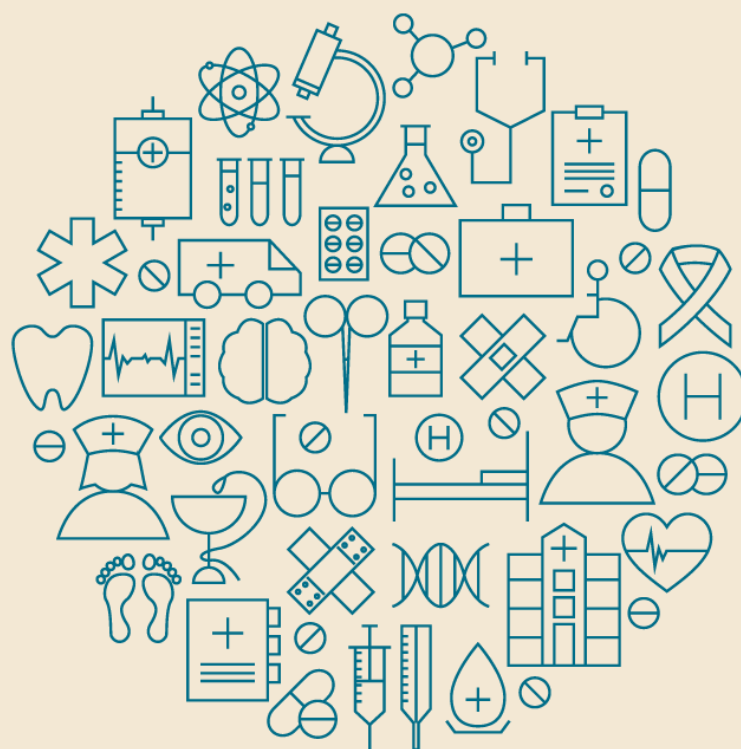


# Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

**FilmArray® Gastrointestinal Painel na identificação de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos, internados com uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada**



## 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® Gastrointestinal Panel* na**  
**identificação de infecções gastrointestinais em**  
**pacientes imunocomprometidos, internados com**  
**uso de antibióticos ou com diarreia**  
**persistente/prolongada**

**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 .....	10
4.1. Descrição .....	10
5. Análise da evidência .....	12
5.1. Avaliação crítica da demanda .....	12
5.2. Evidências apresentadas pelo proponente .....	12
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	15
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.....	8
6. Referências.....	9
<b>ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS .....</b>	<b>8</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®/Gastrointestinal Panel em pacientes imunocomprometidos, internados com uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada, 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
37435.15svxl0bIW5M	9705000	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL
37435.1326NOj*/KUE6	9705167	

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** FilmArray® Gastrointestinal Panel

**Indicação:** identificação de infecções gastrointestinais

**Introdução:** O FilmArray® Painel Gastrointestinal (GI Panel) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, cujo objetivo é detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos. Para a realização do diagnóstico, utiliza amostra fecal coletada de indivíduos com sinais e/ou sintomas de infecção gastrointestinal.

**Pergunta:** O uso de *FilmArray® Gastrointestinal Panel* é capaz identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos quando comparado aos métodos convencionais?

**Evidências científicas:** Os estudos incluídos apresentaram importantes limitações no seu desenho e metodologia. Nenhum estudo teve o desenho ideal para se 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. A análise de concordância deve ser interpretada com cautela, pois a maior parte dos estudos relatou a concordância apenas entre alguns patógenos selecionados. Nenhum estudo relatou desfechos clínicos finais. Portanto, qualquer conclusão de que a incorporação do FilmArray trará benefícios clinicamente relevantes aos pacientes fica inviabilizada com as evidências disponíveis.

**Avaliação Econômica:** O proponente apresentou uma análise de custo-minimização que comparou o FilmArray® GI Panel no diagnóstico de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada à realização de diversos exames atualmente disponíveis no ROL da ANS. Como resultado da análise de custo-minimização, a inclusão do FilmArray® GI Panel apresentou uma economia de R\$810,81 por paciente imunocomprometido ou internado fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, com suspeita de GE. Embora o proponente tenha apresentado a economia de R\$810,81 por paciente como resultado da custo-minimização, encontramos uma inconsistência em relação ao cálculo deste valor. 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, diarreia em imunocomprometidos, chegando uma população elegível média de 79.836 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 4,11% no 1º ano até 9,02% no 5º ano. Assim, o proponente chegou a um impacto incremental que indica economia de R\$ 20.412.167 em 5 anos, ou seja, impacto incremental negativo de R\$ 4.082.433 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 4 estudos com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a utilização do FilmArray® *Gastrointestinal Panel*, os quais não analisaram os seus benefícios clínicos.

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

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

*“Dentre as infecções do trato gastrointestinal, os agentes etiológicos podem ser virais, bacterianos ou parasitários, frequentemente associados a uma inflamação do trato gastrointestinal envolvendo o estômago e intestino delgado. Os sintomas mais frequentes incluem diarreia, vômitos e dor abdominal (2). A ampla gama de patógenos possivelmente envolvidos acarreta em diferentes distúrbios associados ao padrão de infecção de cada um destes.*

*A gastroenterite (GE) é uma síndrome caracterizada por sintomas gastrointestinais incluindo náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Já a disenteria é um distúrbio inflamatório do trato gastrointestinal associado à presença de sangue e pus nas fezes, acompanhado por sintomas de dor, febre e cólicas abdominais. A enterocolite, por sua vez, é uma inflamação da mucosa dos intestinos delgado e grosso...*

*...A gastroenterite aguda (GEA) é uma síndrome de doença infecciosa comum globalmente. É uma patologia que leva à inflamação do estômago, intestino delgado ou intestino grosso, causando uma combinação de náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. Embora muitos casos tenham origem infecciosa, a gastroenterite (GE) também pode ser secundária a ingestão de alimentos, medicamentos e toxinas químicas (2). Atualmente, a GEA ainda permanece como uma das causas mais comuns de mortalidade em idade pediátrica nos países em desenvolvimento.*

*A etiologia da GEA infecciosa apresenta diversos agentes distintos, sendo 50 a 70% dos casos causados por vírus, 15 a 20% por bactérias e 10 a 15% por parasitas...*

*...A infecção diarreica é uma das principais causas de visitas ambulatoriais, hospitalizações e perda da qualidade de vida. As diarreias podem ser classificadas em três síndromes: inflamatória, com presença de disenteria, não inflamatória e doença com repercussão sistêmica e febre entérica. As síndromes estão diretamente relacionadas às etiologias, resposta inflamatória e topografia da infecção...*

*Define-se diarreia como a alteração do trânsito intestinal com aumento do número e diminuição da consistência das dejeções em relação ao padrão habitual. Este processo é autolimitado e completamente reversível, sendo a duração habitual do quadro de uma semana. Reconhecem-se quatro mecanismos fisiopatológicos principais: osmótico, secretor, inflamatório e por aumento da motilidade intestinal...*

*...A GEA geralmente dura menos de 14 dias, enquanto a GE persistente pode durar entre 14 e 30 dias e a GE crônica ultrapassa 30 dias de duração. Dentre as GEs virais, o rotavírus é o agente etiológico mais incidente, com um período de incubação de um a três dias. Nas GEs bacterianas, o período de incubação é variável e depende do agente etiológico (5).*

*O caráter e a gravidade dos sintomas de GEA são variados e dependem principalmente da etiologia, porém, de modo geral, a patologia tem início súbito com náuseas, vômitos, cólicas abdominais, diarreia podendo ter sangue ou muco, mal-estar, mialgias e prostração. Vômitos persistentes e diarreia podem causar depleção de fluidos, levando a hipotensão e taquicardia. Nos casos mais graves, pode ocorrer choque vascular e insuficiência renal oligúrica (6).*

*...Nas infecções virais, diarreia líquida é o sintoma mais comum e as fezes raramente contêm muco ou sangue. A GE por rotavírus em bebês e crianças pequenas pode durar de 5 a 7 dias, enquanto a infecção por norovírus tem duração de apenas 1 a 2 dias, se manifestando tipicamente com episódios agudos de vômitos, cólicas abdominais e diarreia (7)...*

*...Já GE bacteriana aguda pode ser diferenciada em GE do viajante, GE transmitida por alimentos e GE associada a antibióticos (2). As infecções bacterianas causam principalmente febre, prostração e diarreia com sangue. A infecção por *Escherichia coli* O157:H7 geralmente começa com diarreia aquosa por 1 a 2 dias, seguida por diarreia com sangue. A infecção por *Clostridium difficile*, por sua vez, causa sintomas que variam de cólicas abdominais leves e diarreia com muco abundante à colite hemorrágica grave e choque. Bactérias que produzem enterotoxinas geralmente causam diarreia aquosa. As infestações parasitárias têm como manifestação típica a diarreia subaguda ou crônica...*

*...Em termos de mortalidade, a doença diarreica é responsável por aproximadamente 10% das mortes em crianças até 5 anos de idade, totalizando mais de 800.000 mortes por ano, segundo uma estimativa de 2012. A maioria dos óbitos acontece em lugares onde o acesso a água potável e cuidados de saúde são limitados. Neste contexto, os episódios frequentes*



*de infecção intestinal contribuem para a desnutrição pela não absorção de nutrientes, catabolismo aumentado provocado pela infecção e redução da ingestão de alimentos causada pelos vômitos (3)...*

### **3.2. Tratamento recomendado**

O parecer técnico científico – PTC submetido pelo proponente apresenta de forma clara e contextualizada a descrição dos aspectos do tratamento recomendado, seguem trechos do PTC das páginas 19 e 20:

*É necessário conhecer a epidemiologia local e/ou regional dos distúrbios GI para o diagnóstico rápido e tratamento adequado. Medidas de controle da infecção são particularmente importantes neste contexto para a sobrevivência. Somente 50% dos indivíduos com dispepsia consultam um médico e aqueles que buscam atendimento muitas vezes não recebem o diagnóstico específico da patologia prolongando a duração do quadro (1)..."*

*A GE manifesta-se principalmente através de diarreia e vômitos, normalmente com início entre 12 a 72 horas depois de se contrair o agente infeccioso. Quando tem origem viral, a doença é geralmente autolimitada, enquanto a etiologia por bactérias acarreta em sintomas que variam com a manifestação do agente, necessitando de um tratamento mais específico (26).*

*O tratamento essencial da GEA consiste na reposição de fluidos e eletrólitos, e na manutenção da alimentação entérica para prevenir o catabolismo e promover a regeneração dos enterócitos. Ela consiste na administração de soluções via oral ou intravenosa para evitar ou corrigir a desidratação produzida pela diarreia (12).*

*A alimentação deve ser mantida e não se recomendam pausas alimentares superiores a 4 horas. Os pacientes devem manter a dieta habitual, não se justificando a mudança para dietas especiais, com baixo teor de lactose e/ou gorduras ou hidrolisados proteicos (12).*

*O tratamento farmacológico pode auxiliar na redução dos sintomas. Os antieméticos podem ajudar no tratamento de vômitos, enquanto os antissecretórios possuem efeito antidiarreico. O tratamento com zinco demonstrou aumentar a absorção*

*de água e eletrólitos pelo intestino, favorecendo a rápida regeneração do epitélio intestinal e reduzindo a gravidade e duração da diarreia aguda e persistente (12).*

*Na GEA de etiologia bacteriana, os antibióticos são utilizados no tratamento, no entanto, só são recomendados para patógenos específicos. O tratamento empírico preferencial é a administração de azitromicina durante 5 dias. No tratamento empírico endovenoso, a primeira escolha é a ceftriaxona por 2 a 5 dias (12).*

*O tratamento antibiótico da infecção por Shigella reduz de forma significativa a duração da febre, diarreia e a excreção fecal do agente e, portanto, a sua infectividade. Na GEA por Salmonella, não se recomenda tratamento antibiótico em crianças imunocompetentes, uma vez que não afeta a duração da febre ou diarreia e pode induzir o estado de portador. Na diarreia por Campylobacter jejuni, o tratamento reduz a duração dos sintomas, sobretudo em crianças com diarreia disentérica, e reduz a duração da excreção fecal e, portanto, reduz a infectividade (12).*

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

Conforme informações do proponente, o FilmArray® GI Panel é indicado para auxiliar o diagnóstico de agentes específicos comumente associados às doenças gastrointestinais. Os resultados obtidos a partir da realização do teste devem ser utilizados em conjunto com outros dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. É importante ressaltar que resultados positivos obtidos no teste não excluem a possibilidade de coinfeção com microrganismos não-detectáveis pelo FilmArray® GI Panel, fazendo necessária a realização de uma cultura concomitante.

O FilmArray® Painel Gastrointestinal (GI Panel) é um teste diagnóstico *in vitro*, qualitativo e multiplex, capaz de detectar e identificar, simultaneamente, material genético de microrganismos como bactérias, vírus e parasitas. Para a realização do diagnóstico, a amostra fecal, coletada de indivíduos com sinais e/ou sintomas de infecção gastrointestinal, é obtida a partir do meio de transporte entérico Cary-Blair. Os patógenos identificados pelo FilmArray® GI Panel estão listados na tabela 1.

O conteúdo que pertence à bolsa FilmArray® GI Panel inclui os componentes químicos necessários para a realização da detecção de patógenos presentes em amostras fecais coletadas previamente, sendo, assim um sistema fechado.

**Tabela 1. Bactérias, vírus e parasitas detectados pelo FilmArray® GI Panel. BioFire Diagnostics, 2014.**

Bactérias	Vírus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Campylobacter</i> (apenas <i>C. jejuni</i>/<i>C. coli</i>/<i>C. upsaliensis</i>)</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i> (toxina A/B)</li> <li>• <i>Plesiomonas shigelloides</i></li> <li>• <i>Salmonella</i></li> <li>• <i>Vibrio</i> (<i>V. parahaemolyticus</i>/<i>V. vulnificus</i>/<i>V. cholerae</i>)</li> <li>• <i>V. cholerae</i></li> <li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenovírus F 40/41</li> <li>• Astrovírus</li> <li>• Norovírus GI/GII</li> <li>• Rotavírus A</li> <li>• Sapovírus (Genogrupos I, II, IV e V)</li> </ul>
<i>E. coli</i> causadoras de diarreia	Parasitas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i> enteroagregativa (EAEC)</li> <li>• <i>E. coli</i> enteropatogênica (EPEC)</li> <li>• <i>E. coli</i> enterotoxigênica (ETEC) <i>lt/st</i></li> <li>• <i>E. coli</i> produtora de toxina Shiga (STEC) <i>stx1/stx2</i></li> <li>• <i>E. coli</i> O157</li> <li>• <i>Shigella</i>/<i>E. coli</i> enteroinvasora (EIEC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cryptosporidium</i></li> <li>• <i>Cyclospora cayetanensis</i></li> <li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>• <i>Giardia lamblia</i></li> </ul>

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxl0bIW5M)

Durante a análise da amostra pelo FilmArray® GI Panel, são realizadas algumas etapas para a identificação dos patógenos. A primeira etapa se dá através da extração do material genético, com lises mecânica e química. Posteriormente, ocorre a purificação do ácido nucléico utilizando-se esferas magnéticas. Em seguida, são adicionados reagentes para a etapa de PCR multiplex, onde o DNA do microrganismo presente na amostra será amplificado. A segunda fase do PCR ocorre à fim de diluir e corar os produtos da primeira fase com um corante fixador de DNA. *Primers* contidos na segunda fase do PCR aumentam a sensibilidade e a especificidade das reações. A quarta e última fase é caracterizada pela realização da análise de fusão do DNA por meio do aumento da temperatura do meio, provocando a fusão de um produto específico do PCR.

## 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®, para infecções gastrointestinais, 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 internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	FilmArray® Gastrointestinal Panel.
<b>Comparação</b>	Métodos convencionais: cultura bacteriana de fezes; PCR com sequenciamento para identificação de vírus e genes de virulência.
<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® Gastrointestinal Panel é capaz identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias, vírus e parasitas) em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, quando comparado aos métodos convencionais?”

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxl0bIW5M)

Por outro lado, apresentou no formulário de submissão da proposta (FormRol) indicação com a seguinte redação:

*“Investigação diagnóstica de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos; ou pacientes internados fazendo uso de antibióticos; ou pacientes com diarreia persistente/prolongada < 14 dias de duração.”*

Comparando o texto da pergunta apresentada no PTC e a indicação disposta no FormRol há dúvidas quanto às características da população abrangida por esta análise. Por exemplo: 1) todos os pacientes deverão ter diarreia persistente? se sim, não foi feita seleção dos estudos com esse critério. 2) todos são imunocomprometidos e/ou internados? também não foi critério de seleção dos estudos.

A pergunta, sua estruturação no PTC e a indicação no FormRol não estão claramente apresentadas, principalmente em relação às delimitações da população. A PICO cita características da população como imunocompetência, hospitalização e tipo de diarreia, mas essas características não foram consideradas nos critérios de seleção de estudos e na estratégia de busca. 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 com infecções gastrointestinais.

Vale ressaltar que a PICO apresentada pelo proponente teve foco apenas em características intrínsecas do teste (acurácia) e não considerou desfechos duros de efetividade. Pelos motivos descritos anteriormente, optou-se por alterar a pergunta e sua estruturação, inclusive para que esteja mais alinhada com a estratégia de busca e critérios de inclusão dos estudos. (**Quadro 3**):

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

<b>População</b>	Pacientes com infecções gastrointestinais
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	<i>FilmArray® Gastrointestinal Panel.</i>
<b>Comparação</b>	Métodos convencionais: cultura bacteriana de fezes; PCR com sequenciamento para identificação de vírus e genes de virulência.
<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® Gastrointestinal Panel* é capaz identificar e detectar, de forma simultânea, patógenos (bactérias, vírus e parasitas) em pacientes com infecção gastrointestinal?”

Com base na pergunta e na estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, Lilacs, CDR e Cochrane Library, o proponente selecionou 6 estudos a partir da adoção de critérios de elegibilidade descritos a seguir:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de acurácia e avaliações econômicas;
- Envolvendo uso do teste FilmArray® GI Panel para diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção no trato gastrointestinal;
- Avaliando a acurácia e aspectos econômicos.

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.

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 8 referências, com base na análise dos títulos e resumos, não se identificou nenhum novo estudo relevante para inclusão nesse relatório.

No quadro 4 são apresentados os estudos selecionados pelo proponente, os quais serão descritos nesse relatório, com exceção dos estudos de Rand et.al., 2015 e Ramadan et. al., 2017. Esses dois estudos possuem limitações quanto ao número de patógenos analisados, conforme descrito no quadro 4, inviabilizando a análise comparativa do painel para os outros componentes:

*“Rand et al., 2015 (33), reportaram os resultados com FilmArray® GI Panel no ambiente de internação hospitalar para cuidado de enfermidades agudas, com o objetivo de estimar o impacto de GE causada por agentes infecciosos não detectados, que não foram suspeitados devido a resultados negativos pelos testes laboratoriais de rotina.*

*Foram incluídas no estudo 158 amostras de exame de fezes com resultados negativos para a presença de Clostridium difficile e/ou Rotavírus provenientes de 137 adultos e 21 crianças (<18 anos) admitidos no University of Florida Health Shands Hospital. Como testes convencionais, foram utilizados GeneXpert para detecção de Clostridium difficile e ImmunoCardStat! para detecção de Rotavírus...*

... Ramanan et al., 2017 (37), avaliaram a performance de testes Real-Time PCR na detecção de Norovírus GI/GII em amostras clínicas de fezes, comparado ao teste FilmArray® GI Panel. Para isso, foram elegíveis amostras clínicas de fezes submetidas a teste com FilmArray® GI Panel e aliquotadas e analisadas, entre 24h e 48h depois, por Real-Time PCR para detecção de Norovírus GI/GII...”

Quadro 4 Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação	
	Incluídos	Excluídos-motivos
<b>Buss et. al., 2015</b>	sim	
<b>Spina et. al., 2015</b>	sim	
<b>Rand et. al., 2015</b>		Análise se restringiu à amostras que foram negativas para <i>Clostridium difficile</i> e rotavírus. Não houve análise da acurácia do painel. <sup>9</sup>
<b>Stockmann et. al., 2015</b>	sim	
Ramanan et. al. 2017		Análise se restringiu ao Norovírus
<b>Piralla et. al., 2017</b>	sim	

## 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 apresentaram 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, tendo sido retirados apenas os resultados dos estudos Rand et al., 2015 e Ramadan et. al., 2017 que não foram considerados nesse relatório para fins de análise das evidências sobre do FilmArray®/Gastrointestinal Panel.

### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na tabela 2. Esses dados foram extraídos do PTC do proponente, tendo sido apenas excluídas as informações referentes aos estudos Ramadan et. al., 2017 e Rand et. al., 2015.

Os estudos incluídos descreveram, em sua maioria, resultados de concordância entre o FilmArray e testes usuais de diagnóstico e estão apresentados a seguir. Ressalta-se que cada estudo compreende amostras de populações diferentes, assim como comparadores diferentes, não sendo adequado avaliá-los em conjunto. A seguir apresenta-se os principais resultados dos estudos incluídos, disponíveis no PTC do proponente:

#### **Buss 2015**

Buss *et al.*, 2015, avaliaram prospectivamente a performance de FilmArray® GI Panel na identificação de patógenos em amostras de exame de fezes, em comparação a testes de rotina.

Para isso, foram incluídas amostras fecais com pedido de teste para identificação de patógenos para realização de teste com FilmArray® GI Panel, cultura bacteriana e *Real-Time* PCR para identificação de agentes virais, dentro do período de 4 dias após a coleta. O desfecho avaliado pelo estudo foi a acurácia do teste diagnóstico.

No total, 1.556 amostras foram analisadas. FilmArray® GI Panel detectou pelo menos um alvo em 832 destas, equivalente a 53,5% de amostras positivas. Foram diagnosticadas coinfeções por múltiplos patógenos em 31,5% das amostras (262/832). Em comparação com os testes de rotina, FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva de 100% para 12/22 alvos do painel. FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva  $\geq 94,5\%$ . Não foi possível calcular a sensibilidade para a detecção dos alvos restantes. A especificidade/percentual de concordância negativa foi  $\geq 97,1\%$  para todos os alvos analisados.

Os métodos comparadores identificaram 957 patógenos em potencial nas 1.556 amostras testadas, enquanto FilmArray® GI Panel detectou 943 destes patógenos, sendo 14 (0,9% de todas as amostras) destas falsas negativas. As amostras discrepantes foram analisadas por métodos moleculares adjuntos.



### **Spina 2015**

Spina *et al.*, 2015, relataram o EUCODI, um estudo multicêntrico, transversal, de avaliação trimestral de prevalência de diarreia adquirida na comunidade, a fim de determinar o espectro de possíveis patógenos envolvidos no desenvolvimento desta doença, utilizando técnicas laboratoriais convencionais e FilmArray® GI Panel.

Para isso, foram elegíveis todas as amostras fecais não-formadas de pacientes de todas as idades, com GEA, ambulatoriais ou internados há no máximo 48h. Foram excluídas amostras subsequentes pertencentes a pacientes já analisados, amostras sólidas, ou com histórico clínico sugestivo para diarreia por causas não-infecciosas.

O total de 709 amostras foram recebidas de 10 países europeus participantes. A incidência de resultados positivos por FilmArray® GI Panel foi de 384/709 amostras (54,2%). Dentre as 709 amostras analisadas, em 187 foi detectada a presença de uma única bactéria (26,4%), em 62 foi detectado um único vírus (8,7%), e em 19 um único protozoário (2,7%). Outras 116 amostras (16,4%) continham múltiplos patógenos. Com a exceção de *Entamoeba histolytica* e *Vibrio cholerae*, todos os 22 alvos do painel foram detectados pelo menos uma vez. Os testes convencionais, por sua vez, apontaram 581/709 resultados negativos (81,9%).

### **Stockmann 2015**

Stockmann *et al.*, 2015, realizaram um estudo com o objetivo de comparar o rendimento diagnóstico de testes microbiológicos padronizados com o de FilmArray® GI Panel na detecção de patógenos em pacientes com suspeita de infecção gastrointestinal.

Para isso, foram coletadas amostras de fezes de pacientes entre 1 e 25 anos, com sintomas de doença gastrointestinal aguda (febre, vômito, dor abdominal e diarreia). As amostras foram submetidas aos testes convencionais, e os volumes residuais foram armazenadas para teste posterior com FilmArray® GI Panel. De 1.509 episódios diarreicos, 378 amostras foram selecionadas e incluídas neste estudo.

Os testes convencionais, que incluíram coprocultura, PCR e imunoensaio, detectaram patógenos gastrointestinais em 175/378 (46%) amostras testadas. Coinfecções foram detectadas em 1,6% das amostras. Os patógenos mais comumente detectados foram *Clostridium difficile* (77/273; 28%), *Salmonella* (24/189; 13%), Rotavírus (17/98; 17%) e *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC; 19/193; 10%).

Já com o teste FilmArray® GI Panel, foram identificados patógenos em 244/378 (65%) episódios diarreicos. Infecções por múltiplos agentes foram detectadas em 77 amostras (20%). Os patógenos mais comumente encontrados foram *Clostridium difficile* (83/378; 22%), Norovírus (43/378; 11%), *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC; 37/378; 10%) e STEC (30/378; 8%). O uso de FilmArray® GI Panel melhorou o rendimento diagnóstico de 46% para 65% comparado aos testes convencionais ( $p < 0,001$ )

Quando *Clostridium difficile* foi avaliado por FilmArray® GI Panel e pelos testes convencionais a sensibilidade foi de 95% (intervalo de confiança [IC] 95%: 87% a 99%) e a especificidade de 99% (IC 95%: 96% a 100%).

### **Piralla 2017**

Piralla *et al.*, 2017, realizaram um estudo bicêntrico, com o objetivo de avaliar o valor diagnóstico de FilmArray® GI Panel versus testes convencionais em amostras de fezes de pacientes com GEA e em uma série de amostras de pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica.

Para este fim, amostras fecais não-formadas foram retrospectivamente coletadas de pacientes com GEA. Os critérios de inclusão foram: 1) pacientes hospitalizados com GEA; 2) pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica; e 3) disponibilidade de amostras fecais para diagnóstico. Foram excluídos pacientes com diarreia crônica, imunodeficientes ou amostras subsequentes do mesmo paciente. Como testes convencionais foram utilizados cultura, imunocromatografia e testes moleculares incluindo PCR e PCR com transcriptase reversa (RT-PCR).

No total, 168 amostras fecais foram incluídas no estudo, 123 (73,2%) de pacientes com GEA e 45 (26,8%) de crianças com diarreia hemorrágica. FilmArray® GI Panel detectou pelo menos um patógeno em 92/168 (54,8%) amostras, sendo 76/168 (45,2%) negativas. Em 66/92 (71,7%) das amostras positivas, apenas um patógeno foi detectado, em comparação a 14/92 (15,2%) amostras com dois, 10/92 (10,9%) com três e 2/92 (2,2%) com quatro patógenos. Os alvos mais prevalentes detectados foram Rotavírus em 22/168 (13,9%), *Campylobacter spp.* em 18/168 (10,7%), *Clostridium difficile* em 16/168 (9,5%), Norovírus em 15/168 (8,9%), *Salmonella spp.* em 12/168 (7,1%), EPEC em 10/168 (6,0%), STEC em 7/168 (4,2%), EAEC em 5/168 (2,9%), *Giardia lamblia* em 4/168 (2,4%), Sapovírus em 4/168 (2,4%), ETEC em 3/168 (1,8%), *Entamoeba histolytica* em 3/168 (1,8%), Astrovírus em 3/168 (1,8%), *Shigella/EIEC* em 3/168 (1,8%),

*Cryptosporidium* em 2/168 (1,2%), *Yersinia enterocolitica* em 1/168 (0,6%) e adenovírus em 1/168 amostras (0,6%).

Dos resultados positivos com FilmArray® GI Panel, 50/92 (54,3%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais, enquanto 42/92 (45,7%) foram discordantes. Ao todo, em 28/42 destas amostras (66,6%) o resultado obtido por FilmArray® GI Panel foi confirmado após análise de discrepância.

Já em relação aos resultados negativos, 60/76 (78,9%) amostras testadas com FilmArray® GI Panel foram concordantes com os resultados iniciais, enquanto 16/76 (21,1%) foram divergentes. Após análise de discrepância, 10/16 (62,5%) amostras foram confirmadas como verdadeiramente discordantes.

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

Autor, data		Buss 2015	Spina 2015
<b>País onde estudo foi realizado</b>		Estados Unidos	Áustria, Reino Unido, Irlanda, França, Grécia, Romênia, Finlândia, Portugal, Alemanha, Itália e Dinamarca
<b>Desenho</b>		Estudo observacional prospectivo.	Estudo observacional multicêntrico, transversal.
<b>População</b>		Amostras fecais com pedido de teste para identificação de patógenos, apropriadamente conservadas e com volume suficiente para realização de teste dentro do período de 4 dias após a coleta.	Amostras fecais não-formadas de pacientes de todas as idades, com GEA, ambulatoriais ou internados há no máximo 48h
<b>Intervenção comparadores</b>	e	FilmArray® GI Panel versus cultura bacteriana e <i>Real-Time</i> PCR	FilmArray® GI Panel versus testes laboratoriais convencionais
<b>Desfechos</b>		Acurácia	Acurácia
<b>Resultados</b>		<u><b>Acurácia</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel demonstrou sensibilidade/percentual de concordância positiva de 100% para 12/22 alvos do painel: <i>Plesiomonas shigelloides</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Yersinia enterocolitica</i>, ETEC, STEC, <i>Escherichia coli</i> O157, <i>Cryptosporidium spp.</i>, <i>Cyclospora cayetanensis</i>, <i>Giardia lamblia</i>, astrovírus, rotavírus A e sapovírus;</li> <li>Sensibilidade/percentual de concordância positiva <math>\geq 94,5\%</math> para <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Clostridium difficile</i>, EAEC, EPEC, <i>Shigella spp.</i>/EIEC, adenovírus F 40/41 e norovírus GI/GII;</li> <li>Especificidade/percentual de concordância negativa foi <math>\geq 97,1\%</math> para todos os alvos analisados.</li> </ul>	<u><b>Acurácia</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>384/709 (54,2%) resultados positivos por FilmArray® GI Panel: 187 (26,4%) com apenas uma bactéria; 62 (8,7%) com apenas um vírus; 19 (2,7%) com apenas um protozoário; 116 (16,4%) com múltiplos patógenos;</li> <li>Os testes convencionais detectaram 128/709 (18,1%) resultados positivos e 581/709 (81,9%) resultados negativos.</li> </ul>

Autor, data	Buss 2015	Spina 2015
<b>Limitações</b>	<p>Baixo número de amostras positivas para alguns alvos de FilmArray® GI Panel, principalmente <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Vibrio spp.</i>, <i>Vibrio cholerae</i> e <i>Yersinia enterocolitica</i>.</p> <p>As amostras foram coletadas somente durante a primavera e o verão, podendo a prevalência de patógenos sazonais influenciar no resultado.</p> <p>O estudo foi realizado apenas em centros clínicos dos Estados Unidos, não sendo possível presumir a performance do painel em países em desenvolvimento.</p>	<p>Os laboratórios participantes do estudo podem não ser representativos da perspectiva real.</p> <p>O número de amostras analisadas foi relativamente baixo, sendo necessária cautela na interpretação dos resultados estatísticos.</p>
<b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b>	A/1C	A/1C

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxl0bIW5M), excluídos os estudos Ramadan et. al 2017 e Rand et. al., 2015

GEA: gastroenterite aguda; PCR: reação em cadeia de polimerase; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigênica; STEC: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga; EAEC: *Escherichia coli* enteroagregativa; EPEC: *Escherichia coli* enteropatogênica; EIEC: *Escherichia coli* enteroinvasora; IQR: intervalo interquartil.

**TABELA 2. ESTUDOS CLÍNICOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE (CONTINUAÇÃO).**

Autor, data		Stockmann 2015	Piralla 2017
País onde estudo foi realizado		Estados Unidos	Itália
<b>Desenho</b>		Estudo observacional.	Estudo observacional retrospectivo, bicêntrico.
<b>População</b>		Amostras de fezes de pacientes entre 1 e 25 anos, com sintomas de doença gastrointestinal aguda (febre, vômito, dor abdominal e diarreia)	Amostras fecais não-formadas coletadas de pacientes hospitalizados com GEA e de pacientes pediátricos com diarreia hemorrágica
<b>Intervenção comparadores</b>	e	FilmArray® GI Panel versus coprocultura, PCR e imunoensaio	FilmArray® GI Panel versus cultura, imunocromatografia e testes moleculares incluindo PCR e RT-PCR
<b>Desfechos</b>		Acurácia	Acurácia
<b>Resultados</b>		<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel identificou patógenos em 244/378 (65%) episódios diarreicos; infecções por múltiplos patógenos foram detectados em 77 amostras (20%);</li> <li>Testes convencionais detectaram patógenos em 175/378 (46%) amostras testadas; infecções por múltiplos patógenos foram detectados em 1,6% das amostras;</li> <li>FilmArray® GI Panel melhorou o rendimento diagnóstico de 46% para 65% comparado aos testes convencionais (<math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	<p><b><u>Acurácia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FilmArray® GI Panel: pelo menos um patógeno em 92/168 (54,8%) amostras, sendo 76/168 (45,2%) negativas;</li> <li>66/92 (71,7%) amostras com apenas um patógeno;</li> <li>14/92 (15,2%) amostras com dois patógenos;</li> <li>10/92 (10,9%) amostras com três patógenos;</li> <li>2/92 (2,2%) amostras com quatro patógenos;</li> <li>Dos resultados positivos com FilmArray® GI Panel, 50/92 (54,3%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais,</li> </ul>

Autor, data	Stockmann 2015	Piralla 2017
<b>Limitações</b>	<p>Amostras incluídas não foram randomizadas ou sequenciais, levando a maiores índices de detecção.</p> <p>Poucos dados clínicos se encontravam disponíveis para revisão.</p> <p>Ausência de grupo controle com pacientes assintomáticos.</p>	<p>enquanto 42/92 (45,7%) foram discordantes: o resultado obtido por FilmArray® GI Panel foi confirmado em 28/42 destas amostras (66,6%);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dos resultados negativos com FilmArray® GI Panel, 60/76 (78,9%) foram concordantes com os resultados iniciais pelos testes convencionais, enquanto 16/76 (21,1%) foram discordantes: 10/16 (62,5%) amostras foram confirmadas como verdadeiramente discordantes.</li> </ul> <p>Falta de teste confirmatório para determinados alvos do painel.</p> <p>Número relativamente baixo de amostras.</p> <p>Impossibilidade de calcular a sensibilidade e especificidade devido à escassez de amostras positivas e diferentes métodos utilizados.</p> <p>Os resultados podem ter sido influenciados por fatores geográficos, amostragem sazonal e população de pacientes analisada.</p>
		<p><b>Nível de evidência/ Grau de recomendação</b></p>

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxl0bIW5M), excluídos os estudos Ramadan et. al 2017 e Rand et. al., 2015

GEA: gastroenterite aguda; PCR: reação em cadeia de polimerase.

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

Foram recebidas 2 propostas de incorporação da tecnologia idênticas na parte econômica e, sendo assim, toda a análise seguinte se refere sempre às 2 propostas recebidas para esta tecnologia.

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® GI Panel no diagnóstico de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos ou internados fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada à realização de diversos exames atualmente disponíveis no ROL da ANS.

Para o custo do FilmArray® GI Panel, considerou-se a soma dos custos de FilmArray + custo da cultura bacteriana. Já para o custo do comparador foram incluídos custos de 2 grupos: conjunto de exames não específicos para determinado patógeno + conjunto de exames específicos para determinado patógeno. Os custos de todos os exames foram extraídos da CBHPM 2018.

Como resultado da análise de custo-minimização, a inclusão do FilmArray® GI Panel apresentou uma economia de R\$810,81 por paciente imunocomprometido ou internado fazendo uso de antibióticos, com diarreia persistente/prolongada, com suspeita de GE.

Embora o proponente tenha apresentado a economia de R\$810,81 por paciente como resultado da custo-minimização, encontramos uma inconsistência em relação ao cálculo deste valor. No texto da proposta enviada, ele afirma que o valor de R\$810,81 foi apurado como resultado da diferença entre o custo do diagnóstico com FilmArray® GI Panel (R\$1.905,58) e sem FilmArray® GI Panel (R\$2.716,39). No entanto, ao apresentar as tabelas que indicam como estes valores foram apurados, o valor do diagnóstico sem FilmArray® GI Panel foi divergente, de R\$3.182,33.

Concluindo, é importante ressaltar que 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, diarreia em imunocomprometidos, chegando uma população elegível média de 79.836 pacientes/ano para os 5 anos de análise.

**Tabela 3. Parâmetros utilizados pelo proponente para definição da população elegível**

Parâmetros	2018	Referência
População coberta pelo SSS	47.118.974	ANS jun/2018
Incidência de transplantes	128,10 pmp	Registro Brasileiro de Transplante 2018
Prevalência de câncer	146,90/100.000 hab.	Globocan 2018
Prevalência de HIV	414,14/100.000 hab.	Organização Mundial de Saúde 2017
Diarreia em imunocomprometidos	28%	Pupulin <i>et al.</i> , 2009 .....
População elegível	75.709	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 4,11% no 1º ano até 9,02% no 5º ano.

Os custos considerados foram os mesmos utilizados na avaliação econômica FilmArray® GI Panel + seguimento padrão (R\$ 1.905,58) e Seguimento padrão (R\$ 2.716,39).

Assim, o proponente chegou a um impacto incremental que indica economia de R\$ 20.412.167 em 5 anos, ou seja, impacto incremental negativo de R\$ 4.082.433 por ano, em média.

**Tabela 4. Impacto orçamentário incremental apresentado pelo proponente**

Ano	Cenário referência	Cenário projetado	Incremento
2020	R\$211.492.771	R\$208.898.176	-R\$2.594.595
2021	R\$214.274.355	R\$211.112.193	-R\$3.162.163
2022	R\$216.960.866	R\$213.068.973	-R\$3.891.893
2023	R\$219.552.303	R\$214.768.518	-R\$4.783.785
2024	R\$222.045.950	R\$216.066.219	-R\$5.979.731
<b>Total</b>	<b>R\$1.084.326.246</b>	<b>R\$1.063.914.079</b>	<b>-R\$20.412.167</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

O painel recebeu recomendação de não incorporação no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), conforme texto a seguir:

*“There is currently insufficient evidence to recommend the routine adoption in the NHS of the integrated multiplex polymerase chain reaction tests, xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel, FilmArray GI Panel and Faecal Pathogens B assay, for identifying gastrointestinal pathogens in people with suspected gastroenteritis.*

*...The tests show promise but further research is recommended on their effect on health outcomes and resource use in clinical practice”*

Não foi encontrada avaliação da agência Canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (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.

## 5.8. Considerações finais

Este relatório de avaliação crítica incluiu 4 estudos transversais de teste diagnóstico com importantes limitações de desenho e metodologia para avaliar a acurácia e utilização do FilmArray® GI Panel em pacientes com suspeita de infecções intestinais. Apesar da maior parte dos estudos mostrarem 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 estudo apresentou uma análise de efetividade da implementação dos testes, ou seja, o benefício clínico da incorporação desta tecnologia não foi estudada.

A heterogeneidade entre os estudos é relevante, uma vez que cada estudo testou patógenos diferentes (com técnicas diferentes nos comparadores). Outro ponto de heterogeneidade é a diferença entre as amostras utilizadas. Os estudos compreenderam amostras fecais de pacientes com gastroenterites agudas, internados ou ambulatoriais (Stockmann et al., 2015 e Spina et. al., 2015); apenas de pacientes hospitalizados com GEA e pediátricos com diarreia hemorrágica (Pirrala et. al., 2017) e sem delimitação da população (Stockmann et. al., 2015) 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 laboratorial de teste. Ainda assim, a análise de concordância deve ser interpretada com cautela, pois a maior parte dos estudos relatou a concordância apenas entre alguns patógenos selecionados e em alguns estudos os testes utilizados não foram relatados.

Nenhum estudo relatou desfechos clínicos finais, necessidade e/ou tempo de internação, complicações clínicas, ou mesmo sobre a utilização e/ou tempo de uso de antibióticos. 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.

## 6. REFERÊNCIAS

Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):915–25.

Rand KH, Tremblay EE, Hoidal M, Fisher LB, Grau KR, Karst SM. Multiplex gastrointestinal pathogen panels: Implications for infection control. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;82(2):154–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.007>

Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):719–28.

Stockmann C, Rogatcheva M, Harrel B, Vaughn M, Crisp R, Poritz M, et al. How well does

physician selection of microbiologic tests identify *Clostridium difficile* and other pathogens in paediatric diarrhoea? Insights using multiplex PCR-based detection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(2):179.e9-179.e15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.07.011>

Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):1–10.

Ramanan P, Espy MJ, Khare R, Binnicker MJ. Detection and differentiation of norovirus genogroups I and II from clinical stool specimens using real-time PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017;87(4):325–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.009>

Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

## 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® GI Panel para de infecções gastrointestinais*

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				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			-

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	x				26-32
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				26-32
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				26-32
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				26-32
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				26-32
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				33
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				33
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				33
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				33
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				34
	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		56
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		X			
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		Buss 2015 (32)	Spina 2015 (34)
<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 (X) Não ( ) 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 (X) Não ( ) 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 ( ) 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 ( )
<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 (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.2	Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)
4.3	Todos os pacientes foram incluídos nas análises?	Sim (X) Não ( ) Incerto ( )	Sim ( ) Não ( ) Incerto (X)

Fonte: Parecer técnico científico do proponente (protocolo: 37435.15svxl0bIW5M), excluídos os estudos Ramadan et. al 2017 e Rand et. al., 2015

#### 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>		

Risco de viés			
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 ()
Preocupações relacionadas à aplicabilidade			
1.4	Existe uma preocupação de que os pacientes incluídos não correspondem à questão de pesquisa?	Baixa (X) Alta () Incerta ()	Baixa (X) Alta () Incerta ()
DOMÍNIO 2 – TESTE ÍNDICE			
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)
<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 ( ) 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 ( )

DOMÍNIO 4 – FLUXO E TEMPO			
Risco de viés			
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: 37435.15svxl0bIW5M), 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® Gastrointestinal Panel na identificação de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos, internados com uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada*

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				02
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				01
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	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.				x	
Perspectiva do estudo	7	Descrever 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				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				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			
Mensuração e valor dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				x	
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	x				9 a 11

		estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.					
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				14 a 17

Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				18 e 19
<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				20
<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				21

**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, Huserau 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
3	Não	Não há resumo
4	Não	Não há antecedentes e objetivos

12	Não	Não apresenta mensuração da efetividade
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 do estudo
22	Não	Não declara conflito de interesse

#### Anexo 4: 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® Gastrointestinal Panel na identificação de infecções gastrointestinais em pacientes imunocomprometidos, internados com uso de antibióticos ou com diarreia persistente/prolongada*

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	
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	

População-alvo								
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x					6 a 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					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	
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				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 nº	Não / Parcial	Justificativa
17	Não	Não declara os custos não incluídos e justificativa
19	Não	Não descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para :

22	Não	Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais
23	Não	Não declara conflito de interesse



