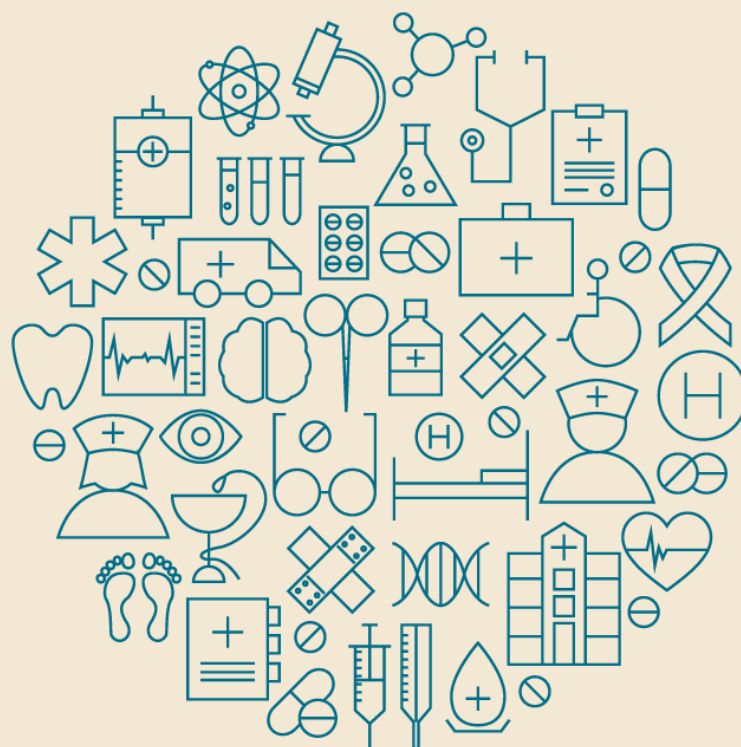


FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel para de infecções do sistema nervoso central



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

FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel para de infecções do sistema nervoso central

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Maio/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.....	6
2. Resumo Executivo.....	7
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	10
4.1. Descrição	10
5. Análise da evidência.....	10
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	10
5.2. Avaliação crítica da demanda	11
5.3. Resultados dos estudos incluídos	17
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	19
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	20
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	24
5.7. Implementação	24
5.8. Considerações finais.....	24
6. Referências	25

LISTA DE QUADROS

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

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

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica.

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 17/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 17/05/2020).

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

Quadro 6. Resultados dos desfechos dos estudos incluídos.

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção das evidências.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo incremental do estudo custo-minimização elaborado pelo proponente (comparação: Conjunto de testes com FilmArray® versus conjunto de testes sem FilmArray®).

Tabela 2. Custo incremental do estudo custo-minimização elaborado pelo proponente (comparação: Conjunto de testes com FilmArray® versus conjunto de testes sem FilmArray®) – Análise de sensibilidade

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado (dados retirados de maneira implícita da planilha de AIO).

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos (Ferramenta QUADAS-2).

Anexo 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

Anexo 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses.

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

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® *Meningitis/Encephalitis Panel*, para INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, 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
37435.13NFZiuAzncSM	9705215	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLINICA/MEDICINA LABORATORIAL

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel

Indicação: ‘Pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.’ (FormSus 9705215). **Proposta de incorporação DUT:** ‘Cobertura obrigatória na investigação diagnóstica de Meningite/Encefalite aguda.’ (FormSus 9705215).

Introdução: Informações da tecnologia e condição clínica apresentada pelo proponente nas páginas 9 a 22 do documento submetido pelo proponente (9705215_558451_PTC).

Pergunta: PICO proposto neste relatório de avaliação clínica: (P) Pacientes com suspeita ou em investigação de infecções do sistema nervoso central.; (I): *FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel*.; (C) Métodos convencionais: cultura bacteriana de LCR, PCR com sequenciamento para vírus e fungos.; (O): Propriedades intrínsecas do teste: acurácia, sensibilidade, especificidade; Desfechos clínicos: mortalidade, internação hospitalar, uso de antibioticoterapia.

Evidências científicas: Foram incluídos oito estudos transversais de testes diagnósticos, que apresentaram importantes limitações no seu desenho e metodologia. 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, a maioria dos estudos mostrou grande concordância entre o resultado do FilmArray e algum método clínico/laboratorial de teste (>90%). No entanto, alguns patógenos investigados pelo FilmArray (*Listeria monocytogenes*; Vírus Varicella-Zóster) não foram investigados ou representaram apenas uma pequena porção das amostras incluídas no estudo. Deste modo, a análise de concordância deve ser interpretada com cautela, pois a maior parte dos estudos relatou a concordância apenas entre alguns patógenos selecionados (sendo que o maior corpo da evidência é de patógenos virais). Nenhum estudo relatou desfechos clínicos finais como mortalidade, necessidade de internação em unidade intensiva ou tempo de internação. Portanto, qualquer conclusão de que a incorporação do FilmArray trará benefícios clinicamente relevantes aos pacientes fica extremamente limitada até que novas evidências estejam disponíveis.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-minimização comparando o FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel com o painel usual. A análise apresentada pelo proponente (custo-minimização) parte da premissa que a intervenção e o comparador possuem a mesma EFETIVIDADE, o que não pode ser concluído devido à ausência de evidências científicas. Ressalta-se

que qualquer conclusão das análises econômicas deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências de acurácia e efetividade clínica da intervenção proposta.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel foi apresentado em comparação com o cenário atual assumido pelo proponente, em um horizonte temporal de cinco anos. Ressalta-se que qualquer análise apresentada deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências robustas de benefício clínico para o cenário clínico proposto. O resultado da análise de impacto orçamentário proposto neste relatório evidenciou um impacto de R\$ 90.368.249,92 em 5 anos.

Experiência internacional: Não foram encontradas avaliação realizadas pelo CADTH ou NICE considerando o FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel.

Considerações Finais: Este relatório de avaliação crítica incluiu oito estudos transversais de teste diagnóstico com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel em pacientes com suspeita ou em investigação de meningite/encefalite. Apesar da maior parte dos estudos mostrarem grande concordância do FilmArray e dos métodos usuais de diagnóstico (>90%), alguns patógenos considerados não foram estudados extensivamente e portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos achados. Nenhum dos estudos apresentou uma análise de EFETIVIDADE da implementação dos testes, ou seja, o benefício clínico da incorporação desta tecnologia não foi suficientemente estudado. A análise apresentada pelo proponente (custo-minimização), parte da premissa que a intervenção e o comparador possuem a mesma EFETIVIDADE, o que não pode ser concluído devido à ausência de evidências científicas. A análise de impacto-orçamentário proposta neste relatório de avaliação crítica evidenciou um impacto de R\$ 90.368.249,92 em 5 anos. A possível incorporação desta tecnologia deve levar em conta (a) a falta de evidência científicas robustas avaliando os benefícios clínicos do teste proposto para pacientes com suspeita de infecção SNC; (b) a existência de tecnologias no rol que suprem a demanda; (c) os desafios à implementação e à capacidade do sistema que esta nova tecnologia demanda.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 15 a 17 do documento submetido pelo proponente (9705215_558451_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 14 a 20 do documento submetido pelo proponente (9705215_558451_PTC)

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: “-LCR, microbiologia (coloração de gram + cultura aeróbica, aglutinação pelo látex para bactérias, e, a critério do médico assistente, pesquisa e cultura de micobactérias e Cryptococcus). -Haemophilus influenzae B, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis A, B, C, antígeno, detecção rápida. -Cryptococcus, antígeno, detecção rápida. -Citomegalovírus - qualitativo, por PCR (com diretriz de utilização) - Detecção/tipagem herpes vírus 1 e 2 no líquido (por técnica de biologia molecular)” __ FormSus __. 9705215).

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não foi apresentado no documento submetido pelo proponente (9705215_558451_PTC).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 21 a 22 do documento submetido pelo proponente (9705215_558451_PTC).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do FilmArray® *Meningitis/Encephalitis Panel*, para INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

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 na página 23.

Quadro 2. Pergunta estruturada (PICO) apresentada pelo proponente

População	Pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central.
Intervenção (tecnologia)	FilmArray® <i>Meningitis/Encephalitis Panel</i> .
Comparação	Métodos convencionais: cultura bacteriana de LCR, PCR com sequenciamento para vírus e fungos.
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: acurácia. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e impacto orçamentário.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, estudos de acurácia, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: “O uso de FilmArray® *Meningitis/Encephalitis Panel* é capaz identificar com boa acurácia, de forma simultânea, patógenos (bactérias, vírus e leveduras) em pacientes com sinais/sintomas de infecções do sistema nervoso central, quando comparado aos métodos convencionais?”

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline (via PUBMED), LILACS, Cochrane Library e CRD, o proponente selecionou 8 estudos primários de teste diagnóstico.

Os critérios de elegibilidade dos estudos estão descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos (página 31):

“Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de acurácia e avaliações econômicas;
- Envolvendo uso do teste FilmArray® ME Panel para diagnóstico de pacientes com sinais e sintomas de infecções do SNC;
- Avaliando a acurácia e aspectos econômicos.”

Critério de exclusão de artigos (páginas 31):

“Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: 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.”

As ferramentas utilizadas pelo demandante foram condicionadas pelo desenho de estudo: estudos de testes diagnósticos (QUADAS-2).

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados na tabela 14 (página 50) do documento apresentado pelo demandante (9705215_558451_PTC).

5.2. Avaliação crítica da demanda

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

Foram feitas alterações no PICO para a avaliação crítica (**Quadro 3**). Vale ressaltar que o PICO apresentado pelo proponente teve foco apenas em características intrínsecas do teste (acurácia) e não

considerou desfechos duros de efetividade. Deste modo, o PICO proposto neste relatório de avaliação crítica considerou tanto desfechos do teste diagnóstico em si quanto desfechos clínicos relevantes.

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica

População	Pacientes com suspeita ou em investigação de infecções do sistema nervoso central.
Intervenção (tecnologia)	FilmArray® <i>Meningitis/Encephalitis Panel</i> .
Comparação	Métodos convencionais: cultura bacteriana de LCR, PCR com sequenciamento para vírus e fungos.
Desfechos (outcomes)	Propriedades intrínsecas do teste: acurácia, sensibilidade, especificidade Desfechos clínicos: mortalidade, internação hospitalar, uso de antibioticoterapia.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas; estudos de acurácia*, ensaios clínicos randomizados (*estudos antes-e-depois não foram considerados como critério de inclusão; apenas estudos com comparadores concomitantes foram considerados).

Considerando a alteração no tipo de estudo considerado e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para MEDLINE a Cochrane Library e para mais duas fontes adicionais (Embase e Epistemonikos). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a busca do MEDLINE. Para as bases Embase, Epistemonikos e Cochrane Library, utilizou-se apenas termos do (P), para se sensibilizar a busca. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Quadro 4** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 17/05/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2019].

Quadro 4. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 17/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 17/05/2020).

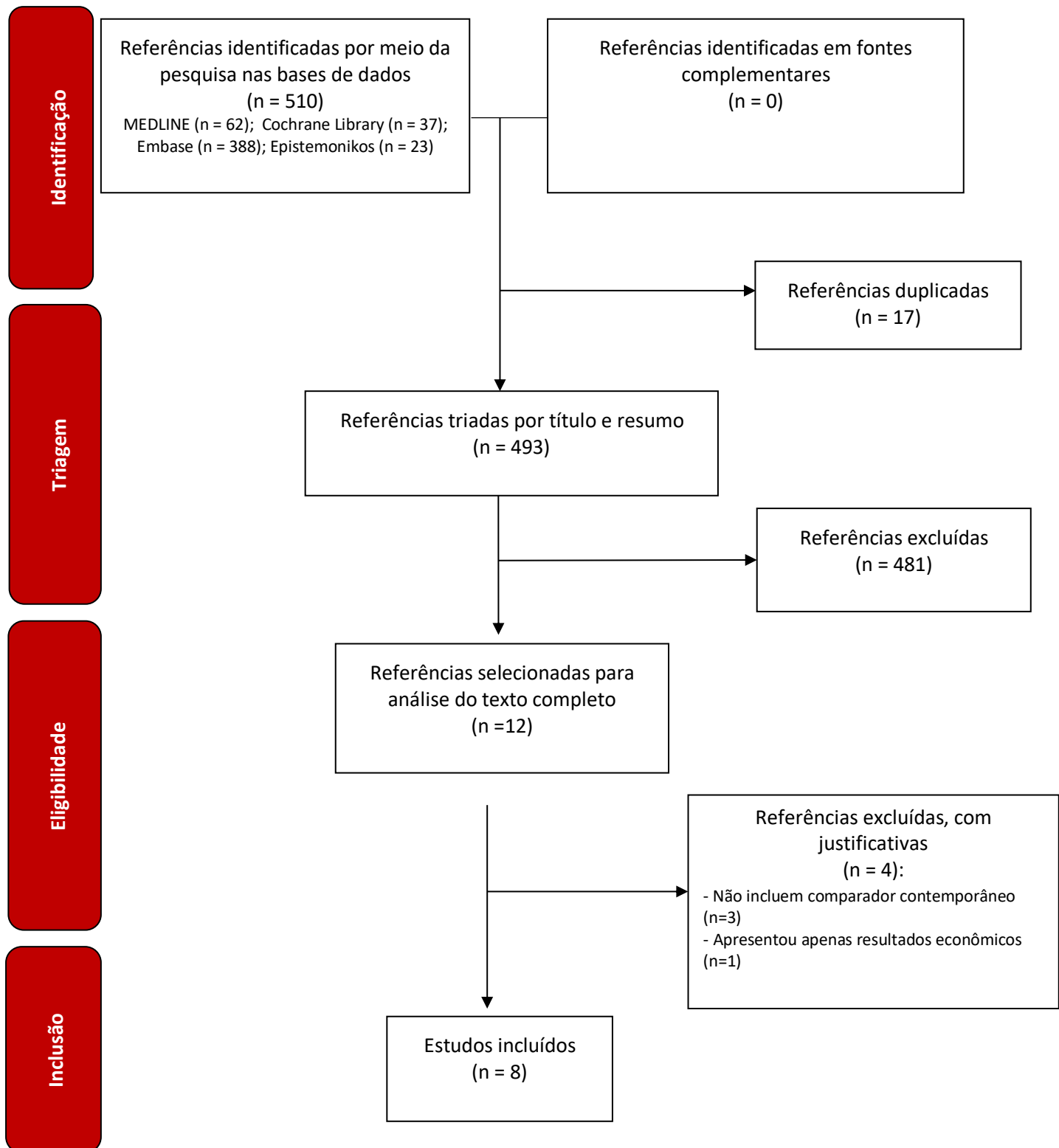
Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane Library	(Encephalitis OR Meningitis) AND (Multiplex Polymerase Chain Reaction OR FilmArray Meningitis Encephalitis Panel OR FilmArray ME Panel)	3	"Film Array" OR FilmArray OR (BioFire FilmArray) OR "Bio Fire Film Array"	37

Epistemonikos	Não realizada	-	"Film Array" OR FilmArray OR (BioFire FilmArray) OR "Bio Fire Film Array"	23
Embase	Não realizada	-	'Film Array' OR FilmArray OR (BioFire FilmArray) OR 'Bio Fire Film Array'	388
Medline	(((("Encephalitis"[Mesh] OR "Meningitis"[Mesh])) AND ("Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Nested Polymerase Chain Reaction" OR "Nested PCR" OR "PCR, Nested" OR "FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel" OR " FilmArray ME Panel")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))	133	#1 "Film Array" OR FilmArray OR (BioFire FilmArray) OR "Bio Fire Film Array" #2 "Encephalitis"[Mesh] OR (Encephalitis) OR (Brain Inflammation) OR (Inflammation, Brain) OR (Brain Inflammations) OR (Rasmussen Syndrome) OR (Rasmussen Encephalitis) OR (Rasmussen's Syndrome) OR (Encephalitis, Rasmussen) OR "Meningitis"[Mesh] OR (Meningitis) OR (Meningitides) OR (Pachymeningitis) OR (Pachymeningitides) #3 #1 AND #2	62

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos, respeitando-se o novo PICO proposto para esta análise crítica.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma da seleção das evidências



Com base na pergunta PICO utilizada pelo proponente e pelos seus critérios de inclusão, o proponente incluiu 8 estudos primários de teste diagnóstico. Com base na nova busca e PICO utilizado para esta avaliação crítica, foi incluído um estudo de teste diagnóstico adicional [Radmard 2019] e excluído uma referência incluída pelo proponente [Soucek 2017]. Outras três referências foram excluídas na segunda fase do processo de seleção, por não incluírem comparadores contemporâneos [DiDiodato 2019; Dack 2019; Eichinger 2019]. **Quadro 5** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Quadro 5. Estudos/referências incluídos no parecer técnico apresentado pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	Graf 2016	Sim	Sim
2	Leber 2016	Sim	Sim
3	Messacar 2016	Sim	Sim
4	Rhein 2016	Sim	Sim
5	Wootton 2016	Sim	Sim
6	Arora 2017	Sim	Sim
7	Liesman 2018	Sim	Sim
8	Soucek 2019	Sim	Não (incluiu apenas dados econômicos)
9	Radmard 2019	Não	Sim

Os **Anexos 2 e 3** descrevem um sumário das principais características dos estudos incluídos nesta avaliação crítica e a avaliação da sua qualidade metodológica pela ferramenta QUADAS-2 [Whiting 2011].

Os estudos incluídos descreveram, em sua maioria, resultados de concordância entre o FilmArray e testes usuais de diagnóstico. A heterogeneidade entre os estudos é muito grande, uma vez que cada estudo testou diversos patógenos diferentes (com técnicas diferentes), sendo que o vírus mais frequente testado foi o enterovírus. Outro ponto de diversidade clínica importante a ser ressaltado é a heterogeneidade da população incluída (neonatos, pacientes em faixa pediátrica, pacientes HIV+). Deste modo, a síntese quantitativa destes resultados deve ser **evitada**.

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, a maioria dos estudos mostrou grande concordância entre o resultado do FilmArray e algum método clínico/laboratorial de teste. Apenas alguns estudos, como o Graf 2016, utilizaram culturas para a realização de diagnóstico. Alguns estudos indicaram baixa concordância entre o FilmArray e o teste usual para patógenos fúngicos [Liesman 2018] e o vírus do Nilo [Wotton 2016].

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

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

Quanto as características metodológicas dos estudos incluídos, ressalta-se a falta de descrição de mascaramento do resultado do teste referência e a não padronização de um padrão-ouro para a maior parte das amostras. Existe uma dificuldade técnica pelo fato de cada patógeno possuir, em tese, um teste referência, mas a ausência de padronização deve ser considerada como um risco de viés importante. 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.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 6** apresenta uma síntese dos resultados dos desfechos para os estudos incluídos.

Quadro 6. Resultados dos desfechos dos estudos incluídos

Desfecho/Estudo	Graf 2016	Leber 2016	Messacar 2016
-----------------	-----------	------------	---------------

Medida de concordância entre os testes comparados	<p>92,5% de testes positivos em 67 cultura positivas e 0% de testes positivos em 66 culturas positivas.</p> <p>Concordância geral = 96,2%.</p> <p>Na tabela 10 do documento submetido pelo proponente, há detalhamento sobre quais patógenos se referiam cada cultura (8 diferentes patógenos, sendo o mais comum o enterovírus (38 amostras).</p>	<p>99,8% de concordância em 21.840 análises de 1.560 amostras incluídas.</p> <p>FilmArray detectou 141 positivos enquanto métodos usuais detectaram 104.</p> <p>Concordância em testes positivos = 69,5% (98/141)</p> <p>Concordância em testes negativos = 99,9% (21.693/21.699)</p> <p>Na figura 2 do documento submetido pelo proponente, há detalhamento sobre quais patógenos os testes se referiam (14 patógenos, sendo o mais comum o enterovírus).</p>	<p>96,3% de concordância global em 138 amostras.</p> <p>Na tabela 12 do documento submetido pelo proponente há detalhe de quais patógenos foram avaliados (5 patógenos, sendo o mais comum o enterovírus).</p>
Tempo para diagnóstico	-	-	Média de 10,3h com métodos convencionais e 3h com FilmArray (p<0.001)
Desfecho/Estudo	Rhein 2016	Wotton 2016	Arora 2017
Medida de concordância entre os testes comparados	<p>100% de sensibilidade e especificidade em amostras de LCR com cultura positiva para criptococo em pacientes com HIV (18 amostras positivas e 24 amostras negativas).</p>	<p>O FilmArray detectou 11 de 48 patógenos não previamente detectados pelos métodos convencionais, mas não falhou em detectar 5 infecções por vírus do Nilo.</p>	<p>De 62 amostras, 12 foram positivas com o FilmArray, enquanto destas apenas 5 foram positivas na cultura. Os autores afirmam que os 7 pacientes negativos da cultura tinham recebido antibioticoterapia antes da punção. (patógeno = streptococo B).</p>

Tempo para diagnóstico	-	-	-
Desfecho/Estudo	Liesman 2018	Radmard 2019	
Medida de concordância entre os testes comparados	97,5% (78/80) de concordância para patógenos bacterianos; 90,1% de concordância para patógenos virais (145/161); 52% (26/50) de concordância para criptococo.	Este estudo analisou a concordância entre o diagnóstico final (clínico-laboratorial) e o resultado do FilmArray: Casos positivos: (31/46) concordância Casos negativos: (658/659) concordância Concordância geral: 98,2%. Tempo para diagnóstico com FilmArray = média 1.5 horas (IQR 1.4-1.7)	
Tempo para diagnóstico			

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização (9705215_511504_AES), 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 avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

A análise apresentada pelo proponente (custo-minimização) parte da premissa que a intervenção e o comparador possuem a mesma EFETIVIDADE e não considera as diferenças dos efeitos e a incerteza das estimativas no modelo.

A avaliação de custo-minimização apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: Não aplicável
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: atemporal.
- População-alvo: Pacientes com suspeita de meningite/encefalite.
- Comparador:
(1) FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel + lactato + bioquímica.

(2) Conjunto de exames não específico para determinado patógeno + conjunto de exames específicos para determinados patógenos (detalhados nas páginas 6 e 7 do documento apresentado pelo proponente 9705215_511504_AES).

- Taxa de desconto anual: não aplicada.
- Desfecho de efetividade: “Foi considerado o percentual de cobertura de cada comparador da análise. Onde a taxa de cobertura equivale ao percentual de patógenos cobertos por cada comparador analisado.”
- Uso de recursos: recursos diretos (utilização dos diversos exames de teste diagnóstico).
- Custos: CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos Médicos). O custeio de cada recurso foi apresentado pelo proponente, na páginas 11 e 12 do documento submetido (9705215_511504_AES). Para calcular o custo do controlador (painel usual), o proponente se utilizou da prevalência de cada vírus e realizou uma média ponderada, considerando o preço de cada exame. A análise está apresentada na aba ‘análise de custo’ da planilha apresentada pelo proponente (9705215_579850). Foi discutido durante a Reunião Técnica de Análise das Proposta de Atualização do Rol que na prática, não são todos os pacientes com meningites que seguem para investigação etiológica. Esta análise de custo-minimização representa um cenário hipotético na qual o paciente com suspeita de meningite iria receber tanto a investigação com exames inespecíficos quanto a investigação etiológica (exames específicos). A generalização do resultado para o contexto da saúde suplementar deve levar em conta que nem todas as suspeitas de infecção do sistema nervoso central seguem para investigação detalhada de agentes etiológicos.

Tabela 1. Custo incremental do estudo custo-minimização elaborado pelo proponente (comparação: Conjunto de testes com FilmArray® versus conjunto de testes sem FilmArray®).

Item	Custo (reais)	Diferença de custo
Conjunto de testes com FilmArray®	R\$1.875,85	R\$1.210,81
Conjunto de testes sem FilmArray®	R\$3.086,66	

Nas páginas 21 e 22 no documento apresentado pelo proponente foi apresentada uma estimativa de custo incremental, com base na premissa de que todos os pacientes elegíveis ao teste receberiam o painel completo do grupo controle. Apesar deste cenário ser improvável na prática, a análise é

plausível por apresentar o cenário de maior custo do grupo controle (tecnologia atual). O resultado da análise está apresentado na **Tabela 2**. Esta análise deve ser interpretada como um cenário no qual todos os pacientes imunocomprometidos com ITR receberiam todos os exames de investigação etiológica disponíveis.

Tabela 2. Custo incremental do estudo custo-minimização elaborado pelo proponente (comparação: Conjunto de testes com FilmArray® *versus* conjunto de testes sem FilmArray®) – Análise de sensibilidade

Item	Custo (reais)	Diferença de custo
Conjunto de testes com FilmArray®	R\$1.875,86	R\$3.481,96
Conjunto de testes sem FilmArray®	R\$5.357,81	

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 análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

Ressalta-se que qualquer conclusão da AIO deve ser interpretada com cautela, devido à ausência de evidências de efetividade clínica da intervenção proposta.

A AIO (9705215_558454_AIO) foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: Pacientes com suspeita de meningite
- 2) Modelo: apresentado no software Excel.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso da nova técnica não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso do FilmArray® *Meningitis/Encephalitis Panel*
- 6) Comparador: conjunto de exames utilizados para diagnóstico padrão.

7) Participação no mercado: Não houve apresentação de progressão da participação do mercado pelo proponente. Pela AIO bruta apresentada no Excel, fica implícito que na AIO proposta foi assumido um Market share de 100% no 1 ano, para o diagnóstico com FilmArray.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado (dados retirados de maneira implícita da planilha de AIO).

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Diagnóstico com FilmArray®	0%	0%	0%	0%	0%
Diagnóstico sem FilmArray®	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Diagnóstico com FilmArray®	100%	100%	100%	100%	100%
Diagnóstico sem FilmArray®	0	0	0	0	0

8) Delimitação da população de interesse: Baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e uma estimativa epidemiológica. O proponente utilizou como referência os dados de incidência meningite e extrapolou o número de casos suspeitos, resultando na estimativa da população elegível para o cenário proposto

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
Ano 1	37653
Ano 2	38148
Ano 3	38627
Ano 4	39088
Ano 5	39532

- 9) Custos considerados: CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de procedimentos Médicos). O custeio de cada recurso foi apresentado pelo proponente, na páginas 11 e 12 do documento submetido (9705215_511504_AES). Para calcular o custo do controlador (painel usual), o proponente se utilizou da prevalência de cada vírus e realizou uma média ponderada, considerando o preço de cada exame. A análise está apresentada na aba 'análise de custo' da planilha apresentada pelo proponente (9705215_579850). Foi discutido durante a Reunião Técnica de Análise das Proposta de Atualização do Rol que na prática, não são todos os pacientes com meningites que seguem para investigação etiológica. Esta análise de impacto orçamentário representa um cenário hipotético na qual todos os pacientes com suspeita de meningite iriam receber tanto a investigação com exames inespecíficos quanto a investigação etiológica (exames específicos). A generalização do resultado para o contexto da saúde suplementar deve levar em conta que nem todas as suspeitas de infecção do sistema nervoso central seguem para investigação detalhada de agentes etiológicos.

O cenário apresentado pelo proponente deve ser interpretado com extrema cautela, uma vez que nem todas as suspeitas de meningite seguem para investigação etiológica. No entanto, a estimativa é plausível e pode ser considerada como um cenário intermediário.

Neste relatório de avaliação crítica, usou-se a planilha padrão da ANS para reproduzir a análise. Inicialmente, foi usada uma taxa de difusão de 20% ao ano (totalizando 90% em 5 anos). Utilizou-se da planilha apresentada pelo proponente para recálculo do custo do comparador. Constatou-se que na análise feita pelo proponente, não se multiplicou o valor da prevalência do patógeno enterovírus, o que muda significativamente a estimativa de AIO. Na planilha da ANS, o cálculo foi refeito, considerando a prevalência deste patógeno e seguindo as premissas estabelecidas.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente e a nova análise proposta estão apresentadas a seguir:

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	R\$116.221.741	R\$70.631.181	-45.590.560
Ano 2	R\$117.750.668	R\$71.560.353	-46.190.315
Ano 3	R\$119.227.624	R\$72.457.940	-46.769.684
Ano 4	R\$120.651.619	R\$73.323.341	-47.328.278
Ano 5	R\$122.021.090	R\$74.155.607	-47.865.483

	R\$595.872.742	R\$362.128.422	-233.744.321
--	----------------	----------------	--------------

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	35.719.518,45	39.210.704,61	3.491.186,16
Ano 2	36.189.100,20	46.800.347,88	10.611.247,68
Ano 3	36.643.503,55	54.550.980,75	17.907.477,20
Ano 4	37.080.831,20	62.450.506,72	25.369.675,52
Ano 5	37.502.031,80	70.490.695,16	32.988.663,36
	183.134.985,20	273.503.235,12	90.368.249,92

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).*
Não encontrada avaliação pelo CADTH.

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, e uma análise da capacidade do sistema suplementar em atender a nova demanda faz-se necessária.

Outro ponto a ser considerado, é o possível aumento da solicitação de exames desnecessários que pode ser decorrente da incorporação da tecnologia. Qualquer recomendação de incorporação deve ser bem definida com critérios fechados para sua utilização.

Apesar da tecnologia proposta ser para uma indicação específica, sua possível incorporação poderá levar a um uso da tecnologia para outras indicações (como por exemplo em pacientes não imunocomprometidos).

5.8. Considerações finais

Este relatório de avaliação crítica incluiu oito estudos transversais de teste diagnóstico com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel em pacientes com suspeita ou em investigação de meningite/encefalite. Apesar da maior parte dos estudos mostrarem grande concordância do FilmArray e dos métodos usuais de diagnóstico (>90%), alguns patógenos considerados não foram estudados extensivamente e portanto, recomenda-se cautela na interpretação dos achados. Nenhum dos estudos apresentou uma análise de EFETIVIDADE da implementação dos testes, ou seja, o benefício clínico da incorporação desta tecnologia não foi suficientemente estudado. A análise apresentada pelo proponente (custo-minimização), parte da premissa que a intervenção e o comparador possuem a mesma EFETIVIDADE, o que não pode ser concluído devido à ausência de evidências científicas. A análise de impacto-orçamentário proposta neste relatório de avaliação crítica evidenciou um impacto de R\$ 90.368.249,92 em 5 anos. A possível incorporação desta tecnologia deve levar em conta (a) a falta de evidência científicas robustas avaliando os benefícios clínicos do teste proposto para pacientes com suspeita de infecção SNC; (b) a existência de tecnologias no rol que suprem a demanda; (c) os desafios à implementação e à capacidade do sistema que esta nova tecnologia demanda.

6. REFERÊNCIAS

Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, et al. Enhanced Identification of Group B Streptococcus and Escherichia Coli in Young Infants with Meningitis Using the Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis Panel. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Jul;36(7):685-687. doi: 10.1097/INF.0000000000001551.

Dack K, Pankow S, Ablah E, et al. Contribution of the BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel: Assessing Antimicrobial Duration and Length of Stay. *Kans J Med*. 2019 Feb 26;12(1):1-3.

DiDiodato G, Bradbury N. Cerebrospinal Fluid Analysis With the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Molecular Panel Reduces Length of Hospital Stay in Patients With Suspected Central Nervous System Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar 5;6(4):ofz119. doi: 10.1093/ofid/ofz119.

Eichinger A, Hagen A, Meyer-Bühn M, et al. Clinical benefits of introducing real-time multiplex PCR for cerebrospinal fluid as routine diagnostic at a tertiary care pediatric center. *Infection*. 2019 Feb;47(1):51-58. doi: 10.1007/s15010-018-1212-7.

Graf EH, Farquharson MV, Cárdenas AM. Comparative evaluation of the FilmArray meningitis/encephalitis molecular panel in a pediatric population. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan;87(1):92-94. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.022.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep;54(9):2251-61. doi: 10.1128/JCM.00730-16.

Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, et al. Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2018 Mar 26;56(4). pii: e01927-17. doi: 10.1128/JCM.01927-17.

Messacar K, Breazeale G, Robinson CC, et al. Potential clinical impact of the film array meningitis encephalitis panel in children with suspected central nervous system infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;86(1):118-20. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.020.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

Radmard S, Reid S, Ciryam P, et al. Clinical Utilization of the FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Multiplex Polymerase Chain Reaction (PCR) Assay. *Front Neurol*. 2019 Mar 26;10:281. doi: 10.3389/fneur.2019.00281

Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Mar;84(3):268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.017.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, et al. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract*. 2019 Feb;32(1):36-40. doi: 10.1177/0897190017737697.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.

Wootton SH, Aguilera E, Salazar L, et al. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray(®) Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Apr 21;15:26. doi: 10.1186/s12941-016-0137-1.

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® Meningitis/Encephalitis Panel para de infecções do sistema nervoso central (9705215_558451_PTC)

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
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		02
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			-
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				x	-
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				8
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				23

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.		x			24
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			29-30
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				24
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				-
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		x			-
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				31
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				31
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				31
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				31
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				32-33
	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			30
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				50
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				33-54
	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				33-54
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		59-60
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.			x		59-60
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			-
Outros							

Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				61-66
-------------	----	--	---	--	--	--	-------

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 n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	Não é apresentado o nome dos autores, e é citado o nome do cliente “BioMérieux”. Não há declaração de conflito de interesse.
7.1; 7.2; 7.5	Não	Não foi incorporada uma base essencial (Embase). Utilizou-se filtro de ensaios clínicos na busca do PubMed (não houve busca por estudos de teste diagnóstico, apesar de ser o foco do PICO). Não está descrito se foi limitado o idioma de publicação do estudo.
9.1	Parcial	Um estudo relevante não foi incluído pelo proponente.
10, 11 e 12	Não/Parcial	As discussões e conclusões do relatório de efetividade são apresentadas muito brevemente e não consideram as limitações citadas acima.

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos de interesse relatados	Financiamento

Graf, 2016	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas retrospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Pacientes pediátricos com suspeita de infecção do SNC, 133 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Métodos convencionais de diagnóstico</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Não relatado
Leber, 2016	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas prospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Pacientes admitidos na emergência (97% das amostras), 1643 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Métodos convencionais de diagnóstico</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Privado
Messacar, 2016	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas retrospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Pacientes pediátricos com suspeita de infecção SNC, 138 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p>	<p>Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais</p> <p>Tempo para diagnóstico</p>	Não Relatado

				Métodos convencionais de diagnóstico		
Rhein, 2016	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas prospectivamente), Uganda	Estudo publicado	Pacientes HIV+ e suspeita de infecção SNC, 69 pacientes	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Cultura para criptococo</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Publico
Wooton, 2016	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas prospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Pacientes com meningite/encefalite, 48 pacientes	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Métodos convencionais de diagnóstico</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Publico
Arora, 2017	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas prospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Neonatos com suspeita de sepse neonatal, 62 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Privado

				Métodos convencionais de diagnóstico		
Liseman, 2018	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas retrospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Não definido (foram incluídas qualquer amostra que foram positivas para os testes convencionais), 291 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Métodos convencionais de diagnóstico</p>	Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais	Privado
Radmard, 2019	Estudo de teste diagnóstico (amostras coletadas retrospectivamente), Estados Unidos	Estudo publicado	Não definido (foram incluídas qualquer amostra que foram positivas para os testes convencionais), 705 amostras	<p>Teste 1:</p> <p>FilmArray® Respiratory Panel</p> <p>Teste 2:</p> <p>Métodos convencionais de diagnóstico</p>	<p>Concordância de resultados do FilmArray® com métodos convencionais</p> <p>Tempo para diagnóstico</p>	Privado

Anexo 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos (Ferramenta QUADAS-2).

Item QUADAS 2	Graf 2016	Leber 2016	Messacar 2016	Rhein 2016
Domínio 1: seleção dos participantes	<p>Alto risco</p> <p>Estudo transversal, não utilizou método randomizado para alocação de participantes no estudo.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Estudo transversal, não utilizou método randomizado para alocação de participantes no estudo.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Estudo transversal, não utilizou método randomizado para alocação de participantes no estudo.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Estudo transversal, não utilizou método randomizado para alocação de participantes no estudo.</p>
Domínio 2: teste index	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes. No entanto, por ter sido realizado amostra concomitante e única, é possível que a escolha do teste index não foi influenciada pelo resultado do teste comparador.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes. No entanto, por ter sido realizado amostra concomitante e única, é possível que a escolha do teste index não foi influenciada pelo resultado do teste comparador.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes. No entanto, por ter sido realizado amostra concomitante e única, é possível que a escolha do teste index não foi influenciada pelo resultado do teste comparador.</p>

Domínio 3: teste referência	<p style="text-align: center;">Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.</p>	<p style="text-align: center;">Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.</p>	<p style="text-align: center;">Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p>
Domínio 4: fluxo e tempo	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p>	<p style="text-align: center;">Risco incerto</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p>	<p style="text-align: center;">Baixo risco</p>

Domínio 5: seleção dos participantes (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Domínio 6: teste index (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Domínio 7: teste referência (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Item QUADAS 2	Wootton 2016	Arora 2017	Liesman 2018	Radmard 2019
Domínio 1: seleção dos participantes	Alto risco	Alto risco Estudo transversal, não utilizou método randomizado para	Alto risco Estudo transversal, não utilizou método randomizado para	Alto risco Estudo transversal, não utilizou método randomizado para

	Estudo transversal, não utilizou método randomizado para alocação de participantes no estudo.	alocação de participantes no estudo.	alocação de participantes no estudo.	alocação de participantes no estudo.
Domínio 2: teste index	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes. No entanto, por ter sido realizado amostra concomitante e única, é possível que a escolha do teste index não foi influenciada pelo resultado do teste comparador.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro pelo relato do estudo se houve mascaramento quanto aos testes.</p>
Domínio 3: teste referência	<p>Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns tipos virais, foi utilizado teste</p>	<p>Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns</p>	<p>Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns</p>	<p>Alto risco</p> <p>Não foi estabelecido um padrão-ouro para realização da das características do teste index. Foi avaliado apenas a concordância de resultados entre o teste index e o teste comparador. Para alguns</p>

	referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.	tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.	tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.	tipos virais, foi utilizado teste referência, mas várias amostras não foram analisadas. Os resultados do estudo devem ser encarados como uma análise simples de concordância entre as metodologias e não como análise da acurácia ou outra medida diagnóstica do teste.
Domínio 4: fluxo e tempo	Baixo risco	Risco incerto	Baixo risco	Baixo risco
Domínio 5: seleção dos participantes (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Domínio 6: teste index (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Domínio 7: teste referência (aplicabilidade)	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

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

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve 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				6-7
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				7
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	-
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	-

[illegible]

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				Tabelas 1 a 5 (pags 11 a 20)
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		16
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				Pag 22
Discussão							
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		23
Outros							
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				24

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

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
2	Parcial	Não é apresentado o nome dos autores, e é citado o nome do cliente "BioMérieux". Não há declaração de conflito de interesse.
11	NA	Não aplicável (estudo de custo-minimização).
19	Parcial	Foi apresentado apenas uma análise de custo incremental, por se tratar de um estudo de custo-minimização.
21	Parcial	Não discute as limitações da análise, principalmente por ser de custo-minimização. Não discute a validade externa da análise no cenário da saúde suplementar.

Anexo 5: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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

FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel para de infecções do sistema nervoso central (9705215_558454_AIO)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				6
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		-
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.		x			-
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.			x		-
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.			x		-
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	

População-alvo								
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x					6-8
Definição de subgrupos								
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	
Custos								
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.				x		-
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.				x		-
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	-
Impacto orçamentário estimado e discussão								

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				8-9
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				8-9
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		10
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			2
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				11

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
5	Parcial	Indiretamente apresentado no resultado da AIO.

6	Não	Não houve apresentação de progressão da participação do mercado pelo proponente. Pela AIO bruta apresentada no excel, fica implícito que na AIO proposta foi assumido um Market share de 100% no 1 ano, para o diagnóstico com FilmArray.
7 e 8	Parcial	Indiretamente descritos na apresentação dos resultados.
14 e 15	Parcial	Apresentado no documento de custo-minimização. Algumas divergências no custeio estão detalhadas na seção da AIO.
22	Parcial	Não discute as limitações do modelo (apresentadas neste relatório de avaliação crítica) e nem a validade externa dos achados para a perspectiva da saúde suplementar.
23	Parcial	Não é apresentado o nome dos autores, e é citado o nome do cliente “BioMérieux”. Não há declaração de conflito de interesse.

