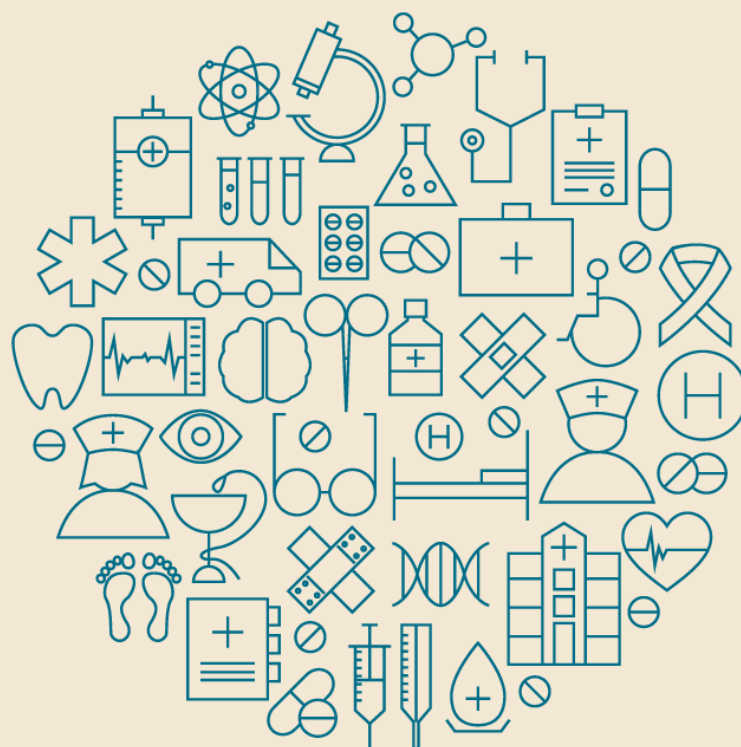


# Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

**FilmArray® Blood culture Identification Panel na identificação de infecções da corrente sanguínea**



## Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

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

## ***FilmArray® Blood Culture Identification Panel* na identificação de infecções da corrente sanguínea**

**Agosto/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 .....	4
2. Resumo Executivo .....	5
3. Condição clínica.....	7
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	7
3.2. Tratamento recomendado .....	9
4. A Tecnologia .....	9
4.1. Descrição .....	9
5. Análise da evidência .....	10
5.1. Avaliação crítica da demanda .....	10
5.2. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	13
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	5
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	6
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	8
5.7. Implementação .....	8
5.8. Considerações finais.....	9
6. Referências.....	9
<b>ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>9</b>

## 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 FilmArray® *Blood Culture Identification Panel* na identificação de infecções da corrente sanguínea, visando avaliar sua incorporação no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
37435.10nO2niMnwCFw	9705199	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** FilmArray® *Blood Culture Identification Panel*

**Indicação:** identificação de infecções da corrente sanguínea

**Introdução:** O FilmArray® é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, cujo objetivo é detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos.

**Pergunta:** O uso de FilmArray® *Blood Culture Identification (BCID) Panel* é capaz de identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias e leveduras) na corrente sanguínea de pacientes com suspeita de Sepsis?

**Evidências científicas:** Os estudos incluídos apresentaram importantes limitações no seu desenho e metodologia. Nenhum estudo teve o desenho ideal para avaliar a acurácia de um teste. De modo geral, os estudos mostraram concordância entre o resultado do FilmArray e algum método laboratorial de teste (>90%). Identificou-se heterogeneidade em relação aos comparadores e as amostras incluídas nos estudos. Portanto, qualquer conclusão de que a incorporação do FilmArray trará benefícios clinicamente relevantes aos pacientes fica limitada até que novas evidências estejam disponíveis.

**Avaliação Econômica:** O proponente apresentou uma análise de custo-minimização que comparou o FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre com o seguimento padrão. Como resultado da análise de custo-minimização, a inclusão do FilmArray® BCID Panel apresentou uma economia de R\$ 3.276,15 em comparação ao diagnóstico padrão. Qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências de acurácia e efetividade clínica da intervenção proposta.

**Impacto orçamentário:** A AIO apresentada pelo proponente estimou a população alvo pelo método epidemiológico, partindo dos beneficiários da saúde suplementar e aplicando os seguintes parâmetros: incidência de transplantes, prevalência de câncer, prevalência de HIV, ICS em imunocomprometidos, chegando a uma população elegível média de 111.200 pacientes/ano para os 5 anos de análise. Foram construídos 2 cenários: o de referência, no qual o diagnóstico com FilmArray® não tem participação no mercado, e o cenário alternativo no qual a nova tecnologia apresenta market share crescente de 22,13% no 1º ano até 33,92% no 5º ano. O proponente chegou a um impacto incremental que indica economia de R\$491.176.489 em 5

anos, ou seja, impacto incremental negativo de R\$ 98.235.298 por ano, em média. Contudo, os resultados do cenário assumido pelo proponente devem ser interpretados com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto.

**Considerações Finais:** Este relatório de avaliação crítica incluiu estudos com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® *Blood Culture Identification* (BCID) *Panel* e os seus benefícios clínicos.

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O parecer técnico científico submetido pelo proponente apresenta descrição detalhada dos aspectos clínicos epidemiológicos, segue trechos retirados do PTC.

*“As infecções da corrente sanguínea (ICS) são doenças caracterizadas pela presença de microrganismos viáveis no sangue, sejam eles fungos ou bactérias, responsáveis por induzir uma resposta inflamatória que leva a uma alteração dos parâmetros clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos do paciente. As ICS podem ser precedidas, seguidas ou concomitantes com doenças infecciosas localizadas, como endocardite, pneumonia, infecções do trato urinário e meningite. Os casos de ICS podem ser classificados em 3 grupos de acordo com o perfil do paciente: (i) pacientes imunocompetentes; (ii) pacientes com a imunidade comprometida por fatores fisiológicos (como crianças e idosos); (iii) pacientes imunocomprometidos por condições patológicas ou farmacológicas, predispondo o organismo a contrair infecções. (1)*

*Estas infecções podem ser distinguidas entre as primárias e as secundárias. As ICS primárias são consequências de condições sistêmicas graves, como a sepse, com alta morbidade e mortalidade, sem foco primário identificável. (2) Já as ICS secundárias, por sua vez, são definidas como o resultado positivo de uma hemocultura ou de indícios clínicos de sepse com a existência de sinais de infecção em outro sítio anatômico...*

*... As principais fontes de infecção relacionadas ao quadro de bacteremia são infecções do trato respiratório e implementação de cateteres, especificamente o cateter venoso central, em pacientes já hospitalizados. Na bacteremia proveniente de infecções adquiridas na comunidade, infecções urinárias não adequadamente tratadas são a causa mais comum. Em relação ao agente etiológico, a bactéria *Escherichia coli* é a principal espécie Gram-negativa associada à bacteremia, enquanto o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo Gram-positivo mais frequente. (5)*

*A candidemia, ICS causada por microrganismos do gênero *Candida*, é a principal fungemia e a quarta etiologia mais comum entre todas as ICS em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (UTI). O fungo *Candida albicans* é o agente etiológico mais frequente causador de candidemia, representando 35% a 60% dos microrganismos isolados. Outros fungos não-*albicans* causadores de candidemia são *Candida parapsilosis*,*

*Candida tropicalis, Candida glabrata e Candida krusei. A maioria das cepas de Candida glabrata e Candida krusei são resistentes aos antifúngicos comumente utilizados (azóis) para o tratamento desse tipo de infecção. Candida albicans, junto com Candida tropicalis e Candida glabrata, são as espécies mais virulentas e que possuem maior risco de mortalidade...*

*A prevalência de infecções ocasionadas por Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA), principalmente a bacteremia, varia ao redor do mundo. Uma revisão realizada em 2017 apontou que entre 13% a 74% das infecções causadas por Staphylococcus aureus no mundo inteiro, são MRSA. (8) Nos Estados Unidos, um estudo conduzido por Klevens et al., 2007, constatou que infecções invasivas causadas por MRSA acometeram 31,8 pessoas a cada 100.000 habitantes americanos em 2005, e 75% dos casos relatados envolviam a presença de bacteremia. (9)*

*Um estudo realizado por Laupland et al., 2007, no Canadá, mostrou que a incidência anual de bacteremia em uma população de 1 milhão de pessoas foi de 81,6 por 100.000 habitantes. No mesmo estudo, os autores avaliaram também a taxa de caso-fatalidade, que foi de 13% em pacientes hospitalizados. (10)*

*A implementação de cateter venoso central é a principal causa de bacteremia nosocomial e uma das causas mais comuns de bacteremia de modo geral. Dados coletados do Sistema Nacional de Vigilância de Infecções Nosocomiais (NNIS) dos Estados Unidos, compreendidos entre o período de 1992 a 2004, mostraram que a mediana de ICS associada à implantação de cateteres variou de 1,8 a 5,2 por 1.000 cateteres. (11) Já segundo Lorente et al., 2005, a incidência de ICS associadas ao cateter foi de 2,49 infecções por dias de cateter, onde o cateter venoso central foi responsável por 2,09% dos casos.*

*Em relação à candidemia, estimou-se que a incidência anual de candidíase invasiva no Reino Unido foi de 5.142 casos em 2016. (13) Na Escócia, evidências mostraram que a taxa de candidemia a cada 100.000 pessoas foi de 4,8 por ano e 5,9 casos por 100.000 dias de leito ocupado. O total de 27,9% dos casos de candidemia ocorreram em UTIs.*

*No Brasil, um estudo conduzido a partir da vigilância de 11 centros médicos detectou 712 casos de candidemia durante seu curso, uma incidência geral de 2,49 casos por 1.000 admissões hospitalares. Estimou-se também que 0,37 casos ocorreram a cada 1.000 pacientes-dia. Em relação às características da população, 56% dos pacientes acometidos eram homens e a mediana de idade foi de 57 anos entre adultos e 7 meses entre crianças.”*



### 3.2. Tratamento recomendado

O parecer técnico científico submetido pelo proponente apresenta descrição dos aspectos do tratamento recomendado, segue trecho do PTC das páginas 19 e 20:

*“O diagnóstico laboratorial de bacteremia ou fungemia desempenha um papel crucial no manejo de pacientes com ICS. Uma vez que ele é realizado, auxilia na rapidez da administração do tratamento adequado e direciona a antibioticoterapia para o patógeno causador da infecção. Ambos fatores mencionados contribuem para a diminuição da mortalidade decorrente das ICS.*

## 4. A TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Conforme informações do proponente, O FilmArray® *Blood Culture Identification Panel* (BCID Panel) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, cujo objetivo é detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, leveduras e genes de resistência aos agentes antimicrobianos. O ensaio FilmArray® BCID Panel é realizado diretamente em amostras de hemoculturas classificadas como positivas por uma monitorização contínua que comprovam a presença de microrganismos. Os patógenos identificados pelo FilmArray® BCID Panel estão na Tabela 1.

**TABELA 1. PATÓGENOS IDENTIFICADOS PELO PAINEL FILMARRAY® BCID PANEL. BIOFIRE DIAGNOSTICS, 2015. (24)**

Bactérias gram-positivas	Bactérias gram-negativas	Leveduras	Genes de resistência a antimicrobianos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterococcus</i></li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> </ul> <p>Gênero <i>Staphylococcus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul> <p>Gênero <i>Streptococcus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i></li> </ul> <p>Gênero <i>Enterobacteriaceae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo <i>Enterobacter cloacae</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Klebsiella oxytoca</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Proteus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida albicans</i></li> <li>• <i>Candida glabrata</i></li> <li>• <i>Candida krusei</i></li> <li>• <i>Candida parapsilosis</i></li> <li>• <i>Candida tropicalis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>mecA</i> – resistência a meticilina</li> <li>• <i>vanA/B</i> – resistência à vancomicina</li> <li>• <i>KPC</i> – resistência a carbapenemas</li> </ul>

- *Streptococcus pyogenes*
- *Serratia marcescens*
- Haemophilus influenzae*
- Neisseria meningitidis* (encapsulada)
- Pseudomonas aeruginosa*

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.10nO2niMnwCFw)

Segundo informação do proponente O FilmArray® BCID Panel é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos e os resultados devem ser utilizados em conjunto com dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Não obstante, resultados positivos obtidos no teste não excluem a possibilidade de coinfeção com microrganismos não-detectáveis pelo FilmArray® BCID Panel, fazendo necessária a realização de uma cultura concomitante.

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

### 5.1. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como *checklist* no **Anexo 1**.

### 5.2. Evidências apresentadas pelo proponente

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do FilmArray® *Blood Culture Identification Panel* na identificação de infecções da corrente sanguínea, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente.

**Quadro 2.** Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

<b>População</b>	Pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	FilmArray® <i>Blood Culture Identification Panel</i>
<b>Comparação</b>	Métodos convencionais: métodos de identificação bioquímica; hemocultura; PCR com sequenciamento para identificação de espécies bacterianas e genes de resistência a antimicrobianos

<b>Desfechos (outcomes)</b>	Avaliação clínica: acurácia. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

**Pergunta:** “ O uso de FilmArray® *Blood Culture Identification* (BCID) *Panel* é capaz de identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias e leveduras) na corrente sanguínea de pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre, quando comparado aos métodos convencionais?

A pergunta e sua estruturação no PTC não estão claramente definidas, principalmente em relação às delimitações da população. A PICO cita características da população como imunocompetência ou lactentes/neonato com febre, mas essas características não foram consideradas nos critérios de seleção de estudos e na apresentação dos resultados dos estudos incluídos.

Não há alinhamento com a estratégia de busca e critérios para seleção dos estudos, uma vez que os estudos incluídos não delimitam o mesmo subgrupo da população. Vale ressaltar que a PICO apresentada pelo proponente teve foco apenas em características intrínsecas do teste (acurácia) e não considerou desfechos clínicos. Pelos motivos descritos anteriormente, alterou-se a pergunta e sua estruturação. Se por um lado a pergunta perde na especificidade do grupo delimitado, tornando-a muito abrangente, por outro lado, torna-a mais alinhada com a estratégia de busca e critérios de inclusão dos estudos. Nota-se que nenhum estudo incluído pelo proponente compreendeu a mesma população definida na PICO proposta no PTC. (**Quadro 3**):

**Quadro 3.** Pergunta estruturada (PICO) reformulada

<b>População</b>	Amstras de pacientes com suspeita de sepse
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	<i>FilmArray® Blood Culture Identification Panel</i>
<b>Comparação</b>	Métodos convencionais: métodos de identificação bioquímica; hemocultura; PCR com sequenciamento para identificação de espécies bacterianas e genes de resistência a antimicrobianos
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Propriedades intrínsecas do teste: acurácia. Desfechos clínicos: mortalidade, internação hospitalar, uso de antibioticoterapia.

<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais.
-----------------------	--

**Pergunta:** “O uso de FilmArray® *Blood Culture Identification* (BCID) *Panel* é capaz de identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias e leveduras) na corrente sanguínea de pacientes com suspeita de sepse?”

Com base na pergunta e na estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, Lilacs, CDR e Cochrane Library, o proponente selecionou 5 estudos a partir da adoção de critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de acurácia e avaliações econômicas;
- Envolvendo uso do teste FilmArray® BCID Panel para diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de ICS;
- Avaliando a acurácia

Critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos.

Considerou-se relevante a realização de atualização de busca na literatura na base Pubmed e na Cochrane Library, considerando a data limite de publicação de 04/05/2019, resultando em 6 referências, com base na análise dos títulos e resumos, não se identificou nenhum novo estudo relevante para inclusão nesse relatório.

## **5.2. Avaliação crítica da demanda**

Os autores referiram a avaliação dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta QUADAS-2 – Quality Assessment of diagnostic Accuracy tests específica e apresentam os resultados dos estudos por domínios. O QUADAS-2 consiste em 4 domínios: seleção de paciente, teste índice, padrão de referência, fluxo e tempo, os quais são avaliados quanto ao risco de viés e a preocupações relacionadas a aplicabilidade. A tabela com as análises detalhadas foi apresentada no parecer e reproduzida integralmente nesse relatório no Anexo 2.

### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na tabela 2. Esses dados foram extraídos integralmente do PTC do proponente.

Os estudos incluídos descreveram, em sua maioria, resultados de concordância entre o FilmArray e testes usuais de diagnóstico e estão apresentados a seguir, conforme texto do PTC do proponente. Ressalta-se que os estudos apresentaram heterogeneidade, pois as amostras compreendiam populações diferentes. A seguir são apresentados os principais resultados dos estudos incluídos disponibilizados pelos proponentes:

#### **Zheng 2014**

Zheng *et al.*, 2014 em estudo observacional prospectivo avaliou a performance FilmArray® BCID Panel na identificação de patógenos/genes em amostras sanguíneas pediátricas, como teste de referência utilizou técnicas de hemocultura convencionais: 166 amostras de hemocultura positivas de 138 pacientes. FilmArray® identificou 168/188 (89,4%) dos organismos detectados por hemocultura. Dos 13 dos 20 (65%) que o painel falhou em detectar, não estavam incluídos no escopo do teste. Não há especificação se as crianças são neonatas/lactentes com febre.

#### **Southern 2015**

Southern *et al.*, 2015 relataram um estudo retrospectivo que avaliou a performance do FilmArray® BCID Panel como método diagnóstico para pacientes adultos e pediátricos com suspeita de ICS. Não há relato se os pacientes são imunocomprometidos ou se as crianças são neonatas/lactentes com febre. Os resultados foram comparados a métodos de identificação baseados em cultura e coloração de Gram.

Foram incluídas 146 hemoculturas positivas e os resultados discrepantes foram confirmados, quando possível, por PCR e sequenciamento. O painel apresentou sensibilidade global de 80,4% (115/152), sendo 81,7% (107/138) para detecção de alvos em hemocultura com apenas um patógeno e 70% (8/14) em hemocultura com múltiplos patógenos. Excluindo-se os patógenos fora do escopo do teste FilmArray® BCID Panel, a sensibilidade do painel para detecção em hemoculturas monomicrobianas e polimicrobianas foram de 94,6% (107/111) e 78,6% (8/11), respectivamente, e a sensibilidade global foi de 94,6% (115/122). O painel demonstrou especificidade de 100%, após exclusão de dois casos de discrepância não-resolvidos.

## Messacar 2016

Messacar *et al.*, 2016 desenvolveram estudo para investigar o impacto clínico após a implementação de um sistema de tomada de decisão em tempo real para administração de antimicrobianos, utilizando FilmArray® BCID Panel para o diagnóstico de ICS com resultados positivos para hemocultura no *Children's Hospital Colorado*. Não há relato se os pacientes são imunocomprometidos ou se as crianças são neonatos/lactentes com febre. O estudo apresentou risco de viés quanto a seleção dos pacientes (item 1.1), conforme avaliação da qualidade Anexo 2.

Foram comparados resultados de 100 amostras com resultado positivo após implementação do modelo de tomada de decisão (caso) e 200 amostras de crianças prévias ao modelo (controle).

O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o tempo até terapia antimicrobiana ótima, desde a coleta da hemocultura até início do tratamento adequado.

O Painel identificou os patógenos em 84% das hemoculturas positivas em um tempo mediano de 82 minutos (intervalo interquartil [IQR]: 72 a 97 minutos) após as hemoculturas mostrarem resultados positivos. Treze (13%) hemoculturas positivas foram atribuídas a organismos não incluídos no escopo de FilmArray® BCID Panel. O tempo mediano para identificação de microrganismos foi de 42,5h a menos com o processo de tomada de decisão com o FilmArray® BCID Panel ( $p < 0,001$ ; **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). O tempo mediano para terapia antimicrobiana ótima foi reduzido de 60,2h pré-intervenção para 26,7h pós-intervenção ( $p = 0,001$ ). Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, o tempo médio para terapia antimicrobiana efetiva diminuiu de 6,9h para 3,4h ( $p = 0,03$ ), e o tempo médio para terapia antimicrobiana ótima diminuiu de 72,4h para 48,7h ( $p = 0,004$ ). Neste grupo, a duração da administração de antimicrobianos diminuiu de uma média de 475,3h para 367,2h ( $p = 0,03$ ) pós-intervenção. O tempo médio de estadia no hospital não mostrou resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,06$ ).

O tempo médio para descontinuação em crianças que começaram tratamento com antimicrobianos desnecessariamente foi de 51,5h nos métodos convencionais e 42h com o FilmArray, todavia não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,5$ ).

## Ray 2016

Ray *et al.*, 2016, realizaram um estudo prospectivo que avaliou a performance de FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de hemocultura de pacientes pediátricos, e se o manejo clínico destes pacientes foi influenciado pelos resultados obtidos com FilmArray® BCID Panel.

Foram elegíveis amostras de hemocultura enviadas para análise no *Alder Hey Children's Hospital*. Não há especificação se as crianças são neonatas/lactentes com febre.

Das 3.787 amostras de hemocultura enviadas, 428 foram positivas. O teste com FilmArray® BCID Panel foi realizado em 117 (46%) e identificou corretamente todos os organismos incluídos no painel, com exceção de dois *Staphylococcus* coagulase negativos e uma identificação errônea de *Candida glabrata*.

Múltiplos patógenos ocorreram em 21 (18%) hemoculturas. FilmArray® BCID Panel identificou corretamente todos os organismos em 16/21 hemoculturas, com exceção de um organismo em quatro culturas polimicrobiais. Genes de resistência a antimicrobianos foram detectados por FilmArray® BCID Panel em 25 hemoculturas, todas positivas para *mecA*. Uma amostra tratava-se de MRSA e as restantes de *Staphylococcus* coagulase negativo. A presença de *mecA* foi confirmada em 17 destas amostras, sendo as oito restantes não formalmente testadas por serem consideradas contaminantes.

Segundo os autores, os resultados obtidos com FilmArray® BCID Panel influenciaram o manejo clínico de 63 dos 117 episódios (54%). O tratamento com antimicrobianos foi iniciado ou alterado em 23 (20%) crianças e reduzido, pausado ou interrompido em 29 (25%) crianças. Mudanças no manejo clínico ocorreram em 45/85 (53%) das infecções por patógenos Gram-positivos, 10/27 (37%) das infecções por patógenos Gram-negativos e 8/9 (89%) dos episódios de candidemia ( $p>0,05$ ).

## Salimnia 2016

Salimnia *et al.*, 2016, realizaram um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel em comparação com técnicas laboratoriais de identificação fenotípica padrão e métodos moleculares na detecção de patógenos em amostras de sangue de pacientes adultos e pediátricos. Não há menção se pacientes são imunocomprometidos e/ou neonatos ou lactentes com febre.

O estudo avaliou dois grupos distintos. O braço clínico prospectivo foi composto por amostras residuais de hemoculturas de pacientes diagnosticados e comparados com os resultados da análise fenotípica, enquanto o braço semeado testou amostras de sangue humano (previamente testadas para patógenos como vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite B e C) inoculadas com uma cultura isolada de um microrganismo conhecido. Foi requerido um resultado positivo adicional por teste de Gram para inclusão da amostra no estudo.

Os métodos de referência utilizados para avaliar a performance de FilmArray® BCID Panel incluíram métodos de identificação fenotípica de cada um dos oito laboratórios participantes. Para identificação de genes de resistência, foi empregada a técnica de PCR.

Foram incluídas 2.207 amostras totais, sendo 1.568 amostras clínicas e 639 inoculadas. Ao menos um organismo foi detectado pelo painel em 1.382 (88,1%) das amostras clínicas positivas, sendo a maioria das restantes não pertencentes ao escopo de FilmArray® BCID Panel. O painel reportou múltiplos patógenos em 81 (5,86%) amostras clínicas positivas.

A sensibilidade de FilmArray® BCID Panel para todos os alvos excedeu 96%, com exceção de *Klebsiella oxytoca* (92,2%), que atingiu 98,3% de sensibilidade após resolução de um erro fenotípico inevitável. Com relação a detecção de genes de resistência, a sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel para *vanA/B* e *bla<sub>KPC</sub>* foram de 100%, enquanto para *mecA* foram de 98,4% e 98,3%, respectivamente. Os 130 resultados discrepantes encontrados, 36 foram resolvidos em favor de FilmArray® BCID Panel e 46 em favor do teste comparador. Em seis resultados discordantes adicionais, ambos os métodos estavam incorretos devido a reatividade cruzada entre organismos ou identificação errônea pelos métodos fenotípicos, restando 42 resultados discordantes sem resolução.



**TABELA 2 - RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS, RELEVÂNCIA E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.**

Autor, data	Zheng 2014 (28)	Southern 2015 (29)	Messacar 2016 (30)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos.	Estados Unidos.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional.	Estudo observacional.
População	Amostras de sangue coletadas de pacientes pediátricos positivas para crescimento bacteriano por teste de Gram	Hemoculturas positivas de pacientes adultos e pediátricos hospitalizados	Primeiras hemoculturas positivas de crianças hospitalizadas
Intervenção e comparadores	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> métodos de hemocultura convencionais	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura, coloração de Gram e PCR	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura e coloração de Gram
Desfechos	Acurácia	Acurácia	Tempo até a terapia antimicrobiana ótima, duração da terapia, tempo de internação, descontinuidade de terapia desnecessária
Resultados	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel identificou 168/188 (89,4%) organismos totais detectados por hemocultura;</li> <li>13/20 organismos que FilmArray® BCID Panel falhou em identificar não estão incluídos no escopo do painel.</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel demonstrou sensibilidade global de 80,4% (115/152);</li> <li>Excluindo-se os patógenos fora do escopo do painel FilmArray® BCID Panel: sensibilidade global de 94,6% (115/122);</li> <li>FilmArray® BCID Panel demonstrou especificidade de 100%.</li> </ul>	<p><b><u>Tempo até a terapia antimicrobiana ótima</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Redução de 42,5h no tempo de identificação de microrganismos com FilmArray® BCID Panel;</li> <li>Tempo mediano até a terapia antimicrobiana ótima reduzido de 60,2h para 26,7h com FilmArray® BCID Panel (p=0,001);</li> <li>Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, houve redução</li> </ul>

---

de 72,4h para 48,7h com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,004$ );

- Ainda neste grupo, houve redução de 6,9h para 3,4h ( $p=0,03$ ) com FilmArray® BCID Panel no tempo médio até terapia antimicrobiana efetiva.

#### **Duração da terapia**

- Em crianças com hemocultura contendo um microrganismo considerado um patógeno verdadeiro, a duração média do tratamento antimicrobiano reduziu de 475,3h para 367,2h com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,03$ )

#### **Tempo de internação**

- Tempo médio de estadia no hospital após resultado positivo por hemocultura: 10,6 dias no grupo pré-intervenção *versus* 14,4 dias com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,06$ ).

#### **Descontinuidade de terapia desnecessária**

- Tempo médio reduzido de 51,5h para 42h com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,5$ );

- Em crianças que não estavam internadas quando obtiveram resultado positivo por hemocultura para um microrganismo considerado contaminante: 53,3% foram desnecessariamente convocadas de volta para o setor de emergência no período

---

pré-intervenção *versus* 20% com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,13$ ), e 33,3% foram desnecessariamente internadas *versus* 13,3% com FilmArray® BCID Panel ( $p=0,39$ ).

<b>Limitações</b>	Falta de teste específico para identificação de determinados patógenos.	Número de amostras reduzido para <i>Enterococcus</i> e <i>Candida</i> .	O delineamento do estudo não permite avaliar individualmente o impacto clínico de FilmArray® BCID Panel e do acompanhamento antimicrobiano.
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	A/1C	A/1C	A/1C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

**TABELA 1 - ESTUDOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE (CONTINUAÇÃO).**

Autor, data	Ray 2016 (31)	Salimnia 2016
País onde estudo foi realizado	Reino Unido.	Estados Unidos.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional prospectivo.
População	Amostras de hemocultura enviadas para análise no <i>Alder Hey Children's Hospital</i> , que obtiveram resultado positivo entre janeiro e junho de 2014	Amostras residuais de hemoculturas de pacientes diagnosticados e amostras de sangue humano inoculadas com uma cultura isolada de um microrganismo conhecido
Intervenção e comparadores	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> hemocultura	FilmArray® BCID Panel <i>versus</i> métodos convencionais incluindo PCR
Desfechos	Acurácia, impacto clínico	Acurácia
Resultados	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em 117 amostras, FilmArray® BCID Panel detectou corretamente todos os organismos incluídos no painel, com exceção de dois <i>Staphylococcus</i> coagulase negativos e uma identificação errônea de <i>Candida glabrata</i>.</li> </ul> <p><b><u>Impacto clínico</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados de FilmArray® BCID Panel influenciaram o manejo clínico de pacientes em 63/117 (54%) dos episódios;</li> <li>O tratamento foi iniciado ou alterado em 23 (20%) crianças e reduzido, pausado ou interrompido em 29 (25%) crianças;</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® BCID Panel apresentou sensibilidade acima de 96% para todos os alvos, com exceção de <i>Klebsiella oxytoca</i> (92,2%), que atingiu 98,3% de sensibilidade após resolução de um erro fenotípico inevitável;</li> <li>A sensibilidade e especificidade de FilmArray® BCID Panel para detecção de genes de resistência foram de 100% para <i>vanA/B</i> e <i>bla<sub>KPC</sub></i>, enquanto para <i>mecA</i> foram de 98,4% e 98,3%, respectivamente;</li> <li>De 130 resultados discrepantes encontrados, 36 foram resolvidos em favor de FilmArray® BCID Panel e 46 em favor do teste comparador; 42 resultados discrepantes permaneceram sem resolução.</li> </ul>

- O manejo clínico foi alterado em 45/85 (53%) das infecções por patógenos Gram-positivos, 10/27 (37%) das infecções por patógenos Gram-negativos e 8/9 (89%) dos episódios de candidemia ( $p>0,05$ );
- Dez crianças receberam alta mais cedo do que se tivessem que esperar o diagnóstico por hemocultura, o que resultou na economia de 14 dias no leito.

<b>Limitações</b>	Número reduzido de amostras incluídas.	Número reduzido de isolados clínicos de certos organismos.  Para algumas espécies raras e genes de resistência, muitas das análises utilizaram amostras inoculadas.
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	A/1C	A/1C

PCR: reação em cadeia de polimerase.

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.10nO2niMnwCFw)

#### 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização, 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 análise de custo-minimização comparou o FilmArray® BCID Panel no diagnóstico de infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes imunocomprometidos ou neonatos e lactentes com febre com o seguimento padrão.

Para o custo do FilmArray® BCID Panel (26 a 40 agentes), considerou-se o valor de R\$ 2.295,11 por exame, sendo necessário apenas um exame durante o episódio de ICS. Já para o custo da terapia antibiótica foi considerado o meropenem, considerando uma dose a cada 8 horas e a posologia de 2 gramas por dose. O custo unitário do medicamento foi obtido da CMED – PF + 18% de ICMS.

Como resultado da análise de custo-minimização, a inclusão do FilmArray® BCID Panel apresentou uma economia de R\$ 3.276,15 em comparação ao diagnóstico padrão.

**Tabela 3, Resultados da custo-minimização apresentada pelo proponente**

Desfechos	FilmArray® BCID Panel	Diagnóstico padrão
<b>Uso desnecessário de antibiótico</b>	26%	76%
<b>Custo com uso desnecessário de antibiótico</b>	R\$2.897	R\$8.468
<b>FilmArray® BCID Panel</b>	R\$2.295	
<b>Custo total</b>	<b>R\$5.192</b>	<b>R\$8.468</b>
<b>Custo incremental</b>		<b>-R\$3.276,15</b>

A análise de custo-minimização 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. Portanto, qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências de acurácia e efetividade clínica da intervenção proposta.

### 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 AIO apresentada pelo proponente estimou a população alvo pelo método epidemiológico, partindo dos beneficiários da saúde suplementar e aplicando os seguintes parâmetros: incidência de transplantes, prevalência de câncer, prevalência de HIV, ICS em imunocomprometidos, chegando uma população elegível média de 111.200 pacientes/ano para os 5 anos de análise.

**Tabela 4. Parâmetros utilizados pelo proponente para definição da população elegível**

Parâmetros	2018	Referência
População coberta pelo SSS	47.118.974	ANS jun/2018 (1)
Incidência de transplantes	128,10 pmp	Registro Brasileiro de Transplante 2018 (2)
Prevalência de câncer	146,90/100.000 hab.	Globocan 2018 (3)
Prevalência de HIV	414,14/100.000 hab.	Organização Mundial de Saúde 2017 (4)
ICS em imunocomprometidos	39,00%	Mikulska <i>et al.</i> , 2011 (6)

População elegível

105.452

Calculado

Foram construídos 2 cenários: o de referência, no qual o diagnóstico com FilmArray® não tem participação no mercado, e o cenário alternativo no qual a nova tecnologia apresenta market share crescente de 22,13% no 1º ano até 33,92% no 5º ano.

Os custos considerados foram os mesmos utilizados na avaliação econômica, isto é, FilmArray® BCID Panel + seguimento padrão (R\$ 5.192,16) e Seguimento padrão (R\$ 8.468,31).

Assim, o proponente chegou a um impacto incremental que indica economia de R\$491.176.489 em 5 anos, ou seja, impacto incremental negativo de R\$ 98.235.298 por ano, em média.

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental apresentado pelo proponente

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremento
2020	R\$918.337.644	R\$839.710.092	-R\$78.627.552
2021	R\$930.421.925	R\$841.965.929	-R\$88.455.996
2022	R\$942.091.259	R\$845.772.508	-R\$96.318.751
2023	R\$953.345.646	R\$852.112.673	-R\$101.232.973
2024	R\$964.168.149	R\$837.626.933	-R\$126.541.217
<b>Total</b>	<b>R\$4.708.364.624</b>	<b>R\$4.217.188.135</b>	<b>-R\$491.176.489</b>

Contudo, os resultados do cenário assumido pelo proponente devem ser interpretados com cautela, devido à ausência de evidências robustas para o cenário clínico proposto.



## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*  
Não encontrada avaliação pelo NICE.
- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).*

Avaliação da agência Canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, apresentou as seguintes considerações finais:

*“The evidence to date suggests that the FA-BCID panel, particularly when combined with antimicrobial stewardship programs, may help improve patient care by allowing pathogens to be identified more quickly and by leading to the more appropriate use of antimicrobial agents.*

*The FA-BCID panel may also help improve antimicrobial stewardship by allowing more judicious use of high-potency, broad-spectrum antimicrobial agents based on individual patient’s test results.*

*The specificity and sensitivity of the test have been well established, and the primary limitation of the FA-BCID panel from a diagnostic standpoint is its inability to detect organisms not included in the panel.*

*There is limited direct evidence on the ability of the FA-BCID panel to improve clinical outcomes (such as morbidity and mortality) or to reduce health care costs. Multi-centre controlled trials and a formal cost-effectiveness evaluation of the FA-BCID panel are still needed.”*

## 5.7. Implementação

A possível incorporação desta tecnologia irá demandar a adaptação da capacidade do sistema em atender a demanda de realização dos testes pela nova técnica.

## 5.8. Considerações finais

Este relatório de avaliação crítica incluiu 4 estudos transversais de teste diagnóstico com limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® blood Panel em pacientes com suspeita de sepse. A maior parte dos estudos mostraram concordância do FilmArray e dos métodos usuais de diagnóstico (>90%). Houve limitações metodológicas importantes, no delineamento dos estudos, na seleção dos pacientes e no mascaramento na aplicação dos testes de índice e de referência, como pode ser verificado no anexo 2, portanto recomenda-se cautela na interpretação dos achados. Um estudo ideal recrutaria os participantes de maneira prospectiva e iria aplicar de maneira mascarada o teste index (FilmArray) e o teste referência de cada patógeno na mesma amostra, o que reduziria substancialmente o risco de viés de verificação ou inspeção do estudo.

A heterogeneidade entre os estudos é relevante, uma vez que cada estudo compreendeu uma população específica. Deste modo, a análise conjunta desses resultados deve ser interpretada com cautela, uma síntese quantitativa não é adequada.

Nenhum estudo 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, os estudos mostraram concordância entre o resultado do FilmArray e algum método clínico/laboratorial de teste. Ainda assim, a análise de concordância deve ser interpretada com cautela, em alguns estudos os testes utilizados não foram relatados. Ainda que tenha ocorrido limitações nos estudos, a especificidade e sensibilidade foram estabelecidas, no entanto, as evidências são limitadas quanto a capacidade do uso do painel melhorar os resultados clínicos, estudos adicionais são necessários, pois apenas um estudo relatou desfechos relacionados ao manejo clínico e tempo de internação.

Considerando as limitações abordadas, as evidências disponíveis de apenas um estudo sugerem que o painel combinado com estratégias de tomada de decisão em tempo real (Messacar et. al 206) pode ajudar no manejo dos pacientes com relação ao uso de antimicrobianos, pois permite a identificação mais rápida dos agentes envolvidos e portanto pode auxiliar na escolha de antimicrobianos e /ou sua descontinuidade. Não houve diferença no tempo de internação estatisticamente significativos.

## 6. REFERÊNCIAS

Zheng X, Polanco W, Carter D, Shulman S. Rapid identification of pathogens from pediatric blood cultures by use of the FilmArray blood culture identification panel. J Clin Microbiol. 2014;52(12):4368–

71.

Southern TR, VanSchooneveld TC, Bannister DL, Brown TAL, Crismon AS, Buss SN, et al. Implementation and performance of the BioFire FilmArray® Blood Culture Identification panel with antimicrobial treatment recommendations for bloodstream infections at a midwestern academic tertiary hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;81(2):96–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.11.004>

Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical Impact and Provider Acceptability of Real-Time Antimicrobial Stewardship Decision Support for Rapid Diagnostics in Children With Positive Blood Culture Results. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2016 Aug 19;6(3):piw047. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article-lookup/doi/10.1093/jpids/piw047>

Ray STJ, Drew RJ, Hardiman F, Pizer B, Riordan A. Rapid Identification of Microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel Improves Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2016;35(5):e134–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201605000-00006>

Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, Schreckenberger P, Desjarlais SM, Johnson JK, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel : Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016;54(3):687–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26739158>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH ISSUES IN EMERGING HEALTH TECHNOLOGIES INFORMING DECISIONS ABOUT NEW HEALTH TECHNOLOGIES ISSUE 164 SEPT 2017 A Rapid Test for Microbial Identification in Patients With Suspected Sepsis. Disponível em [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0062\\_film\\_array\\_env\\_scan\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0062_film_array_env_scan_e.pdf), acessado em 25/08/2020.



## Anexo 1: 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

### FilmArray® Blood Panel

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Informações preliminares</b>							
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	-
<b>Contextualização</b>							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				7, 16
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.		x			16

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				17-25
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				17-25
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				17-25
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				17-25
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				17-25
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				17-25
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				17-25
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				17-25
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				25-27
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				25-27
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Anexo 2

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				33
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				Anexo 3
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				32-45
	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				32-45
<b>Discussão</b>							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		26-34
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		X			50
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			-
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			-
<b>Outros</b>							

Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				57-58
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

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 nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não há declaração de conflito de interesse.
6	Não	A Pergunta apresentada não deixa claro a população incluída, não está alinhada com os critérios de inclusão
10 a 14	Não/Parcial	As discussões e conclusões do relatório de efetividade são apresentadas muito brevemente e não consideram as limitações citadas



## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2)

Parâmetros		Zheng 2014 (28)	Southern 2015 (29)	Messacar 2016 (30)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>				
<b>Risco de viés</b>				
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				

1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>				
<b>Risco de viés</b>				
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()	Sim () Não (X) Incerto ()
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
<b>DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA</b>				
<b>Risco de viés</b>				
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não ()	Sim (X) Não ()	Sim (X) Não ()

		Incerto ( )	Incerto ( )	Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>				
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>				
<b>Risco de viés</b>				
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2)**

Parâmetros		Ray 2016 (31)	Salimnia 2016 (32)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>			
<b>Risco de viés</b>			
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )

<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>			
<b>Risco de viés</b>			
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA</b>			
<b>Risco de viés</b>			
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( )	Sim (X) Não ( )

		Incerto ( )	Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>			
<b>Risco de viés</b>			
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.10nO2niMnwCFw)

**Formulário de avaliação de qualidade de estudos de diagnóstico (QUADAS-2)**

Parâmetros		Stockmann 2015 (35)	Piralla 2017 (36)
<b>DOMÍNIO 1 – SELEÇÃO DE PACIENTES</b>			
<b>Risco de viés</b>			
1.1	Os pacientes foram recrutados de maneira consecutiva ou através de amostras aleatórias?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
1.2	O desenho caso-controle foi evitado?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
1.3	O estudo evitou exclusões inapropriadas?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
<b>Preocupações relacionadas à aplicabilidade</b>			
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
<b>DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE</b>			

Risco de viés			
2.1	Os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste padrão de referência?	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )	Sim ( ) Não (X) Incerto ( )
2.2	Se um limiar de positividade foi utilizado, ele foi pré-especificado?	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
Preocupações relacionadas à aplicabilidade			
2.3	Existe uma preocupação que o teste índice, sua condução ou interpretação difere da questão de pesquisa da revisão?	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )	Baixa (X) Alta ( ) Incerta ( )
DOMÍNIO 3 – PADRÃO DE REFERÊNCIA			
Risco de viés			
3.1	O padrão de referência provavelmente classificou corretamente a condição-alvo?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )
3.2	Os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste índice?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )



Preocupações relacionadas à aplicabilidade			
3.3	Existe uma preocupação que a condição-alvo como definida pelo padrão de referência não corresponde à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
<b>DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO</b>			
<b>Risco de viés</b>			
4.1	Existe um intervalo de tempo apropriado entre a aplicação do(s) teste(s) índice e o padrão de referência?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim () Não () Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não () Incerto ()	Sim (X) Não () Incerto ()
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim () Não () Incerto (X)	Sim (X) Não () Incerto ()

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxI0bIWr5M), excluídos os estudos Ramadan et. al 2017 e Rand et. al., 2015

### Anexo 3: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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

**FilmArray® Blood Culture Identification Panel na identificação de infecções da corrente sanguínea**

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
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		2
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 objetivos e	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			
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	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.				x	
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				7
Mensuração e valor dos desfechos baseados em	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	

preferência aplicável) (se							
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				8
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			
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			
<b>Resultados</b>							
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			

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				8 e 9
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				9 e 10
<b>Discussão</b>							
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		11
<b>Outros</b>							
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				12

**Fontes:**

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

2

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 nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Não descreve as intervenções sob comparação
2	Parcial	Não inclui os autores
3	Não	Não há resumo
4	Não	Não há sumário
16	Não	Não informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha nem fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise
17	Não	Não 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.
18	Não	Não detalha os parâmetros utilizados
21	Parcial	Não detalha os achados, limitações, generalização e conhecimento atual
22	Não	Não apresenta conflito de interesse

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

**FilmArray® Blood Culture Identification Panel na identificação de infecções da corrente sanguínea**

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.				x	
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				9
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				8
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				10
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				9
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				10

Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				6 a 8
<b>Definição de subgrupos</b>							
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	
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				9
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				9
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	



Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				10
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				10
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			
<b>Outros</b>							
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				14

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
---------	---------------	---------------

19	Não	Não descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.
22	Não	Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais
23	Não	Não declara conflito de interesse

