte temporal de um ano. Os desfechos de efetividade foram sensibilidade e especificidade, e os custos de consultas, exames, procedimentos e honorários extraídos da CBHPM e de consulta à uma operadora da modalidade autogestão. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou um custo incremental unitário de -R\$ 671,85 (*cost saving*) com a inclusão da CF como primeiro exame diagnóstico, na perspectiva da saúde suplementar. Tal inclusão evitaria que 24,82% dos pacientes fossem submetidos a colonoscopia como único exame diagnóstico e que, no monitoramento, 66% dos pacientes fossem submetidos a duas colonoscopias por ano.

Em análise crítica, os pareceristas apontam que os achados dos proponentes devem ser interpretados com cautela. Apontam que o estudo no qual foram baseados os desfechos de efetividade poderiam ter sido atualizados e que a prevalência utilizada não tem sua fonte descrita no estudo. Os pareceristas identificaram, ainda, que a escolha do tipo de análise poderia ter sido mais discutida, dado que avaliação de custo-benefício apresenta limitações em relação à valoração monetária dos eventos em saúde. Por fim, indicaram que a valoração da efetividade deveria ter descrita com mais detalhes.

Quanto à análise de impacto orçamentário apresentada pelos proponentes foi elaborada na perspectiva da saúde suplementar e considerou que, no cenário atual, 100% dos pacientes são submetidos à colonoscopia para diagnóstico e monitoramento, que é o comparador.

Em análise crítica, os pareceristas externos julgaram indicado considerar dois exames (CF) por ano para o diagnóstico e monitoramento de DIIs aliados a uma colonoscopia anual, em comparação com a realização de uma colonoscopia anual com conduta diagnóstica. Assim, o impacto orçamentário foi recalculado na planilha padrão da ANS, considerando os seguintes parâmetros:

População elegível: mantida a população calculada pelo método epidemiológico pelos proponentes, que considera a prevalência de DII de 38,2/100 mil e incidência de DII de 7,7/100 mil, perfazendo uma média anual de 25.718 pacientes.

Custos: incluídos os custos diretos de consultas médicas e exames atualizados com base na CBHPM 2018, mantendo-se os custos hospitalares da colonoscopia indicados pelos proponentes.

Cenários: considerou o cenário de referência no qual 100% da população elegível realiza duas colonoscopias com conduta diagnóstica a cada ano e, para o cenário alternativo, foram consideradas a realização de dois exames de CF e uma colonoscopia a cada ano.

Resultado: os pareceristas apuraram o impacto orçamentário incremental em cinco anos de -R\$ 74,6 milhões, correspondente à economia média anual de -R\$ 14,9 milhões.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

ANÁLISE TÉCNICA

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*), com uma tendência a resultados mais sensíveis utilizando o ponto de corte de 50 µg /g, no diagnóstico e monitoramento. Nas metanálises a CF teve valores de sensibilidade mais altos que especificidade. A tecnologia tem boa acurácia e potencial para reduzir o número de colonoscopias além de ser uma opção não invasiva para os pacientes com DII. O nível de evidência dos desfechos foi considerado, na maioria dos estudos, como baixo. Os estudos não apresentam informações sobre segurança.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 2

Data: 05/11/2019

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

O proponente apresentou o problema de saúde, as doenças inflamatórias intestinais (DII), que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes, provocando hospitalizações frequentes, incapacidades, podem causar morte por infecção. Informou que a colonoscopia, exame invasivo e custoso, é o padrão ouro para o diagnóstico das DII; e apresentou a tecnologia em questão, imunoensaio indicado tanto para o diagnóstico como para o monitoramento das DII. Acrescentou que o exame substituiria boa parte das colonoscopias realizadas. Foram incluídas, na busca da literatura, 7 revisões sistemáticas, que segundo o proponente, mostram as vantagens do exame proposto frente a colonoscopia. A análise econômica levou em consideração tanto o diagnóstico como o monitoramento das DII, resultando numa redução de custos de R\$ 671,85 por paciente e uma diminuição de aproximadamente 25% das colonoscopias realizadas. O impacto orçamentário calculado mostrou economia para o sistema de aproximadamente R\$ 132,5 milhões, ao final de 5 anos.

A representante da Unimed Brasil perguntou se foram considerados na análise econômica os pacientes que fizeram exames com resultados negativos. A proponente esclareceu que a análise de sensibilidade leva o ponto em consideração e que na árvore da análise de custo efetividade o quantitativo de exames negativos é considerado.

A representante da Abramge questionou a ausência de especificação dos parâmetros de sensibilidade e especificidade utilizados na análise. O proponente esclareceu que foram retirados do único estudo que considerou a população como um todo, e acrescentou que no dossiê completo a análise está mais detalhada. A representante da Abramge alegou que os parâmetros apresentados de sensibilidade, especificidade e valores preditivos, nos subgrupos, variam consideravelmente, o que teria impacto importante nos resultados apresentados. O proponente esclareceu que os pontos de corte, principalmente para o monitoramento, variam significativamente entre os estudos, o que também impacta nos resultados, com relação aos parâmetros do teste. Foi esclarecido ainda que, apesar da variabilidade nos parâmetros, o resultado da análise é semelhante.

A representante da Unimed Brasil alertou para possibilidade de uso indiscriminado da tecnologia. Apresentou resultados mostrando as vantagens do teste na detecção e monitoramento das DII, e ressaltou

que quando a doença de Crohn fica restrita ao intestino delgado, o teste da calprotectina fecal teria pouco valor. Acrescentou que o NICE recomenda o exame para o diagnóstico das DII. Por fim, a representante da Unimed Brasil se posicionou a favor da incorporação da tecnologia, entretanto fez uma proposta de DUT diferente da apresentada pelo proponente, apontando contra indicações.

O proponente esclareceu sobre a dificuldade de se obter resultados com relação a doença de Crohn no intestino delgado, e foi contra a restrição de cobertura para esses casos. Acrescentou que para o enfrentamento do uso indiscriminado pode ser utilizada a educação continuada.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Recomendar a incorporação da DOSAGEM DE CALPROTECTINA FECAL para o diagnóstico e monitoramento das doenças inflamatórias intestinais, nas segmentações ambulatorial, hospitalar (com e sem obstetrícia) e referência, com a seguinte diretriz de utilização - DUT: " Cobertura obrigatória para: 1- indivíduos com diarreia crônica, recidivante, associada ou não a sintomas de dor abdominal, náuseas e vômitos, com o objetivo de diferenciar entre síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias intestinais (DII) crônicas; 2- Para portadores de doenças inflamatórias intestinais em remissão ."

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Calprotectina Fecal para Diagnóstico e Monitoramento da Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa). Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, junho/2020.

