

## Ata da 131ª Reunião Ordinária da Conitec

### Comitê de Produtos e Procedimentos

03 de julho de 2024

**Membros do Comitê Presentes:** AMB, ANS, ANVISA, CFM CNS, CONASEMS, CONASS, NATS, SAES/MS, SECTICS/MS e SGTES/MS

**Ausentes:** SE, SESAI, SVSA e SAPS

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

**Apreciação inicial do teste PCR multiplex direto rápido para diagnóstico de meningite e encefalite.**

**Tecnologia:** Teste PCR multiplex direto rápido (Painel de Meningite/Encefalite (ME) FilmArray® / BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis- ME)

**Indicação:** Diagnóstico de meningite e/ou encefalite aguda de origem comunitária

**Solicitação:** Incorporação

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

**Apresentação:** NATS/NUTES/UEPB

ATA: Iniciou-se a reunião pela apresentação, por técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), de um histórico de avaliação da demanda antes da apresentação para o Comitê de Produtos e Procedimentos. Dessa forma, a técnica falou que a demanda fora apreciada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de Produtos e Procedimentos; fora apresentada a alguns representantes de Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen), com quem foram realizadas consultas para a obtenção de informações. Comentou que o teste PCR multiplex não consta na Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS (RENEM). Em seguida, falou sobre como é realizado o diagnóstico dos casos suspeitos de meningite e encefalite atualmente, sem a plataforma multiplex. Explicou, na sequência, como funcionam as plataformas de PCR atualmente existentes, comparando-as. Disse que a plataforma multiplex permite a detecção e diagnóstico qualitativo de 14 patógenos de forma simultânea. Comentou que no Brasil há dois tipos de equipamentos registrados com a plataforma multiplex. Complementou que para esses equipamentos se utilizam cartuchos específicos e descartáveis após cada análise. Falou sobre as vantagens da utilização da plataforma multiplex no diagnóstico, quais sejam, a rapidez com que o resultado é

emitido, a possibilidade de pesquisa em uma só análise de múltiplos patógenos e as altas sensibilidade e especificidade. Disse que o custo da utilização da plataforma multiplex era alto. Ao final da apresentação da técnica do DGITS, se iniciou a apresentação da análise crítica da demanda por técnica do NATS/NUTES/UEPB. A técnica iniciou a exposição da análise crítica pela apresentação das informações técnicas sobre o equipamento em análise, especificamente informando que se trata da avaliação dos painéis de patógenos para diagnóstico de meningite e encefalite. Mostrou que o preço proposto pelo demandante para um teste foi de R\$ 820,00, complementando que nesse valor não se incluíram os custos de aquisição ou locação do equipamento. Em seguida fez uma apresentação breve sobre as doenças alvos do diagnóstico pela plataforma multiplex, a encefalite e a meningite. Disse que as doenças podem apresentar quadros clínicos heterogêneos, que podem variar entre doenças autolimitadas e formas graves que podem causar óbito e sequelas neurológicas. Falou que ambas as doenças podem ser causadas por diversos patógenos entre vírus, bactérias, parasitas e fungos. Falou que pela plataforma eletrônica Sinan Net foi possível extrair o número de casos suspeitos ou confirmados de meningite, cuja notificação é compulsória, mas que havia maior dificuldade no caso da encefalite. Falou em seguida que para a realização do teste na plataforma multiplex a amostra de líquido cefalorraquidiano deve ser coletada da mesma forma que para outros testes de PCR. Disse também que permanece também a necessidade da confirmação diagnóstica com o padrão-ouro, que seria, no caso de bactérias, o teste em meio de cultura. Em seguida partiu para a apresentação das evidências clínicas, com foco nos aspectos que considerou falhos na revisão sistemática submetida pelo demandante. Disse que o NATS fez ajustes nas perguntas de pesquisa e critérios de elegibilidade para acrescentar desfechos de segurança, descrição mais detalhada dos tipos de estudos observacionais que seriam elegíveis para a inclusão no relatório e inclusão de revisões sistemáticas e metanálises entre os estudos elegíveis. Falou que o NATS fizera uma nova busca na literatura e que recuperaram um número maior de estudos que os apresentados pelo demandante. Disse também que foram refeitas as avaliações de certeza da evidência pela ferramenta GRADE e que, para alguns desfechos, os resultados foram diferentes dos apresentados pelo demandante. Sobre as evidências clínicas, disse que o demandante apresentara uma revisão sistemática com metanálise de sensibilidade e especificidade da plataforma multiplex, mas que vários aspectos metodológicos relacionados à elaboração dessa metanálise não ficaram claros. Disse que o NATS não elaborou uma metanálise com os estudos recuperados porque entendeu que havia alta heterogeneidade entre esses estudos. Disse que preferiu reportar o resultado de uma metanálise recuperada da literatura com foco no impacto clínico da adoção da plataforma multiplex para diagnóstico dos casos suspeitos de meningite e encefalite.

Apresentou os resultados desse estudo dizendo que, de maneira geral, a utilização da plataforma estaria relacionada à diminuição de um dia no tempo de internação hospitalar, no tempo de tratamento com antibióticos e com antivirais. Disse que, em relação aos efeitos indesejáveis da tecnologia, estariam a possibilidade de resultados falsos negativos e positivos. A esse respeito comentou que, na metanálise apresentada pelo demandante, os resultados de sensibilidade e especificidade estariam relacionados a grande imprecisão e variabilidade. Em seguida apresentou os resultados do estudo econômico de custo-efetividade, dizendo que, segundo o estudo apresentado pelo demandante, o PCR multiplex seria uma tecnologia dominante em relação a outros métodos de diagnóstico de casos suspeitos. Disse que a utilização do teste multiplex estaria associada a uma economia incremental de R\$ 474,00 por teste realizado por paciente. Fez algumas críticas ao modelo adotado pelo demandante, assim como a alguns parâmetros e pressupostos utilizados. Falou que o modelo econômico fora delineado para pacientes imunossuprimidos e que isso representaria uma redução da realidade, já que o teste poderia ser utilizado por qualquer paciente com suspeita da doença. Disse que o NATS considerou o horizonte temporal adotado pelo demandante muito curto e que os desfechos clínicos inseridos no modelo também não estariam adequados. Em seguida apresentou os resultados da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante. Disse que o demandante apresentou a projeção de impacto em três cenários com diferentes taxas anuais de utilização da nova tecnologia no SUS, a saber um cenário com taxa de 10% e dois com taxa de 20% ao ano, esses últimos com previsão de início em 20% e 80%. Falou que o demandante estimou que a incorporação da tecnologia estaria relacionada a economia de recursos para o SUS, com previsões pontuais que variariam entre R\$ 172 e R\$ 540 milhões em cinco anos. Disse que o artigo científico utilizado pelo demandante para determinar a população elegível a ser submetida ao diagnóstico pela plataforma multiplex não seria uma fonte de informações epidemiológicas adequada. Disse que o NATS elaborou uma nova análise de impacto orçamentário, obtendo estimativas de economia menos expressivas e que variavam entre R\$ 23 e R\$ 46 milhões em cinco anos. Explicou que para o cálculo da nova estimativa foram utilizados dados de notificação extraídos do Sinan Net. Em seguida, continuando a apresentação, disse que não foram encontradas recomendações sobre essa tecnologia em agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. Após a finalização da apresentação da técnica do NATS, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) perguntou para a técnica se houve nos estudos clínicos avaliados a inclusão de equipamentos de diferentes marcas e de testes *inhouse* ou se foram incluídos estudos somente com a marca pleiteada pelo demandante para a incorporação. A representante do NATS disse que nos

estudos não foram incluídas análises com plataformas desenvolvidas *inhouse*, mas que não sabia naquele momento quais foram as marcas de equipamentos incluídas nos estudos. Em seguida a representante da SECTICS/MS perguntou se nos estudos havia dados de não amplificação ou taxa de não amplificação. A representante do NATS respondeu que não foram apresentados esses dados nos estudos. Em seguida técnica do DGITS apresentou os resultados de estudo de monitoramento do horizonte tecnológico. A esse respeito a técnica disse que foi identificada uma tecnologia de interesse, o teste de sequenciamento metagenômico de próxima geração. Disse que essa plataforma é utilizada para o diagnóstico qualitativo e quantitativo de vários patógenos de forma simultânea e que os resultados são emitidos em menos de 24 horas. Complementou que ainda não há informações regulatórias sobre esse teste nos sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e na *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Na sequência o médico infectologista Ricardo Cavalcanti vinculado à Faculdade de Medicina de Botucatu fez suas considerações sobre a utilização da plataforma multiplex. Disse que há vários agentes etiológicos das meningites e encefalites e que ter o diagnóstico etiológico dessas doenças é fundamental porque está relacionado a melhores desfechos clínicos, com menor incidência de sequelas e mortes. Complementou que um paciente sem diagnóstico clínico permanece internado por mais tempo, com maior consumo de medicamentos. Falou que cerca de um terço dos pacientes não recebe diagnóstico etiológico. Disse que a utilização do PCR independentemente da plataforma aumenta a probabilidade de se estabelecer um diagnóstico etiológico, com diminuição dos casos indefinidos para 10%. Falou que no caso do agente etiológico ser o vírus herpes-vírus tipo 1, por exemplo, a sensibilidade da plataforma multiplex é menor. Disse que, ainda que com o uso da plataforma multiplex, há alguns patógenos que permaneceriam não identificados. Em seguida a representante da SECTICS/MS perguntou se haveria muita diferença entre os tratamentos empírico e direcionado, esse último instituído após o diagnóstico etiológico. O médico respondeu que o diagnóstico etiológico permite que se defina qual o tipo de patógeno, que, mais comumente, são vírus ou bactérias. Disse que permite que se siga com tratamento mais específico, antiviral ou antibacteriano. Falou que no caso do antibacteriano geralmente há mudança na prescrição. Disse que, no caso das bactérias, em alguns casos seria possível, por exemplo, mudar de antibacterianos mais caros de amplo espectro como a ceftriaxona para penicilina. Em seguida representante do Conselho Federal de Medicina (CFM) perguntou ao médico sobre o financiamento desse tipo de procedimento na plataforma multiplex em sistemas de saúde públicos de outros países. O médico respondeu que desconhece financiamento dessa plataforma específica por sistemas de saúde, mas talvez por hospitais. Na sequência a representante da SECTICS/MS perguntou ao médico

qual é o tempo até o diagnóstico na prática clínica. O médico disse que o tempo depende do aparato laboratorial de cada hospital e que os diagnósticos baseados em cultura demoram entre quatro e cinco dias. Nesse momento pediu a palavra a representante do NATS para dizer que no estudo incluído para avaliar a eficácia do procedimento multiplex, utilizara-se o equipamento com a marca Biofire® que foi a pleiteada para incorporação pelo demandante. Disse também que, entre 12 artigos incluídos na metanálise, em somente cinco deles não se utilizara outros métodos de PCR como comparadores. Em seguida o médico Ricardo comentou que as ferramentas moleculares seriam muito importantes para a identificação dos vírus, que, por outros meios, seria mais difícil. Complementou que no caso dos fungos o tempo para cultura é longo. Disse que, ainda com o uso de ferramentas moleculares, a confirmação com o padrão-ouro é imprescindível. Na sequência a representante do NATS questiona se as plataformas desenvolvidas *in house* poderiam estar mais disseminadas e, seria possível fazer o desenvolvimento dessas ferramentas com base nas características epidemiológicas de cada região. Perguntou também se haveria necessidade de maior quantidade de líquido cefalorraquidiano para utilização da plataforma multiplex. Em seguida falaram os técnicos Vinícius e Luiz Pereira do Lacen de Goiás. Vinícius disse que no Lacen Goiás utiliza-se somente a plataforma *in house* desde 2015. Falou que a plataforma permite a análise em vários tipos de amostras, não só provenientes de líquido cefalorraquidiano, mas também de sangue e tecidos. Comentou que o volume necessário de líquido cefalorraquidiano para fazer a análise em multiplex não é maior do que para outras plataformas de PCR. Seguiu dizendo sobre a plataforma *in house* que é possível desenvolver painéis de patógenos de acordo com a necessidade de cada região. Disse que, no caso da plataforma multiplex, o painel é muito específico para cada doença e que, nesses casos, haveria de se considerar que o equipamento dedicado ficaria parado, caso não houvesse demanda específica. Falou que há um custo associado a esse tempo ocioso do equipamento. Em seguida apresentou-se, para falar da perspectiva do paciente, uma mãe de criança recém-nascida com meningite. A mãe disse que apareceram os primeiros sintomas no recém-nascido logo nos primeiros dias após o nascimento. Disse que o caso evoluiu rápido e que após 24 horas a criança já estava na UTI e após 48 horas estava intubado. Disse que se suspeitou de meningite e que se colheu o líquido cefalorraquidiano da criança para confirmar a suspeita. Falou que se iniciou então tratamento empírico para meningite. Explicou que o quadro do recém-nascido piorou e que evoluiu para choque séptico e necrose nas extremidades das mãos e pés. Relatou que o recém-nascido teve membro amputado em função da necrose. Relatou que o recém-nascido sofreu sequelas comportamentais em função da doença. Disse que o diagnóstico dos casos suspeitos de meningite no Brasil é lento e muitas vezes equivocado. Comentou que há vários casos na associação de pacientes

que representa de crianças que ficaram com sequelas ou morreram em função do tempo alongado de diagnóstico etiológico. Em seguida representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) questionou o motivo da priorização da plataforma multiplex pelo demandante. Perguntou também se os 14 patógenos constantes no painel da plataforma multiplex indicada pelo demandante seriam os mais frequentemente associados aos casos de meningite e encefalite no Brasil. Por fim perguntou se as plataformas de PCR desenvolvidas *in house* não poderiam ser de fato alternativas viáveis para o SUS. Comentou que o SUS poderia financiar, de forma mais ampla, as ferramentas moleculares e cada gestor em nível local definiria qual a mais adequada para o serviço que coordena. Em seguida representante do CFM disse que, nos estudos de eficácia, nas comparações da plataforma multiplex com outros métodos parece não se demonstrar melhor eficácia. Disse que seria importante a comparação entre os equipamentos multiplex. O técnico do Lacen, Vinícius, disse que a plataforma multiplex da agilidade ao diagnóstico e que a seria possível desenvolver uma plataforma multiplex *in house*. Reforçou que as plataformas multiplex são dedicadas e que não são utilizadas para outros diagnósticos. Sobre as marcas dos equipamentos multiplex disse que a Biofire® é mais disseminada e que não conhece a Qiagen®. O médico Ricardo disse que as plataformas multiplex geram maior automação do processo diagnóstico, diferentemente dos métodos *in house* que exigiriam maior contato do profissional no processo. Disse que os 14 patógenos no painel da plataforma multiplex pleiteada pelo demandante seriam os mais frequentemente associados à etiologia das doenças em discussão. Na sequência a representante da SECTICS/MS perguntou em que locais, no SUS, seriam alocados esses equipamentos de PCR multiplex. Ambos, o médico Ricardo e o técnico Vinícius, responderam que os equipamentos poderiam ser alocados em hospitais secundários e terciários e nos Lacen. A representante do NATS também respondeu que a alocação seria em hospitais secundários e terciários. Em seguida a representante da SECTICS/MS perguntou sobre a economia de recursos identificada com a incorporação da plataforma multiplex no SUS. Perguntou qual seria a relação entre o desfecho tempo até o diagnóstico e o gasto em saúde. Questionou se há custos de implementação da plataforma. A representante do NATS respondeu que a economia adviera da diminuição do tempo de tratamento empírico e de tratamento inadequado. A representante da SECTICS/MS perguntou para a representante da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) se o PCR com plataforma multiplex estaria no rol de procedimentos aprovados pela Agência. A representante da ANS disse que após avaliação para esta mesma indicação em 2021, o procedimento não fora incorporado. Fala então o representante da SAES sobre o escopo da demanda. Disse que o escopo dessa demanda ficou restrito a uma plataforma. Afirmou que a perspectiva seria que houvesse uma amplitude maior de plataformas

em análises próximas ou que se recomendasse positivamente, mas de forma mais ampla para incluir todas as ferramentas diagnósticas com PCR. A representante da SECTICS/MS disse que as avaliações deveriam ser para o conjunto de ferramentas moleculares e não para uma plataforma específica. Sugeriu ouvir o demandante a respeito do racional para que submetesse demanda com indicação de marca de equipamento específica. O representante da SAES disse que havia dúvidas sobre a forma como esse procedimento poderia ser financiado. Disse que em função do escopo da demanda estar restrito a uma plataforma, naquele momento, decidiu emitir voto desfavorável à incorporação da demanda na expectativa de ouvir outras áreas do Ministério, o demandante e outros laboratórios. A representante da SECTICS/MS afirmou que, na sua perspectiva, ainda restavam dúvidas sobre adoção de uma plataforma única para o SUS, e sobre os custos relacionados à adoção dessa plataforma multiplex. Disse que desejaria ouvir a Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) e o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) sobre a implementação do procedimento no SUS. Disse que em função da incerteza sobre os custos da tecnologia para o sistema de saúde emitiria voto desfavorável. Em seguida representante da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) disse que a demanda ficou prejudicada em função da restrição a uma plataforma específica e emitiu voto desfavorável à incorporação. Na sequência representantes do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), CFM e ANS emitiram votos desfavoráveis à incorporação da tecnologia. O representante da SAES falou que a tendência é ser favorável à incorporação das técnicas de diagnóstico moleculares, mas precisaria entender o porquê da restrição no pleito do demandante. Disse que a plataforma *in house* também teria um potencial para ser utilizada no SUS. Sem mais a pauta foi finalizada.

**Recomendação inicial:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 131ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 03 de julho de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação por entenderem que a ampliação da utilização das plataformas moleculares no SUS não poderia estar restrita a uma única técnica de PCR multiplex e por identificarem inconsistências nas estimativas econômicas de impacto orçamentário advindas de uma possível incorporação da plataforma multiplex.

| NOME                                       | INSTITUIÇÃO |
|--|-------------|
| Ana Cristina Marques Martins               | ANS         |
| Antônio José Gonçalves                     | AMB         |
| Carlos Rodrigo de Mello Roesler            | NATS        |
| Eduardo David Gomes de Sousa               | SAES/MS     |
| Heber Dobis Bernarde                       | CONASS      |
| Ivalda Silva Rodrigues                     | SGTES/MS    |
| Júlio Cesar Vieira Braga                   | CFM         |
| Luciene Fontes Schluckebier Bonan          | SECTICS/MS  |
| Maria Cristina Sette de Lima               | CONASEMS    |
| Mariana Marins Gradim                      | ANVISA      |
| Patrícia Gonçalves Freire dos Santos       | SAES/MS     |
| Roberto Carlos Lyra da Silva               | NATS        |
| Rômulo Capello Teixeira                    | AMB         |
| Tatiana Bragança de Azevedo Della Giustina | CFM         |