



Brasília, DF | junho de 2023

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons para
pacientes com câncer de pulmão de células pequenas

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 1

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 2

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 3

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Lista de tabelas

TABELA 1. CUSTO, EFETIVIDADE E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (PET-CT VS. TOMOGRAFIA).	20
TABELA 2. CUSTO, EFETIVIDADE E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (PET-CT VS. CINTILOGRAFIA).	20
TABELA 3. CUSTO, EFETIVIDADE E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE (PET-CT VS. TOMOGRAFIA + CINTILOGRAFIA).	21
TABELA 4. RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL.	23

Lista de quadros

QUADRO 1. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO.	13
QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA A TECNOLOGIA PARA O BRASIL.	14
QUADRO 3 PERGUNTA PIRO (PACIENTE, TESTE ÍNDICE, TESTE DE REFERÊNCIA E <i>OUTCOMES</i>)	14
QUADRO 4. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	19
QUADRO 5. POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA CÁLCULO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	22
QUADRO 6. CENÁRIO ATUAL E ALTERNATIVOS UTILIZADOS NO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	22

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	12
5.2	PREÇO DA TECNOLOGIA.....	14
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	14
6.1	EFEITOS DESEJÁVEIS	15
6.2	EFEITOS INDESEJÁVEIS.....	16
7.	AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	17
8.	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	19
9.	AValiação ECONÔMICA.....	19
10.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	21
11.	ACEITABILIDADE	24
12.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	24
13.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	24
14.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	25
15.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	26
16.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
17.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	27
18.	REFERÊNCIAS	27
	MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	30
	MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	52
	MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	72

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 6

1. Apresentação

Este relatório de recomendação se refere à avaliação da ampliação de uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) para o estadiamento tumoral de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). O relatório foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de avaliar as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do exame, além da custo-efetividade e impacto orçamentário referentes a uma possível incorporação no SUS. A solicitação para a realização deste relatório surgiu durante o processo de revisão e atualização Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão (DDTCP).

2. Conflitos de interesse

Os autores declararam não ter conflitos de interesse com o assunto.

Versão preliminar

3. Resumo executivo

Tecnologia: Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT).

Indicação: Estadiamento de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: De acordo com as estimativas mais recentes do INCA para o triênio de 2023 a 2025, no Brasil, aponta-se para a ocorrência de 704 mil casos novos de câncer, dos quais 32 mil de câncer de pulmão (4,6%). Cerca de 15% dos casos correspondem ao câncer de pulmão de células pequena (CPCP). Setenta por cento dos pacientes já se apresentam com doença avançada ao diagnóstico, de pior prognóstico, devido ao rápido crescimento e à capacidade marcante de desenvolver metástases precoces dessa doença. Atualmente, na prática clínica, ainda é utilizada uma classificação antiga que distingue o CPCP em doença limitada (CPCP-DL) e doença extensa (CPCP-DE). Desta forma, uma vez obtida a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico, que no SUS acontece por meio de tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, com contraste, cintilografia óssea com Tecnécio-99m e ressonância magnética do cérebro. O PET-CT, é um exame de imagem que pode ser usado como parte da investigação de estadiamento em pacientes com CPCP. Atualmente, o PET-CT é indicado para o estadiamento do **câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável**. Entretanto, para a atualização da DDT de Câncer de Pulmão, apontou-se a necessidade de ampliação do uso deste procedimento para os pacientes com CPCP.

Pergunta de pesquisa: Em pacientes com câncer de pulmão de células pequenas, qual a sensibilidade, especificidade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da PET-CT em comparação às alternativas disponíveis no SUS (tomografia computadorizada, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro) para o estadiamento tumoral?

Síntese de evidência clínica: Foram incluídos quatro estudos observacionais retrospectivos e um estudo prospectivo nos quais se avaliou o PET-CT para estadiamento do CPCP. Pelo contexto de teste de referência imperfeito, mix de testes de referência (TC, RM e CT) e elevada heterogeneidade do mix de testes e dos desfechos não foi possível realizar meta-análise de acurácia ou proporção, bem como análise narrativa de acurácia. Assim, considerando as limitações metodológicas apontadas acima, apresentou-se como resultado o desfecho mudança no estadiamento após avaliação por PET-CT de pacientes previamente estadiados por outros métodos. Julgou-se que esse desfecho é importante, pois pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente. Quando não reportada, esta medida foi calculada pelos autores do relatório. Nos cinco estudos avaliados a utilização de PET-CT (^{18}F -FDG PET/CT) em relação a TC, RM e CT permitiu a correta reclassificação de estágio dos pacientes em 10% a 47% dos casos. Observou-se na maioria dos casos o reestadiamento de doença localizada para doença extensiva pela identificação de metástases não detectadas pelos métodos avaliados como comparadores. O reestadiamento permitiu, como se relatou em alguns dos estudos, a modificação da conduta terapêutica.

Avaliação econômica: Na análise de custo-efetividade demonstrou-se que a ampliação do uso da PET-CT para pacientes com CPCP resultou em benefício clínico incremental comparado à tomografia e/ou cintilografia, com maior efetividade e maior custo, sendo observada uma razão de custo-efetividade incremental de R\$6.015 para a comparação de PET-CT e tomografia computadorizada, R\$9.107 quando PET-CT foi comparada à cintilografia óssea, e R\$6.053 para PET-CT em comparação com tomografia + cintilografia. As análises de sensibilidade probabilística apresentaram pouca variação, sendo que apenas para a comparação de PET-CT e cintilografia, observou-se um leve potencial de menor efetividade e maior custo.

Análise de impacto orçamentário: Como resultado da projeção observou-se um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$31.371.476, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano. Ao considerar um cenário com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano do PET-CT, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$15.685.738 em cinco anos da análise. Além disso, na análise de sensibilidade determinística não foram observadas alterações críticas no custo acumulado em cinco anos.

Recomendações de agências internacionais de ATS: NICE e CADTH recomendam PET-CT para o estadiamento de câncer de pulmão. NICE indica PET-CT para todos os pacientes com câncer de pulmão que poderiam ter tratamento com intenção curativa, bem como pacientes com suspeita de câncer de pulmão que apresentam linfonodos intratorácicos aumentados e para a confirmação de metástases distantes isoladas em pessoas que estão sendo consideradas para tratamento com intenção curativa. O CADTH não especifica a indicação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: As pesquisas nas bases de dados não identificaram tecnologias novas para o estadiamento de câncer de pulmão de pequenas células.

Perspectiva do paciente: Sobre este tópico não foi aberta chamada pública por ser um procedimento de diagnóstico.

Considerações finais: Não foi possível avaliar a acurácia do PET-CT em relação aos testes de imagens disponíveis no SUS para estadiar o CPCP, tendo em vista o contexto de teste de referência imperfeito. Assim, a mudança de estágio foi considerada como desfecho clínico de interesse neste parecer. Os estudos sugerem impacto clínico favorável do PET-CT no estadiamento de pacientes com CPCP, uma vez que esse método pode alterar o estágio de alguns pacientes, bem como o estágio binário do CPCP (de doença localizada para doença extensa), podendo levar a uma mudança na gestão terapêutica. No entanto, a atual evidência é muito incerta, uma vez que foi oriunda de pequenos estudos com consideráveis limitações metodológicas. Na análise de custo-efetividade demonstrou-se que a PET-CT é custo-efetiva quando comparada à tomografia e/ou cintilografia, considerando um limiar de disposição a pagar de R\$40.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase. Na análise de impacto orçamentário projetou-se um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$31.371.476, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano e R\$15.685.738 com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano do PET-CT. Como PET-CT já é ofertada pelo SUS para outras indicações, os centros que já possuem a PET-CT estariam aptos a ofertá-la.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 1º de junho de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar **desfavorável** à ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas. O Comitê considerou que as evidências não são suficientes para a tomada de decisão e endereçaram a realização de subanálises para a população com CPCP potencialmente cirúrgica, com possibilidade de alteração da recomendação no retorno de consulta pública.

Versão preliminar

4. Introdução

O câncer de pulmão é um dos cânceres mais incidentes no mundo, representando 11,6% de todos os novos casos(1). Pela mais recente estimativa mundial, o câncer de pulmão foi a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano(2). De acordo com as estimativas mais recentes publicada pelo INCA para o Brasil, ocorrerão 704 mil casos novos de câncer no triênio de 2023 a 2025, dos quais 32 mil (4,6%) serão de câncer de pulmão (3).

Com mais de 80% dos cânceres de pulmão nas populações ocidentais atribuídos ao tabagismo, os fumantes têm o risco decuplicado de desenvolver a doença, em relação aos não fumantes, risco que está relacionado à quantidade de cigarros consumida, duração do consumo de tabaco e idade em que iniciou o tabagismo (1,4). Ademais, a Organização Internacional do Trabalho estimou que cerca de 5,3% a 8,4% de todos os casos de câncer e 17% a 29% dos casos de câncer de pulmão ocorrem por causa das exposições ocupacionais. De todos os tipos de câncer, o de pulmão contribui com 54% a 75% dos casos de câncer relacionados ao trabalho (5). Em países emergentes, a exposição ao gás radônio e a exposição ocupacional prévia ao amianto, à sílica cristalina e a outras substâncias como hexavalente, metais pesados, produtos da exaustão da queima do diesel e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, constituem fatores de risco adicionais para a doença (4,6). Portanto, ações para controle do tabagismo e medidas que impeçam a exposição involuntária à fumaça do tabaco, bem como o banimento da extração, processamento, manufatura e comercialização do amianto e seus derivados, assim como ações de conscientização e vigilância dos trabalhadores expostos a produtos ou atividades carcinogênicas são atitudes necessárias para a diminuição do risco de desenvolver essa doença.

O câncer de pulmão é agrupado em dois grupos, segundo o tipo histopatológico: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). O CPCP apresenta evolução clínica mais agressiva e corresponde a 15% dos casos de câncer de pulmão, enquanto o CPCNP agrega os demais tipos histopatológicos (7).

O CPCP é caracterizado por crescimento rápido e desenvolvimento precoce de metástase, sendo que a maioria dos pacientes apresenta doença metastática (estádio V) já no diagnóstico inicial. Desta forma, o CPCP é classificado pela definição da extensão da doença em CPCP em estágio limitado (LD-CPCP), quando a doença está limitada ao hemitórax ipsilateral, tendo como tratamento padrão a quimioterapia associada à radioterapia torácica. Por outro lado, o CPCP em estágio extensivo (ED-CPCP), quando ocorre o espalhamento além do hemitórax ipsilateral, incluindo metástases hematogênicas e derrame pleural ou pericárdico maligno, com rara sobrevivência a longo prazo e a terapia sistêmica isolada é considerada um tratamento paliativo(7,8).

Segundo as DDT do câncer de pulmão, o diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios e constitucionais, ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito, enquanto o diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a

céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão (7).

O correto estadiamento do CPCP é fundamental para avaliar a indicação de radioterapia torácica, útil principalmente em pacientes com LD-CPCP. Portanto, usando um sistema de estadiamento binário, a identificação sobre a presença ou ausência de lesões metastáticas terá um impacto significativo no manejo do paciente (8).

Desta forma, uma vez obtida a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico por meio de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, com contraste, cintilografia óssea com Tecnécio-99m e ressonância magnética (RM) do cérebro (7). A cintilografia óssea apresenta boa sensibilidade para o diagnóstico de metástases, mas elevada taxa de resultados falsos positivos por doenças degenerativas osteoarticulares ou trauma ósseo (que podem ser diagnosticadas erroneamente como metástases). Achados anormais à cintilografia devem ser confirmados por outros exames de imagem para se estabelecer o diagnóstico de metástase óssea (7).

Atualmente, o PET-CT está incorporado no SUS para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável(9) Entretanto, para a atualização da DDTs de Câncer de Pulmão, viu-se a necessidade de ampliação do uso deste procedimento para os pacientes com CPCP

5. Ficha técnica da tecnologia

5.1 Características gerais

A PET-CT consta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) com o código 02.06.01.009-5 e a seguinte descrição: “Técnica de diagnóstico por imagens que usa marcadores radioativos para detectar processos bioquímicos tissulares, em combinação com a tomografia computadorizada, e que registra simultaneamente as imagens anatômicas e de atividade tissular em um único exame”(10). Atualmente, o procedimento é autorizado pelo Ministério da Saúde (MS) para **o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável**; para a detecção de metástase(s) exclusivamente hepática(s) e potencialmente ressecável(eis) de câncer colorretal; e para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas de Hodgkin e não Hodgkin. Portanto, a descrição atual não contempla a indicação proposta para avaliação, isto é, estadiamento clínico do câncer de pulmão de células pequenas.

Em busca no sítio eletrônico da Anvisa, foram identificados registros ativos de quatro diferentes fabricantes e a descrição resumido do PET-CT está apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia em avaliação.

Tipo	Exame de imagem
Princípio do teste/método diagnóstico	Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT)
Indicação	Tem a finalidade de obter imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) de corpo inteiro corrigidas por atenuação e a localização da atividade de emissão da anatomia do paciente por meio de imagens PET e tomografia computadorizada integradas. Permite a obtenção de imagens da distribuição de radiofarmacêuticos no corpo para a avaliação de funções metabólicas (moleculares) e fisiológicas. Isso pode ajudar na avaliação, no diagnóstico, no posicionamento, no reposicionamento e no acompanhamento de lesões, doenças e funções de órgãos como (mas não limitado a) câncer, doenças cardiovasculares e disfunções cerebrais. Esses dispositivos também podem ajudar no planejamento de radioterapia. O sistema também pode ser usado como sistema independente de obtenção de imagens de tomografia computadorizada multicorte da cabeça e do corpo inteiro (sistemas de diagnóstico por imagens).
Indicação em avaliação	Para o estadiamento de CACP é realizada após o diagnóstico definitivo histopatológico ou citológico.

Fonte: elaboração própria. Legenda: CACP: câncer de pulmão de células pequenas; PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons

Contraindicações: As contraindicações deste produto incluem, mas não estão limitadas a:

- i) Diabéticos e outros pacientes com problemas para controlar a glicose plasmática (níveis de glicose plasmática em jejum maiores que 10 mmol/L no dia do teste). Se o paciente não tiver certeza dos níveis de glicose plasmática, a glicose plasmática deve ser testada;
- ii) Pacientes emocionalmente instáveis ou pacientes que não podem ser examinados normalmente devido a espasmos ou outros sintomas;
- iii) Pacientes que têm implantes de metal ou que receberam recentemente injeção de agente de contraste que contém elementos metálicos. (O metal causará artefato nas imagens e, portanto, afetará seriamente a qualidade da imagem.);
- iv) Este equipamento não é adequado para ser utilizado por pacientes que sofram de claustrofobia;
- v) Este equipamento não é adequado para ser utilizado por mulheres grávidas (11,12)

Efeitos colaterais: O sistema pode causar os seguintes efeitos colaterais: i) os raios X durante a tomografia computadorizada podem causar prurido ou erupção cutânea (12)

Cuidados e precauções: Para prevenir e lidar com os efeitos colaterais do sistema, o usuário pode tomar as seguintes medidas: i) Faça um teste de alergia ao paciente antes do exame; ii) Tome medidas de emergência para pacientes com alergias (como medicamentos, primeiros socorros e equipamentos relacionados); iii) O equipamento de primeiros socorros e os medicamentos devem ser colocados ao alcance durante o exame; iv) todos os requisitos de radiofármacos utilizados em conjunto com o equipamento devem ser cumpridos pelo paciente; v) os radiofármacos PET usados em crianças devem ser prescritos de acordo com a recomendação de diretrizes clínicas. Protocolos infantis devem ser utilizados para a realização de tomografias em crianças; vi) ao usar este

equipamento para digitalização, os pacientes devem ser capazes de se deitar na maca de digitalização e de se manterem imóveis até a conclusão da verificação; vii) as mulheres em fase de amamentação devem procurar aconselhamento médico antes de utilizar este equipamento, estar cientes sobre a suspensão do período de amamentação e do que se deve fazer e não fazer (11,12).

5.2 Preço da tecnologia

Assume-se que os geradores já estão disponíveis para a realização do procedimento em uso e que este é um caso de ampliação de uso, portanto, os preços e custos avaliados neste relatório são referentes ao procedimento de PET-CT para estadiamento de CPCP. Para identificação do custo do procedimento, já realizado no SUS para outras indicações, foi realizada consulta no SIGTAP(10). Para o cálculo do custo de um procedimento incluiu-se também o custo de uso do equipamento conforme apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Preço de um procedimento de PET-CT no SUS.

Descrição do procedimento	Custo unitário	Fonte
02.06.01.009-5 -Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	R\$ 2.107,22	Sigtap*
Custo de uso do equipamento	R\$ 829,79	Cálculo **

** Cálculo explicado em material suplementar 2. Em resumo, foram considerados dados da Comissão nacional de energia nuclear e Pozzo et al. 2023 para identificar o número de aparelhos de PET-CT disponíveis para SUS, o Fundo nacional de saúde para identificar o preço sugerido de compra de aparelho; e o sistema de informações ambulatoriais e sistema de informações hospitalares para identificar número de procedimentos de PET-CT realizados em 1 ano.

Sigtap: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, *consultado em 27 de março de 2023.

6. Evidências clínicas

A busca na literatura científica foi balizada pela seguinte pergunta de pesquisa “Em pacientes com câncer de pulmão células pequenas, qual a sensibilidade, especificidade e segurança da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) em comparação aos testes de referência atualmente disponíveis no SUS (tomografia computadorizada de abdome ou pelve e a cintilografia óssea) para o estadiamento tumoral?”.

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PIRO no **Quadro 3**.

Quadro 3 Pergunta PIRO (paciente, teste índice, teste de referência e *outcomes*)

População	Pacientes com câncer de pulmão células pequenas
Teste Índice	PET-CT
Testes de referência	TC Cintilografia óssea Ressonância magnética do cérebro

Desfechos (Outcomes)	<u>Primários (críticos):</u> Sensibilidade e especificidade <u>Secundários (importantes):</u> valor preditivo negativo, valor preditivo positivo, mudança de conduta clínica e mudança de estágio.
Tipo de estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) da acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso controle e estudo transversal

6.1 Efeitos desejáveis

Os efeitos desejáveis da tecnologia estão descritos de acordo com as comparações realizadas. Uma vez que cada estudo apresentou comparações diferentes, a síntese narrativa é apresentada por estudo e comparação.

Estudo 1 - PET/CT vs. CINTILOGRAFIA ÓSSEA (CT) OU TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA(13)

Para esta comparação avaliou-se um estudo observacional prospectivo com 34 adultos de ambos os sexos, dos quais 8 foram diagnosticados na linha de base com doença limitada (DL), 20 com doença extensiva (DE) e 6 sem classificação. A utilização do PET/CT em 29 dos 34 participantes permitiu a identificação de estágio diferente em comparação com os resultados dos outros exames de imagens em 5 dos 29 participantes (17%; muito baixa certeza da evidência). Desses cinco para os quais houve discrepância de resultados entre os procedimentos comparados, três (10%) foram reestadiados de forma correta (DL para ED) pela utilização de PET/CT no estadiamento final, um foi reestadiado de forma incorreta (ED para LD) e um obteve resultado inconclusivo (alto risco de viés). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 2 - PET/CT vs. RADIOGRAFIA DE TÓRAX, TC DE TÓRAX E ABDÔMEN SUPERIOR, CT ÓSSEA E TC OU RM DO CÉREBRO(14)

Para esta comparação incluiu-se um estudo observacional retrospectivo com 73 adultos de ambos os sexos e inicialmente estadiados em doença localizada por TC. Desses 73, 61 foram estadiados (TNM) em doença localizada pelos comparadores (RT, TC ou RM). A utilização de PET/CT permitiu a identificação de lesões em sítios distantes não detectadas anteriormente em 15 dos 61 pacientes (22%; muito baixa certeza da evidência). No final, 13 (21,3%) dos 61 pacientes com DL foram reestadiados para DE após a incorporação do PET-CT (alto risco de viés). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

O plano de tratamento foi modificado em 13 pacientes devido ao reestadiamento após o PET/CT.

Estudo 3 - PET/CT vs. CINTILOGRAFIA ÓSSEA (MDP-Tecnécio 99m)(15)

Avaliou-se para esta comparação um estudo observacional retrospectivo com 95 adultos de ambos os sexos para os quais realizou-se estadiamento da doença por meio de cintilografia óssea (MDP-Tecnécio 99m) e ^{18}F -FDG PET/CT. Inicialmente, 65 participantes foram diagnosticados com doença extensiva e 30 com doença localizada. Trinta desses pacientes foram diagnosticados com metástases ósseas por diferentes técnicas diagnósticas (biópsia, TC ou RM). A utilização de ^{18}F -FDG PET/CT permitiu a identificação de metástases ósseas nesses 30 participantes. A utilização da $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP permitiu a identificação das metástases em 11 pacientes, com cinco falsos-positivos entre os que não receberam diagnóstico confirmatório de metástase ósseas (alto risco de viés). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 4 - PET/CT vs. TOMOGRAFIA DE TÓRAX, ABDOME E PELVE OU RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM CONTRASTE DE CÉREBRO, CINTILOGRAFIA ÓSSEA(16)

Trata-se de estudo observacional retrospectivo com 55 adultos de ambos os sexos. Os participantes passaram por estadiamento por ^{18}F -FDG PET/CT e por TC/RM da cabeça, cintilografia óssea e CT do tórax, abdômen e pelve. Em comparação com a TC e TC/RM, os resultados do ^{18}F -FDG PET/CT permitiram que se modificasse o estadiamento em 6 dos 55 pacientes (10,9%; alto risco de viés), de DL para DE. Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 5 - PET/CT vs. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)(17)

Para esta comparação foi avaliado um estudo observacional retrospectivo com 23 adultos de ambos os sexos. Os participantes foram avaliados para estadiamento (TNM) por TC de tórax e abdômen e por ^{18}F -FDG PET/CT. Pelo exame de ^{18}F -FDG PET/CT classificaram-se os participantes em TNM classe I (n=2); classe II (n=6) e classe III (n=15). Dos 23 casos, 21 foram classificados com doença extensiva e 2 com doença limitada. Em relação à TC de tórax e abdômen a utilização de ^{18}F -FDG PET/CT permitiu o reestadiamento em 11 participantes (47%) com metástases ósseas e viscerais. Desses 11 casos, 5 (45%) foram reestadiados de doença limitada para doença extensiva, com modificação do planejamento terapêutico (alto risco de viés). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

6.2 Efeitos indesejáveis

No contexto da acurácia, os resultados falsos (positivos ou negativos) podem ser considerados 'efeitos' indesejáveis. Entretanto, tratando-se de uma comparação que envolve teste de referência imperfeito, as avaliações de acurácia não foram possíveis. Além disso, não foi priorizada a avaliação de efeitos indesejáveis das tecnologias tais como efeitos adversos. No entanto, embora seja um exame geralmente seguro e bem

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 16

tolerado o PET-CT pode apresentar efeitos indesejáveis em alguns pacientes. Os efeitos adversos que podem ocorrer com o PET-CT são:

- Reações alérgicas: alguns pacientes podem apresentar reações alérgicas ao contraste injetado durante o exame. Os sintomas incluem erupções cutâneas, coceira, inchaço da face ou da garganta, falta de ar e hipotensão.
- Radiação: o PET-CT envolve a exposição à radiação ionizante, o que pode aumentar o risco de câncer a longo prazo. No entanto, a quantidade de radiação é relativamente baixa e é considerada segura para a maioria dos pacientes.
- Desconforto: alguns pacientes podem sentir desconforto ao receber a injeção do contraste ou ao permanecer imóveis na mesa de exame.
- Falso-positivos ou falso-negativos: em alguns casos, o PET-CT pode fornecer resultados incorretos, como falso-positivos (um resultado positivo para câncer quando não há doença) ou falso-negativos (um resultado negativo quando a doença está presente). Isso pode levar a diagnósticos errados e tratamentos inadequados.

7. Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(18) (Quadro 4), considerando a *Summary of Findings* no formato narrativo via GRADEpro.

Os desfechos mudança de estágio e mudança de doença localizada para doença extensa foram classificados como muito baixa certeza da evidência, devido a graves limitações metodológicas, como a falta de cegamento, a não utilização do mesmo teste convencional de imagem, a exclusão de alguns participantes da análise e considerável imprecisão devido ao pequeno tamanho amostral.

Como já mencionado, em um contexto em que o padrão de referência é imperfeito e, portanto, medidas de acurácia não são plausíveis, foi avaliado o desfecho mudança de estágio, de forma que o GRADE acurácia não foi adotado.

Destaca-se que para simplificação e alinhamento com a pergunta priorizada pelos especialistas, isto é, que não delimitou um exame de imagem como comparador, a análise GRADE considerou a comparação de PET-CT vs. testes convencionais de imagem. Entretanto, não foi considerada a redução da qualidade da evidência por heterogeneidade/inconsistência, por mistura de comparadores, uma vez que para cada comparação, apenas um estudo foi identificado.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE – PET-CT vs. *testes convencionais de imagem*.

Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Sumário dos resultados Impacto	Certeza da evidência
		Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Outras considerações		
Desfecho: Mudança de estadió								
4 (225)	estudos observacionais retrospectivo e prospectivo	Muito grave a	não grave	não grave	grave b	nenhum	Entre os 4 estudos, a mudança de estádio variou de 17% a 63%. Portanto, em 37% a 83% dos casos, houve concordância entre PET-CT e os testes convencionais de imagem.	⊕○○○ Muito baixa
Desfecho: Mudança de DL para DE								
4 (185)	estudos observacionais retrospectivo e prospectivo	Muito grave a	não grave	não grave	grave b	nenhum	Entre os 4 estudos avaliados, a mudança de DL para DE variou de 11% a 33%. Portanto, de 66% a 89% dos casos PET-CT e testes convencionais de imagem concordaram.	⊕○○○ Muito baixa

DL: doença localizada; DE: doença extensa.

a. dois níveis foram diminuídos devido às limitações metodológicas, como a falta de cegamento, a não utilização do mesmo teste convencional de imagem e a exclusão de alguns participantes da análise.

b. um nível foi diminuído devido ao tamanho amostral pequeno

8. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O grupo elaborador considerou a mudança de estágio (classificação TNM)(19), por ser uma medida importante que pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente. Além disso, a mudança de estágio pode ajudar a monitorar a resposta do paciente ao tratamento. Por fim, ela também pode ajudar a informar as decisões de acompanhamento do paciente e o planejamento do cuidado a longo prazo.

9. Avaliação econômica

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) relativa à utilização de PET-CT em relação a outras técnicas de imagem para o estadiamento de pacientes com CPCP e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 5 .

Quadro 5. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de células pequenas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
Comparador	Tomografia computadorizada de tórax e abdômen Cintilografia óssea Tomografia + cintilografia
Horizonte temporal	Período de realização do exame
Medidas de efetividade	Resultados verdadeiros para detecção de metástase
Estimativa de custos	Custos dos exames de imagem
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	Não utilizada
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística – 1000 Simulações de Monte Carlo de segunda ordem

Fonte: elaboração própria.

Os desfechos considerados nesta análise de custo-efetividade foram os resultados verdadeiros para detecção de metástases, sendo que o modelo incluiu custos dos procedimentos de exames de imagem realizados e do uso do equipamento para realização do procedimento, conforme recomendação das DDT do Câncer de Pulmão (7)

Um modelo de árvore de decisão foi escolhido para avaliação de custo-efetividade (ACE), sendo que os pacientes com CPCP poderiam realizar estadiamento utilizando PET-CT ou tomografia e/ou cintilografia.

Considerando o período de realização do exame como horizonte temporal, PET-CT apresentou maior benefício clínico a um maior custo total comparada à tomografia computadorizada, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) com incremento de custo de R\$6.015 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase (Tabela 1).

Tabela 1. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade (PET-CT vs. tomografia).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Tomografia	332	2.615	0,565	0,435	6.015
PET-CT	2.937		1,000		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado da análise principal, visto que os resultados estão dispostos em sua totalidade no quadrante superior direito, a curva de aceitabilidade demonstra que PET-CT, se torna custo-etiva a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$8.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase e para a análise de sensibilidade determinística univariada, o parâmetro com maior variação foi o custo da PET-CT.

PET-CT também apresenta maior benefício clínico a um maior custo total comparada à cintilografia óssea, para estadiamento de pacientes com CPCP, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$9.107 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase (Tabela 2).

Tabela 2. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade (PET-CT vs. cintilografia).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Cintilografia	636	2.301	0,747	0,253	9.107
PET-CT	2.937		1,000		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

A análise de sensibilidade probabilística demonstra um pequeno potencial (1,0%) da PET-CT apresentar uma RCEI dominada quando comparado à cintilografia óssea. A curva de

aceitabilidade demonstra que PET-CT, se torna custo-efetiva a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$12.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase e na análise de sensibilidade determinística univariada, a maior variação identificada foi para verdadeiros negativos para cintilografia, seguida dos VN para PET-CT.

Por fim, para a comparação de PET-CT *versus* tomografia computadorizada associada à cintilografia óssea, PET-CT apresentou maior benefício clínico a um maior custo, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) com incremento de custo de R\$6.053 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase (Tabela 3).

Tabela 3. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade (PET-CT vs. tomografia + cintilografia).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Tomografia + cintilografia	857	2.080	0,656	0,344	6.053
PET-CT	2.937		1,00		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Da mesma forma que para a comparação de PET-CT com tomografia, análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado apresentado acima, visto que os resultados estão dispostos em sua totalidade no quadrante superior direito, a PET-CT se torna custo-efetiva a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$8.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase e a maior variação identificada na análise de sensibilidade determinística univariada volta a ser o custo da PET-CT.

Ademais, a avaliação econômica apresenta algumas limitações:

- os dados utilizados foram baseados nos resultados de dois estudos, visto que não foi identificado estudo aplicando as três tecnologias na mesma população;
- o uso de média ponderada entre os estudos para cálculo das probabilidades do uso associado de tomografia e cintilografia; e
- ausência de evidência demonstrando resultados para as tecnologias utilizadas no tratamento dos pacientes com CPCP após o estadiamento conforme as DDT vigentes, impossibilitaram a realização de uma análise com maior horizonte temporal.

10. Impacto orçamentário

O horizonte temporal estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde(20) como objetivo de estimar o impacto orçamentário de uma possível ampliação de uso de PET-CT, para o estadiamento de pacientes com CPCP.

A população elegível foi estimada por metodologia epidemiológica, sendo que primeiramente a estimativa da população brasileira, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística(21) foi recuperada para os anos de 2022 a 2028, sendo em seguida multiplicada pela incidência de câncer de pulmão (32.560 novos casos para o ano de 2022 – 0,015%), segundo o Instituto Nacional do Câncer (22). O ano de 2022 foi utilizado apenas para cálculo da incidência. Em seguida foi aplicada a multiplicação para ajuste da população para aqueles com histologia de pequenas células, sendo que as DDT do Câncer do Pulmão relatam que 15% dos casos são de CPCP(7). O cálculo da população elegível para os anos de 2024 a 2028 está disposto detalhadamente no Quadro 6.

Quadro 6. População elegível para cálculo do impacto orçamentário.

	2024	2025	2026	2027	2028
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669
Indivíduos com câncer de pulmão (0,015%)	32.993	33.197	33.392	33.578	33.755
Indivíduos com CPCP (15%)	4.949	4.979	5.009	5.037	5.063
População elegível					

Fonte: elaboração própria. Legenda: CPCP: câncer de pulmão de células pequenas.

O modelo incluiu apenas custos dos exames de imagem, conforme recomendação das DDT do Câncer de Pulmão(7). Desta forma o cenário atual é baseado na estimativa de 100% dos indivíduos com CPCP realizando estadiamento com tomografia computadorizada, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro. Foram considerados dois cenários alternativos, o primeiro onde 100% dos indivíduos passarão a utilizar PET-CT para estadiamento após cinco anos da análise, enquanto o segundo cenário considera que entre 10% e 50% utilizarão PET-CT, conforme apresentado no Quadro 7.

Quadro 7. Cenário atual e alternativos utilizados no Impacto Orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Tomografia + cintilografia +RM	100%	100%	100%	100%	100%
PET-CT	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário alternativo 1					
Tomografia + cintilografia + RM	80%	60%	40%	20%	0%
PET-CT	20%	40%	60%	80%	100%
Cenário alternativo 2					
Tomografia + cintilografia + RM	90%	80%	70%	60%	50%
PET-CT	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. Legenda: PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

Para o cenário alternativo 1, observa-se que a possível ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de CPCP gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de

R\$31.371.476, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano. Ao considerar um cenário alternativo 2, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$15.685.738 em cinco anos da análise (

Tabela 4).

Tabela 4. Resultados do impacto orçamentário incremental.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Tomografia + cintilografia + RM	R\$ 5.606.987	R\$ 5.641.621	R\$ 5.674.782	R\$ 5.706.430	R\$ 5.736.526
PET-CT	R\$ 0				
Custo do cenário atual	R\$ 5.606.987	R\$ 5.641.621	R\$ 5.674.782	R\$ 5.706.430	R\$ 5.736.526
Cenário alternativo 1					
Tomografia + RM	R\$ 4.485.589	R\$ 3.384.972	R\$ 2.269.913	R\$ 1.141.286	R\$ 0
PET-CT	R\$ 3.180.557	R\$ 6.400.407	R\$ 9.657.042	R\$ 12.947.865	R\$ 16.270.190
Custo do cenário alternativo 1	R\$ 7.666.146	R\$ 9.785.379	R\$ 11.926.954	R\$ 14.089.151	R\$ 16.270.190
Impacto orçamentário incremental	R\$ 2.059.160	R\$ 4.143.758	R\$ 6.252.172	R\$ 8.382.721	R\$ 10.533.665
Cenário alternativo 2					
Tomografia + RM	R\$ 5.046.288	R\$ 4.513.297	R\$ 3.972.347	R\$ 3.423.858	R\$ 2.868.263
PET-CT	R\$ 1.590.279	R\$ 3.200.203	R\$ 4.828.521	R\$ 6.473.933	R\$ 8.135.095
Custo do cenário alternativo 2	R\$ 6.636.566	R\$ 7.713.500	R\$ 8.800.868	R\$ 9.897.791	R\$ 11.003.358
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.029.580	R\$ 2.071.879	R\$ 3.126.086	R\$ 4.191.360	R\$ 5.266.832

Fonte: elaboração própria. Legenda: PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

Na análise de sensibilidade determinística nenhum dos parâmetros apresentou alterações críticas no valor acumulado em cinco anos, sendo que todas as variações demonstraram a permanência do valor acumulado em cinco anos em incremento de custo ao sistema.

Algumas limitações desta análise são: a ausência de dados aferidos para a confirmação do cálculo da população elegível; a estimativa mais recente identificada, para histologia de células pequenas para câncer de pulmão, data de 2018; e ausência de literatura para estimativa da taxa de difusão.

11. Aceitabilidade

A PET-CT já é realizada para o diagnóstico e estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável, assim espera-se que a aceitabilidade entre médicos seja alta, além da demanda ter surgido no âmbito da reunião de escopo de atualização das DDT de câncer de pulmão.

12. Implementação e viabilidade

A tomografia por emissão de pósitrons já é ofertada pelo SUS para o estadiamento clínico do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável, sendo assim a ampliação de uso para o estadiamento clínico dos demais tipos de câncer de pulmão não ocasionaria nenhuma restrição quanto a sua implementação e viabilidade técnica e operacional, visto que os centros que já possuem o PET-CT estariam aptos a ofertá-los.

13. Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (23) e Cortellis™(24), a fim de se localizar demais dispositivos médicos usados para no diagnóstico por imagem em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células.

A busca foi realizada nos dias 12/05/2023 e 15/05/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

Descritores: "Small Cell Lung Carcinoma" OR "Small Cell Lung Cancer" OR "Oat Cell Lung Cancer" OR "Small Cell Cancer Of The Lung" OR "Carcinoma, Small Cell Lung" OR "Oat Cell Carcinoma of Lung" OR "Pulmonary Neoplasms" OR "Neoplasms, Lung" OR "Lung Neoplasm" OR "Neoplasm, Lung" OR "Neoplasms, Pulmonary" OR "Neoplasm, Pulmonary" OR "Pulmonary Neoplasm" OR "Lung Cancer" OR "Cancer, Lung" OR "Cancers, Lung" OR "Lung Cancers" OR "Pulmonary Cancer" OR "Cancer, Pulmonary" OR "Cancers, Pulmonary" OR "Pulmonary Cancers" OR "Cancer of the Lung" OR "Cancer of Lung".

Filtros utilizados:

a- Clinical Trials

l.Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*

II. Study Type: *Interventional (Clinical Trials), Observational;*

III. Study Phase: *Phase 3 e 4.*

2. Cortellis

I. Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;

II. Phase: Phase 3.

As pesquisas nas bases de dados não identificaram tecnologias novas para o diagnóstico de câncer de pulmão de pequenas células.

14. Recomendações de agências internacionais de ATS

Em pesquisa realizada em outubro de 2022 por PET-CT no contexto do câncer de pulmão foi identificada uma diretriz *do National Institute for Health and Care Excellence - NICE* (Inglaterra) (25) e um documento do *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health - CADTH* (Canadá) (26,27). Não foram encontradas avaliações de PET-CT em *Medical Services Advisory Committee - MSAC* (Austrália).

O NICE recomenda que(28):

“1.3.4 Certifique-se de que todas as pessoas com câncer de pulmão que possam receber tratamento com intenção curativa recebam tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) antes do tratamento. [2011]” (tradução nossa)

Sobre a avaliação do linfonodo intratorácico:

“1.3.18 Oferecer PET-CT como o primeiro teste preferencial após tomografia computadorizada com baixa probabilidade de malignidade nodal (linfonodos abaixo de 10 mm de eixo curto máximo na TC), para pessoas com câncer de pulmão que poderiam ter tratamento com intenção curativa. [2011, alterado em 2019].

1.3.19 Oferecer PET-CT (se ainda não feito), seguido de EBUS-TBNA e/ou EUS-FNA, para pessoas com suspeita de câncer de pulmão que apresentam linfonodos intratorácicos aumentados (linfonodos maiores ou iguais a 10 mm de eixo curto em CT) e que potencialmente poderiam ter tratamento com intenção curativa. [2019]

1.3.20 Avaliar linfonodos intratorácicos positivos para PET-CT ou aumentados usando uma abordagem sistemática (amostragem de qualquer linfonodo suspeito na TC, PET ou USS) com EBUS-TBNA e/ou EUS-FNA se o status nodal afetar o plano de tratamento. [2019]” (tradução nossa)

Sobre estadiamento adicional:

“1.3.22 Confirme a presença de metástases distantes isoladas/tumores sincrônicos por biópsia ou imagens adicionais (por exemplo, ressonância magnética ou PET-CT) em pessoas que estão sendo consideradas para tratamento com intenção curativa. [2011]” (tradução nossa)

CADTH recomenda PET-CT para câncer de pulmão(29,30) Entretanto, não foram identificados critérios adicionais de indicação.

15. Perspectiva do paciente

Sobre este tópico não foi aberta chamada pública por ser um procedimento de diagnóstico.

16. Considerações finais

Pelo contexto de teste de referência imperfeito, mix de testes de referência (TC, RM e CT) e elevada heterogeneidade do mix de testes e dos desfechos não foi possível realizar meta-análise de acurácia ou proporção. Assim, neste relatório, considerando as limitações metodológicas apontadas acima, apresentou-se a mudança de estágio nos pacientes com CPCP, por comparação, por ser uma medida importante que pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente.

Segundo os estudos, o PET-CT pode ter algum impacto no estadiamento de pacientes com CPCP, uma vez que esse método pode alterar o estágio de alguns pacientes, bem como o estágio binário do CPCP (de doença localizada para doença extensa), podendo levar a uma mudança na gestão terapêutica, impactando nos cuidados e na evolução desses pacientes. No entanto, a atual evidência, é muito incerta, uma vez que as evidências foram oriundas de pequenos estudos com consideráveis limitações metodológicas. Além disso, a aplicabilidade no SUS é incerta tendo em vista que os estudos avaliaram mix de testes, que apesar de ofertados no SUS, impediu uma avaliação de PET-CT contra cada um dos testes.

A análise de custo-efetividade demonstrou que a ampliação do uso da PET-CT para pacientes com CPCP parece resultar em benefício clínico incremental comparado à tomografia e/ou cintilografia, com maior efetividade e maior custo, sendo observado uma razão de custo efetividade incremental de R\$6.015 para a comparação de PET-CT e tomografia computadorizada, R\$9.107 quando PET-CT comprada à cintilografia óssea, e R\$6.053 para PET-CT *versus* tomografia + cintilografia. As análises de sensibilidade probabilística apresentaram pouca variação, sendo que apenas para a comparação de PET-CT e cintilografia, observou-se um leve potencial de menor efetividade e maior custo. A análise de impacto orçamentário da possível ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de CPCP demonstrou um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$31.371.476, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano. Ao

considerar um cenário com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano do PET-CT, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$15.685.738 em cinco anos da análise. Além disso, a análise sensibilidade determinística não demonstrou alterações críticas no custo acumulado em cinco anos, permanecendo em todas as alterações, demonstrando incremento de custo ao sistema.

Considerando aspectos relacionados à aceitabilidade, implementação e viabilidade da ampliação do uso da PET-CT, espera-se boa aceitabilidade entre os especialistas e como a PET-CT já é ofertada pelo SUS para outras indicações, a ampliação de uso para o estadiamento clínico de CPCP não ocasionaria nenhuma restrição quanto a sua implementação e viabilidade técnica e operacional, visto que os centros que já possuem o PET-CT estariam aptos a ofertá-los.

17. Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos, presentes na 119ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 1º de junho de 2023, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar **desfavorável** à ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas. O Comitê considerou que as evidências não são suficientes para a tomada de decisão e endereçaram a realização de subanálises para a população com CPCP potencialmente cirúrgica, com possibilidade de alteração da recomendação no retorno de consulta pública.

18. Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Vol. 68, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. p. 394–424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49.
3. de Oliveira Santos M, de Lima FC da S, Martins LFL, Oliveira JFP, de Almeida LM, de Camargo Cancela M. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia. 2023;69(1).
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer. 2010;127(12):2893–917.

5. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ambiente, trabalho e câncer; Aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios. 2021. p. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/f>.
6. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Annals of Global Health*. 2019;85(1):1–16.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS no 957, de 26 de setembro de 2014: aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão. . Brasil: Secretaria de Atenção à Saúde. 2014;
8. Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovanella L, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in staging patients with small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2020;6:336.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde. PET-CT no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas. 2014;
10. SIGTAP. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
11. Bioimagem Comércio de Equipamentos Médicos e Hospitalares Ltda. Instruções de Uso: Sistema de Tomógrafo de Emissão de Pósitrons (PET) e Tomógrafo Computadorizado (CT) - Modelo: NeuSight PET/CT 16. Versão de Revisão: 1.0. Referência do Manual No: NPD-PET-0053E. 2015;
12. Co SUIH. Manual do Operador do Sistema: Sistema de Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada. 2020;
13. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BL, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Annals of Oncology*. 2007;18(2):338–45.
14. Sohn BS, Lee DH, Kim EK, Yoon DH, Kim HO, Ryu JS, et al. The Role of Integrated 18F-FDG PET-CT as a Staging Tool for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Oncology Research and Treatment*. 2012;35(7–8):432–8.
15. Lee JW, Lee SM, Lee HS, Kim YH, Bae WK. Comparison of diagnostic ability between 99m Tc-MDP bone scan and 18 F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Annals of nuclear medicine*. 2012;26:627–33.
16. Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, Nidam M, Flex D, Allen AM, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *European Radiology*. 2016;26(9):3155–61.

17. Saima R, Humayun B, Khalid NI. Triage of Limited Versus Extensive Disease on (18)F-FDG PET/CT Scan in Small Cell lung Cancer. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2017;5(2):109–13.
18. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. 2021. p. <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
19. Feng SH, Yang ST. The new 8th tnm staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with ct image demonstrations. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2019;25(4):270–9.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em Saúde D de G e I de T e I em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia 1 ed, 1 reimpr – Brasília: Ministério da Saúde. 2012;
21. IBGE. IBGE | Projeção da população [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
22. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Pulmão: Sintomas. p. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer>.
23. Clinical Trials. Database [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/>
24. Clarivate analytics. Cortellis. 2023 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.cortellis.com>
25. Diagnosis and staging | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Diagnosis-and-staging>
26. Positron Emission Tomography in Canada 2015 | CADTH [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.cadth.ca/positron-emission-tomography-canada-2015>
27. Chao YS, Sinclair A, Morrison A, Hafizi D, Pyke L. The Canadian Medical Imaging Inventory 2019-2020 [Internet]. Ottawa; 2021 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0546-cmii3-final-report.pdf>
28. NICE. National institute for health and Care Excellence. Diagnosis and staging | Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Diagnosis-and-staging>
29. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Positron Emission Tomography in Canada 2015 [Internet]. Available from: <https://www.cadth.ca/positron-emission-tomography-canada-2015>

30. Chao YS, Sinclair A, Morrison A, Hafizi D PL. The Canadian Medical Imaging Inventory 2019-2020 [Internet]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0546-cmii3-final-report.pdf>

Versão preliminar

MATERIAL SUPLEMENTAR 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico-Científico

Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons para pacientes com câncer de pulmão de células pequenas

Versão Preliminar

Brasília - DF

2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 30

1. APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico (PTC) se refere à avaliação da proposta de ampliação de uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons para estadiamento tumoral em pacientes com câncer de pulmão células pequenas (CPCP) em comparação aos testes referências disponíveis (tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, com contraste, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro) no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta foi uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). O PTC foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesse nos envolvidos na elaboração do presente PTC.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Introdução: De acordo com as estimativas mais recentes do Inca para o triênio de 2023 a 2025 ocorrerão 704 mil casos novos de câncer, sendo o câncer de pulmão um dos mais frequentes, com 32 mil casos (4,6%). No universo do câncer de pulmão, cerca de 15% correspondem ao câncer de pulmão de células pequena (CPCP). Setenta por cento dos pacientes já têm doença avançada no momento do diagnóstico, devido ao rápido crescimento e à capacidade marcante de desenvolver metástases precoces dessa doença. Isso impacta em um prognóstico pior. Atualmente, na prática clínica, ainda é utilizada uma classificação antiga que distingue o CPCP em doença limitada (CPCP-DL) e doença extensa (CPCP-DE). Desta forma, uma vez obtida a confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, procede-se ao estadiamento clínico, que no Sistema Único de Saúde acontece por meio de tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, com contraste, cintilografia óssea com Tecnécio-99m e ressonância magnética do cérebro. O PET-CT, é um teste que pode ser usado como parte da investigação de estadiamento em pacientes com CPCP. Atualmente, o PET-CT é indicado para o estadiamento do câncer de pulmão de células não pequenas potencialmente ressecável. Entretanto, para a atualização da DDTs de Câncer de Pulmão, viu-se a necessidade de ampliação do uso deste procedimento para os pacientes com CPCP.

Pergunta: Em pacientes com CPCP qual a sensibilidade, especificidade e segurança da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) em comparação às alternativas disponíveis no SUS (tomografia computadorizada de tórax e abdome, com contraste, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro) para o estadiamento tumoral?

População-alvo: Pacientes com CPCP

Tecnologia: Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT)

Comparador: Tomografia computadorizada (TC), cintilografia óssea (CT) e ressonância magnética do cérebro (RM)

Processo de busca e análise de evidências científicas: Com base na pergunta PIROS estruturada acima, foi realizada uma busca em 28 de fevereiro de 2023. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline) e EMBASE. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais nas referências de artigos incluídos no PTC e de revisões sistemáticas de perguntas semelhantes à do presente PTC. Os dados dos estudos selecionados foram extraídos segundo as características dos estudos, dos participantes e resultados. Devido à ausência de um teste de imagem padrão para estadiamento entre os estudos, não foi possível analisar a sensibilidade e especificidade do PET-CT em relação aos comparadores de interesse deste PTC. Neste sentido, a fim de embasar a tomada de decisão, foram priorizados os desfechos: mudança de doença limitada (tumor que se enquadra em um campo de radioterapia) para doença extensa (neoplasia disseminada ou que excede a definição de doença limitada) e mudança de estágio quando o PET-CT foi introduzido para estadiar os pacientes com CPCP. Para

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 32

avaliar o risco de viés nos estudos de acurácia, utilizamos os critérios sugeridos pela ferramenta *A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2). Além disso, para avaliar a certeza geral da evidência foram consideradas as recomendações do The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma narrativa.

Síntese das evidências: Foram recuperadas 2352 publicações, das quais foram incluídos quatro estudos observacionais retrospectivos e um estudo prospectivo que avaliaram o PET-CT para estadiamento do CPCP. Pelo contexto de teste de referência imperfeito, mix de testes de referência (TC, RM e CT) e elevada heterogeneidade do mix de testes e dos desfechos não foi possível realizar meta-análise de acurácia ou proporção, bem como análise de acurácia. Assim, neste relatório, considerando as limitações metodológicas apontadas acima, apresentou-se a mudança de estágio nos pacientes com CPCP, por comparação, por ser uma medida importante que pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente. Nos cinco estudos avaliados a utilização de PET-CT (^{18}F -FDG PET/CT) em relação a TC, RM e CT permitiu a correta reclassificação de estágio dos pacientes em 10% a 47% dos casos. Observou-se na maioria dos casos o reestadiamento de doença localizada para doença extensiva pela identificação de metástases não detectadas pelos métodos avaliados como comparadores. O reestadiamento permitiu, como se relatou em alguns dos estudos, a modificação da conduta terapêutica.

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer Técnico-científico

Este parecer técnico-científico (PTC)¹ visa analisar as evidências científicas disponíveis sobre acurácia e segurança de PET-CT em comparação aos testes de referência atualmente disponíveis no SUS (tomografia computadorizada de tórax e abdome, com contraste, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro) para o estadiamento tumoral de pacientes com CPCP para sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A solicitação para a realização deste PTC surgiu durante o processo de revisão e atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão. No cuidado do câncer de pulmão, o PET-CT está disponível para estadiamento clínico em pacientes com câncer de pulmão células não pequenas potencialmente ressecável². Considerando que o estadiamento do PET-CT combina informações funcionais e anatômicas que permitem analisar diversos aspectos do câncer de pulmão, desde um estadiamento mais preciso da doença até a capacidade de prover dados úteis na caracterização de nódulos pulmonares indeterminados, em reunião de validação de pergunta ocorrida em 23 de novembro de 2021, viu-se a necessidade de ampliação do seu uso.

5. MÉTODO

5.1. Pergunta de pesquisa

O presente relatório de recomendação segue às recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde, que dispõem sobre as boas práticas para elaboração de PTC, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência.

Para avaliar o uso do PET-CT para a indicação proposta, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *“Em pacientes com câncer de pulmão células pequenas, qual a sensibilidade, especificidade e segurança da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) em comparação aos testes de referência atualmente disponíveis no SUS (tomografia computadorizada de abdome ou pelve e a cintilografia óssea) para o estadiamento tumoral?”*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PIRO no Quadro 1.

Quadro 8 Pergunta PIRO (paciente, teste índice, teste de referência e outcomes).

População	Pacientes com câncer de pulmão células pequenas
Teste Índice	PET-CT
Testes de referência	TC Cintilografia óssea Ressonância magnética do cérebro
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários (críticos):</u> Sensibilidade e especificidade <u>Secundários (importantes):</u> valor preditivo negativo, valor preditivo positivo, mudança de conduta clínica e mudança de estágio
Tipo de estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) da acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso-controle e estudo transversal

Legenda: PET-CT (Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons); TC (tomografia computadorizada)

5.2. Critérios de elegibilidade

População

Foram considerados como critérios de elegibilidade estudos com pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células pequenas com indicação de estadiamento.

Teste índice

O PET-CT foi o teste-índice em avaliação. O PET-CT é uma técnica de imagem que combina a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia computadorizada (CT). É realizado para avaliar a extensão da doença (estadiamento), verificar se o câncer se espalhou para outras partes do corpo e avaliar a eficácia do tratamento. Não foi

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 35

realizada restrição ou apresentação de subgrupos com relação ao material utilizado como contraste para a realização do procedimento.

Teste referência

Destaca-se que para algumas condições, como no caso do estadiamento para CPCP, o teste padrão ouro não está disponível e assim, nestas condições, é utilizado o melhor método praticável disponível ³. Também, segundo a colaboração Cochrane quando não existe um padrão de referência perfeito para testes de acurácia diagnóstica, os testes índices são frequentemente avaliados em comparação com um padrão de referência, denominado pela colaboração como padrão de referência imperfeito ⁴.

Neste sentido, a tomografia computadorizada de tórax e abdome superior, com contraste, a cintilografia óssea com tecnécio-99m e a ressonância do cérebro são testes disponíveis hoje no SUS para pacientes com CPCP e são indicados para estadiamento nas DDT vigente, em pacientes com CPCP e foram utilizados como comparadores ao teste índice de interesse deste relatório.

Desfechos

Em reunião de escopo, foram considerados como:

Desfechos primários (críticos):

- 1) Sensibilidade: Definida com a proporção de verdadeiros positivos em relação ao número total de indivíduos com a condição que está sendo testada. Em outras palavras, a sensibilidade mede a capacidade do teste em identificar corretamente indivíduos que possuem a condição que está sendo testada. Quanto maior a sensibilidade, menor a probabilidade de que um indivíduo com a condição seja erroneamente classificado como não tendo a condição.
- 2) Especificidade: Definida como a proporção de verdadeiros negativos em relação ao número total de indivíduos sem a condição que está sendo testada. A especificidade mede a capacidade do teste em identificar corretamente indivíduos que não possuem a condição que está sendo testada. Quanto maior a especificidade, menor a probabilidade de que um indivíduo sem a condição seja erroneamente classificado como tendo a condição.

Desfechos secundários (importantes)

- 3) Valor preditivo negativo: Definido como a proporção de verdadeiros negativos em relação a todas as previsões negativas. Ele mede a proporção de casos negativos que foram corretamente identificados pelo modelo
- 4) Valor preditivo positivo; Definido como a proporção de verdadeiros positivos em relação a todas as previsões positivas. Em outras palavras, ele mede a proporção de casos positivos que foram corretamente identificados pelo modelo.
- 5) Mudança de conduta clínica: Definida como alteração na maneira como um profissional de saúde aborda o tratamento de um paciente com base nos resultados do estudo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 36

No entanto, considerando as questões sobre a inexistência de um padrão único para estadiar pacientes com CPCP e, portanto, a utilização de testes de referências imperfeitos, e considerando que segundo a colaboração Cochrane os testes de estadiamento muitas vezes classificam os pacientes em mais de duas categorias, o que torna a aplicação de medidas de acurácia, como sensibilidade e especificidade, difícil, este grupo elaborador optou por apresentar o desfecho mudança de estágio. Este desfecho foi definido como qualquer alteração na classificação TNM do estágio do câncer após a avaliação por PET-CT ⁴.

O grupo elaborador considerou a mudança de estágio (classificação TNM)¹³, por ser uma medida importante que pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente. Além disso, a mudança de estágio pode ajudar a monitorar a resposta do paciente ao tratamento. Por fim, ela também pode ajudar a informar as decisões de acompanhamento do paciente e o planejamento do cuidado a longo prazo. Assim, foram apresentados os resultados do PET-CT utilizado para estadiar o CPCP destacando:

Mudança de estágio: definida como a porcentagem (%) de pacientes que apresentou qualquer mudança de estágio, segundo a classificação TNM; e

Mudança da doença limitada (definida como aquela em que o tumor está confinado ao pulmão onde se originou ou se espalhou para linfonodos regionais que podem ser incluídos em um campo de radioterapia único) para doença extensa (definida como aquela em que o câncer se espalhou para outras partes do pulmão ou para outras partes do corpo, como o fígado, ossos ou cérebro. Também é considerada doença extensa quando o câncer se espalhou para linfonodos fora da região torácica).

Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos, caso-controle e estudo transversal. As revisões sistemáticas poderiam ser utilizadas como fonte de dados para acesso aos estudos originais incluídos nestas.

5.3. Fonte de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta PIROS estruturada acima, foi realizada uma busca em 28 de fevereiro de 2023. As seguintes plataformas de busca foram utilizadas: PUBMED (via Medline) e EMBASE. Não houve restrições com relação à data de publicação. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população e intervenção, estruturadas segundo os tesouros das respectivas bases de dados, quando disponíveis conforme demonstra o Quadro 2.

Na busca pela melhor evidência disponível, os autores deste PTC estabeleceram previamente que para os estudos selecionados após a leitura na íntegra haveria checagem das referências destes para a inclusão de forma manual.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 37

Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Fonte de dados	Estratégia de busca	N. Total
PubMed	#1 ("Small Cell Lung Carcinoma"[Mesh]) OR (SCLC [Title/Abstract]) OR ("Small-Cell"[Title/Abstract]) OR ("small cell"[Title/Abstract]) AND (lung*[Title/Abstract] OR pulmonary[Title/Abstract]) AND ((carcinoma[Title/Abstract]) OR (neoplasms[Title/Abstract]))	23.388
	#2 ("positron emission tomography computed tomography"[MeSH Terms]) OR "positron emission tomography computed tomography"[Title/Abstract] OR ("pet"[Title/Abstract] AND "ct"[Title/Abstract]) OR ("pet-ct"[Title/Abstract]) OR (pet/ct[Title/Abstract]) OR (pet[Title/Abstract] AND scan[Title/Abstract])	56.987
	#1 AND #2	583
Embase	#1 'small cell lung cancer'/exp OR 'small cell lung cancer' OR sclc:ti,ab OR (('small-cell':ti,ab OR 'small cell':ti,ab) AND (lung*:ti,ab OR pulmonary:ti,ab) AND (carcinoma:ti,ab OR neoplasms:ti,ab))	23.689
	#2 'positron emission tomography'/exp OR 'positron emission tomography computed tomography':ti,ab OR ('pet':ti,ab AND 'ct':ti,ab) OR ('pet-ct':ti,ab) OR ('pet/ct':ti,ab) OR (pet:ti,ab AND scan:ti,ab))	29.838
	#1 AND #2	1.769

5.4. Seleção de estudos

As etapas de busca, seleção dos estudos e extração de dados foram realizadas por um pesquisador. Em caso de dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado. Após a seleção dos estudos nas bases de dados, as referências dos estudos selecionados foram checadas para potenciais estudos não captados pelos termos de busca utilizados ou pelas bases consultadas.

Os artigos acessados na busca foram incluídos no web app Rayyan ⁵, onde foi realizada a avaliação de duplicatas entre as bases de dados acessadas e todo processo de triagem (leitura de títulos e resumos) seguindo os critérios de elegibilidade acima propostos.

5.5. Avaliação do risco de viés e avaliação da qualidade da evidência

A avaliação do risco de viés foi feita por meio da ferramenta QUADAS-2 ⁶. O QUADAS-2 é a ferramenta recomendada para avaliar risco de viés em estudos primários de acurácia diagnóstica. O QUADAS-2, consiste em quatro domínios principais: seleção de paciente, teste de índice, padrão de referência e fluxo e tempo.

A avaliação da qualidade da evidência por desfecho foi realizada utilizando-se o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁷, considerando *Summary of Findings* narrativa.

5.6. Extração de dados

A extração de dados foi realizada por único avaliador e revisada por um segundo, usando planilha do software Microsoft Office Excel®. Foram extraídas as características dos estudos e dos testes utilizados (ano da publicação, tipo de estudo, financiamento, detalhes dos testes utilizados para estadiamento); características da população avaliada (tamanho amostral, sexo, idade média) e resultados reportados.

Na impossibilidade de realização de meta-análises devido à elevada heterogeneidade ou ausência de dados, uma síntese descritiva dos resultados encontrados foi realizada com a apresentação de tabelas incluindo os resultados reportados em cada estudo.

6. Resultados

6.1. Estudos selecionados

Foram identificados 2352 registros depois de remoção de duplicidades. Após triagem e elegibilidade, 5 estudos foram incluídos neste parecer. O fluxograma do processo de seleção dos artigos e estudos pode ser visto na Figura 1.

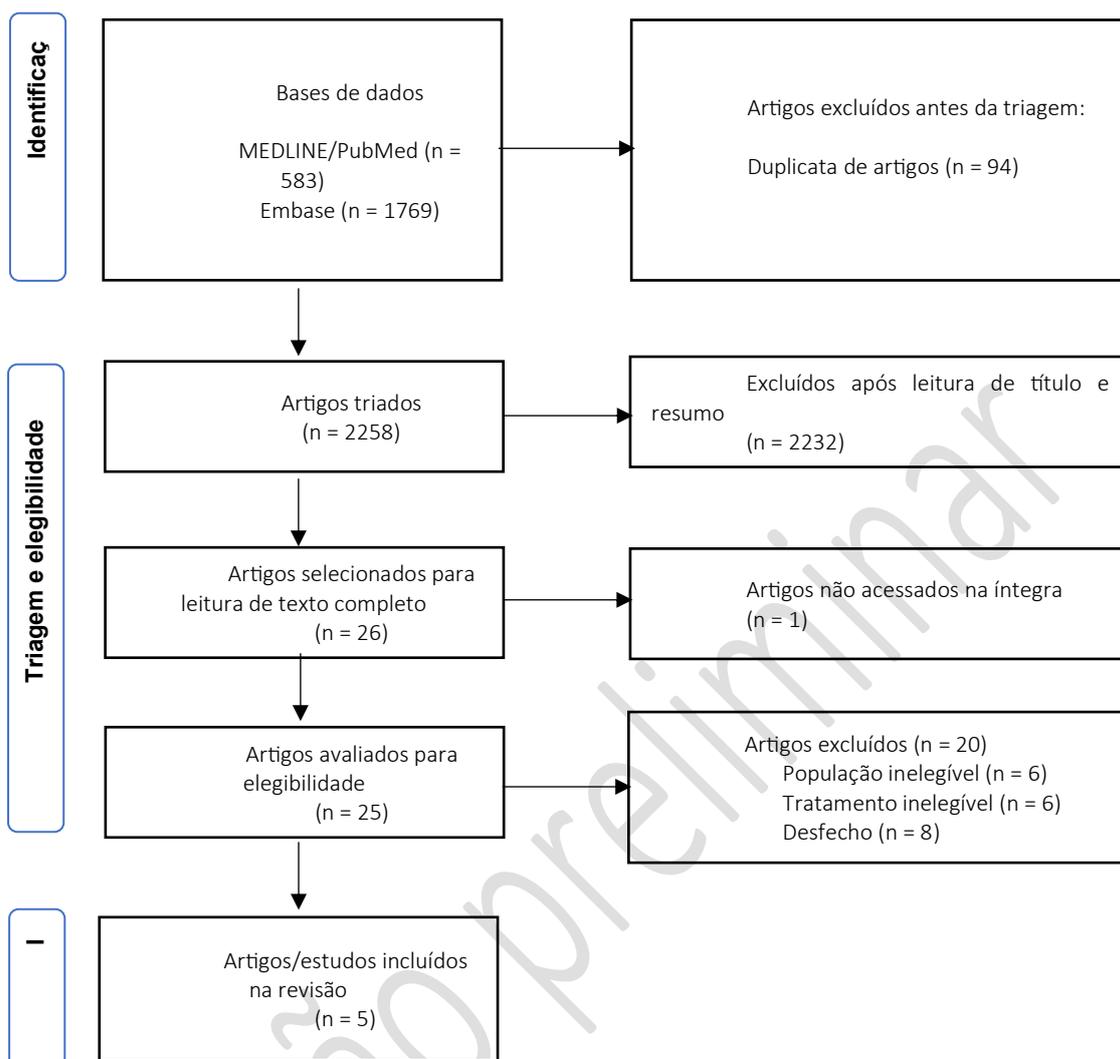


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos

Fonte: Adaptado do The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

6.2. Descrição dos estudos e participantes

Os 5 artigos incluídos foram publicados entre 2007 e 2017, totalizando 280 participantes com predominância do sexo masculino. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 3 e na Tabela 1 são apresentadas as características dos participantes incluídos. Nenhum estudo reportou financiamento ou conflito de interesse.

Quadro 10. Característica dos estudos.

Estudo (desenho de estudo e país)	Participantes (tamanho amostral)	Crítérios de elegibilidade	Teste índice vs. teste de imagem convencional	Características dos testes
Fisher, 2007 ⁸ Estudo prospectivo	Pacientes diagnosticados com CPCP, sendo 8 pacientes com doença limitada, 20 com doença extensa e 6 classificados como NA no baseline (n=34)	Inclusão: Pacientes com CPCP comprovado histologicamente ou citologicamente. Exclusão: Pacientes com diabetes tipo 1, doença maligna anterior ou presente, além do CPCP, claustrofobia, gravidez e com idade inferior a 18 anos.	18F-FDG PET/CT vs. CT óssea ou TC (ou teste imunohistoquímico)	18F-FDG PET/CT: foram realizados com um scanner PET/CT nos pacientes da cabeça até a coxa superior (Gemini, Philips, EUA) e aplicado um protocolo de TC padronizado com contraste, seguido por uma varredura de PET. Todos os pacientes foram instruídos a jejuar pelo menos 6 horas antes da injeção de 18F-FDG (injetada 1 h antes da imagem). Todas as imagens do 18F-FDG PET/CT foram reconstruídas em transaxial, coronais e sagitais imagens. Teste de imagem convencional: CT: a varredura de corpo inteiro realizada de 2 a 4 horas após injeção de 500-700 MBq de 99mTc-Oxydronato (TechneScan HDP; Mallinckrodt, Hazelwood, MO, EUA). A CT durou cerca de 30 min e se indicado, uma TC por emissão de fóton único foi realizada.
Sohn, 2012 ⁹ Retrospectivo	Pacientes diagnosticados com CPCP com diagnóstico de doença limitada avaliada com CT no baseline. (n=73)	Os critérios de elegibilidade para este estudo foram os seguintes: i) ter realizado uma PET-CT antes do tratamento como procedimento de avaliação inicial; ii) ter realizado procedimentos de estadiamento convencional e iii) ter recebido terapia de quimiorradioterapia ou quimioterapia apropriada de acordo com o estado da doença.	18F-FDG PET/CT vs. Radiografia de tórax, TC de tórax e abdômen superior, CT óssea e TC ou RM do cérebro (ou aspiração da medula óssea e biópsia)	18F-FDG PET/CT: foram realizados com um scanner PET/CT nos pacientes da cabeça até a coxa superior (Biograph Sensation 16, Siemens-CTI, Knoxville, TN, EUA). Todos os pacientes foram instruídos a jejuar pelo menos 6 horas antes da injeção de 18F-FDG (injetada 1 h antes da imagem). As imagens de CT (100 mA, 120 kV) foram obtidas para correção de atenuação, seguidas de uma varredura de emissão. O tempo de varredura de emissão por posição do leito foi de 2 min. Teste de imagem convencional: Não foram relatados detalhes no estudo

<p>Lee, 2012¹⁰ Retrospectivo</p>	<p>Pacientes com CPCP com diagnóstico de doença limitada ou doença extensa no baseline (n=95)</p>	<p>Inclusão: pacientes consecutivos com CPCP que foram submetidos tanto para CT (MDP-Tecnécio 99m) e 18F-FDG PET/CT para avaliação inicial de estadiamento.</p> <p>Exclusão: Os pacientes que haviam passado por qualquer intervenção terapêutica antes ou entre a cintilografia óssea com 99mTc-MDP e a PET/CT com 18F-FDG.</p>	<p>18F-FDG PET/CT vs. CT óssea (MDP-Tecnécio 99m)</p>	<p>18F-FDG PET/CT: todos os exames de PET/CT com 18F-FDG foram realizados com um PET/CT scanner dedicado (Gemini, Philips, EUA). Todos os pacientes foram instruídos a jejuar pelo menos 6 horas antes da injeção de 18F-FDG (administrada 1 hora antes da imagem). Primeiro, uma tomografia computadorizada (TC) foi realizada para correção de atenuação. Após a TC, uma varredura de emissão foi realizada da base do crânio à coxa proximal em 1 posição para 2,5 minutos. Todas as imagens de PET/CT com 18F-FDG foram reconstruídas em imagens transaxiais, coronais e sagitais.</p> <p>Teste de imagem convencional:</p> <p>CT: todas as lesões ósseas que mostraram aumento focal da captação de MDP-Tecnécio 99m foram avaliadas visualmente utilizando a intensidade, localização e padrão de captação de acordo com uma escala categórica de 4 pontos (1, definitivamente benigno; 2, provavelmente benigno; 3, provavelmente metastático; 4, definitivamente metastático). Todas as lesões ósseas com pontuação 3 ou 4 foram classificadas como lesões ósseas positivas, e todas as lesões com pontuação 1 ou 2 foram classificadas como negativas.</p>
<p>Zer, 2015¹¹ Retrospectivo</p>	<p>Pacientes com CPCP (n=55)</p>	<p>Inclusão: pacientes consecutivos com CPCP comprovado por biópsia (ou seja, biópsias broncoscópicas ou transtorácicas), PET/CT com 18F-FDG realizado na instituição que a pesquisa foi realizada entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012, tomografia computadorizada/diagnóstico por imagem de ressonância magnética de crânio e uma CT óssea realizada até 4 semanas antes ou depois do 18F-FDG PET/CT e dados clínicos disponíveis nos registros médicos eletrônicos.</p>	<p>18F-FDG PET/CT vs. TC de tórax, abdome e pelve ou RM com contraste de cérebro, CT óssea (ou biópsia da medula óssea)</p>	<p>18F-FDG PET/CT: foi realizado utilizando um scanner PET/CT integrado (DiscoverySTE, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). A dose intravenosa de 18F-FDG variou de acordo com o peso do paciente, e 800-1000 mL de material de contraste iodado diluído foi administrado oralmente para opacificação intestinal. A TC de tórax foi realizada com os pacientes instruídos a segurar a respiração com uma voltagem do tubo de 120 kVp, A TC com contraste foi realizada da base do crânio até a metade da coxa. As imagens de emissão PET foram</p>

		Exclusão: Os pacientes que não realizaram o 18F-FDG PET/CT na instituição que realizou o estudo e para os quais dados clínicos não estavam disponíveis.		obtidas usando um protocolo baseado no peso, com 2 minutos de tempo de aquisição por posição da cama. Teste de imagem convencional: Não foram relatados detalhes no estudo
Saima, 2017 ¹² Retrospectivo	Pacientes com CPCP diagnosticados com doença extensa e doença limitada (n=23)	Critérios de elegibilidade: Pacientes encaminhados para avaliação inicial de estadiamento basal com PET/CT com 18F-FDG entre outubro de 2009 e dezembro de 2015.	18F-FDG PET/CT vs. TC com contraste	18F-FDG PET/CT: todos os pacientes foram 60 minutos após receberem uma injeção intravenosa de 18F-FDG. Jejum de pelo menos 4 horas antes da injeção foi assegurado em todos os pacientes. A aquisição de imagem foi realizada por um scanner PET/CT dedicado (Phillips Gemini TOF) com 8-9 posições de cama (3 minutos para cada posição). Teste de imagem convencional: CT: foi adquirida durante 1 minuto com uma voltagem de 70-140 kVp e uma corrente de tubo de 80 mA. Tanto as imagens corrigidas quanto as não corrigidas do PET foram avaliadas na avaliação visual e na estimativa do valor de captação padronizado (SUV) da atividade metabólica.

Legenda: **N** (número); **18F-FDG** (glicose marcada com flúor-18); **PET-CT** (Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons); **TC** (tomografia computadorizada); **CT** (cintilografia óssea); **RM** (ressonância magnética); **NR** (Não relatado); **MDP** (metilenodifosfonato)

Versão

Tabela 5 Características dos participantes incluídos nos estudos.

Estudo	Número de participantes (n. homens)	Idade média em anos (±DP ou amplitude)	Performance de status (ECOG)**
Fisher, 2007 ⁸	34 (13)	63 (47-77)	0 (n=9) 1 (n=15) 2 (n=2) 3 (n=3) NA *(n=5)
Sohn, 2012 ⁹	73 (60)	62 (27-83)	0-1 (n= 51) ≥ 2 (n= 22)
Lee, 2012 ¹⁰	95 (71)	68 (±9)	NR
Zer, 2016 ¹¹	55 (NR)	NR	NR
Saima, 2017 ¹²	23 (19)	58 (±9)	NR

Legenda: **DP** (desvio-padrão); **N** (número); **NA** (Não avaliado); **ECOG** (*Eastern Cooperative Oncology Group*), em que 0 significa que o paciente está completamente ativo e capaz de realizar

6.3. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A ferramenta QUADAS-2 classifica o risco de viés como "baixo", "alto" ou "incerto". Quando todas as questões relacionadas a um domínio são respondidas afirmativamente, o risco de viés é considerado baixo. No entanto, se alguma pergunta é respondida negativamente, há potencial para viés. De maneira geral, em relação ao risco de viés, os estudos avaliados apresentaram alto potencial para viés. Os riscos de viés mais comumente observados foram devido à falta de cegamento na interpretação do teste índice (PET-CT) e dos comparadores (testes convencionais de imagem); aos pacientes não terem recebido o mesmo teste de imagem convencional para estadiamento do CPCP e por nem todos os pacientes recrutados terem sido incluídos na análise em três dos cinco estudos avaliados. Quanto à aplicabilidade todos os estudos foram classificados como de preocupações incertas para o padrão de referência, uma vez que nenhum estudo delimitou um teste (p.ex. TC ou CT), mas sim mix de testes que compôs a estratégia de estadiamento (Quadro 4).

Quadro 11. Sumário da avaliação do risco por meio da ferramenta QUADAS-2.

Estudo	Risco de viés				Preocupações com relação à aplicabilidade		
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Fisher, 2007 ⁶	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Incerto
Sohn, 2012 ⁷	Baixo	Alto	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Incerto
Lee, 2012 ⁸	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Zer, 2016 ¹⁰	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Incerto
Saima, 2017 ¹¹	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto

6.4. Síntese dos resultados

Resultados de mudança de estágio de doença limitada para doença extensa são representados na Tabela 2.

Tabela 6. Descrição da mudança de estadio e mudança de doença limitada para doença extensa.

Estudo	Comparação	Mudança de estágio			Mudança DL para DE N. pacientes com mudança**
		N. pacientes	N. pacientes com mudança	N. pacientes com DL*	
Fischer, 2007 (Estudo 1)	18F-FDG PET-CT vs. CT óssea ou TC	9	5	4	3
Sohn, 2012 (Estudo 2)	18F-FDG PET-CT vs. Radiografia de tórax, TC de tórax e abdômen superior, CT óssea e TC ou RM do cérebro	3	6	1	13
Lee, 2012 (Estudo 3)	18F-FDG PET-CT vs. CT óssea (MDP-Tecnécio 99m)	0	9	R	NR
Zer, 2016 (Estudo 4)	18F-FDG PET-CT vs. TC de tórax, abdome e pelve ou RM com contraste de cérebro, CT óssea	R	R	5	6
Saima, 2017 (Estudo 5)	18F-FDG PET-CT vs. TC com contraste	3	1	1	2

Legenda: **N** (número) **18F-FDG** (glicose marcada com flúor-18); **PET-CT** (Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons); **TC** (tomografia computadorizada); **CT** (cintilografia); **RM** (ressonância magnética); **MDP** (metilendifosfonato); **DL** (doença localizada); **DE** (doença extensa); * Pacientes estadiados na linha de base como DL pelos exames convencionais de imagem. ** Pacientes que alteraram de DL para DE após o uso do PET-CT.

Estudo 1 - PET/CT vs. CINTILOGRAFIA ÓSSEA (CT) OU TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA⁸

Para esta comparação avaliou-se um estudo observacional prospectivo com 34 adultos de ambos os sexos, dos quais 8 foram diagnosticados na linha de base com doença limitada (DL), 20 com doença extensa (DE) e 6 sem classificação. A utilização do PET/CT em 29 dos 34 participantes permitiu a identificação de estágio diferente em comparação com os resultados dos outros exames de imagens em 5 dos 29 participantes (17%; muito baixa certeza da evidência). Desses cinco para os quais houve discrepância de resultados entre os procedimentos comparados, três (10%) foram reestadiados de forma correta (DL para DE) pela utilização de PET/CT no estadiamento final, um foi

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 45

reestadiado de forma incorreta (DE para DL) e um obteve resultado inconclusivo (muito baixa certeza da evidência). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 2 - PET/CT vs. RADIOGRAFIA DE TÓRAX, TC DE TÓRAX E ABDÔMEN SUPERIOR, CT ÓSSEA E TC OU RM DO CÉREBRO⁹

Para esta comparação incluiu-se um estudo observacional retrospectivo com 73 adultos de ambos os sexos e inicialmente estadiados em doença localizada por TC. Desses 73, 61 foram estadiados (TNM) em doença localizada pelos comparadores (RT, TC ou RM). A utilização de PET/CT permitiu a identificação de lesões em sítios distantes não detectadas anteriormente em 15 dos 61 pacientes (muito baixa certeza da evidência). No final, 13 (21,3%) dos 61 pacientes com DL foram reestadiados para DE após a incorporação do PET-CT (muito baixa certeza das evidências). Não foram reportadas medidas de variabilidade. O plano de tratamento foi modificado em 13 pacientes devido ao reestadiamento após o PET/CT.

Estudo 3 - PET/CT vs. CINTILOGRAFIA ÓSSEA (MDP-Tecnécio 99m)¹⁰

Avaliou-se para esta comparação um estudo observacional retrospectivo com 95 adultos de ambos os sexos para os quais realizou-se estadiamento da doença por meio de cintilografia óssea (MDP-Tecnécio 99m) e ¹⁸F-FDG PET/CT. Inicialmente, 65 participantes foram diagnosticados com doença extensiva e 30 com doença localizada. Trinta desses pacientes foram diagnosticados com metástases ósseas por diferentes técnicas diagnósticas (biópsia, TC ou RM). A utilização de ¹⁸F-FDG PET/CT permitiu a identificação de metástases ósseas nesses 30 participantes. A utilização da ^{99m}Tc MDP permitiu a identificação das metástases em 11 pacientes. Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 4 - PET/CT vs. TOMOGRAFIA DE TÓRAX, ABDOME E PELVE OU RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM CONTRASTE DE CÉREBRO, CINTILOGRAFIA ÓSSEA¹¹

Trata-se de estudo observacional retrospectivo com 55 adultos de ambos os sexos. Os participantes passaram por estadiamento por ¹⁸F-FDG PET/CT e por TC/RM da cabeça, cintilografia óssea e CT do tórax, abdômen e pelve. Em comparação com a TC e TC/RM, os resultados do ¹⁸F-FDG PET/CT permitiram que se modificasse o estadiamento em 6 dos 55 pacientes (10,9%; muito baixa certeza da evidência), de DL para DE. Não foram reportadas medidas de variabilidade.

Estudo 5 - PET/CT vs. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC)¹²

Para esta comparação foi avaliado um estudo observacional retrospectivo com 23 adultos de ambos os sexos. Os participantes foram avaliados para estadiamento (TNM)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 46

por TC de tórax e abdômen e por ^{18}F -FDG PET/CT. Pelo exame de ^{18}F -FDG PET/CT classificaram-se os participantes em TNM classe I (n=2); classe II (n=6) e classe III (n=15). Dos 23 casos, 21 foram classificados com doença extensiva e 2 com doença limitada pelo ^{18}F -FDG PET/CT. Em relação à TC de tórax e abdômen a utilização de ^{18}F -FDG PET/CT permitiu o reestadiamento em 11 participantes (47%) com metástases ósseas e viscerais. Desses 11 casos, 5 (45%) foram reestadiados de doença limitada para doença extensiva, com modificação do planejamento terapêutico (muito baixa certeza da evidência). Não foram reportadas medidas de variabilidade.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi utilizada a ferramenta GRADE.

Os desfechos avaliados foram classificados como muito baixa certeza da evidência, devido a graves limitações metodológicas, como a falta de cegamento, a não utilização do mesmo teste convencional de imagem, a exclusão de alguns participantes da análise e considerável imprecisão, devido ao pequeno tamanho amostral (Quadro 5).

Como já mencionado, em um contexto em que o padrão de referência é imperfeito e, portanto, medidas de acurácia não são plausíveis, foi avaliado o desfecho mudança de estágio, de forma que o GRADE acurácia não foi adotado.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência pela metodologia GRADE – PET-CT vs. testes convencionais de imagem.

Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delimitação do estudo	Fatores que podem rebaixar a evidência					Sumário dos resultados	Certeza da evidência
		Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Outras considerações		
Desfecho: Mudança de estágio								
4 (225)	estudos observacionais retrospectivo e prospectivo	Muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Entre os 4 estudos, a mudança de estágio variou de 17% a 63%. Portanto, em 37% a 83% dos casos, houve concordância entre PET-CT e os testes convencionais de imagem.	⊕○○○ Muito baixa
Desfecho: Mudança de DL para DE								
4 (185)	estudos observacionais retrospectivo e prospectivo	Muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Entre os 4 estudos avaliados, a mudança de DL para DE variou de 11% a 33%. Portanto, de 66% a 89% dos casos PET-CT e testes convencionais de imagem concordaram.	⊕○○○ Muito baixa

DL: doença localizada; DE: doença extensa.

a. dois níveis foram diminuídos devido às limitações metodológicas, como a falta de cegamento, a não utilização do mesmo teste convencional de imagem e a exclusão de alguns participantes da análise.

b. um nível foi diminuído devido ao tamanho amostral pequeno

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo contexto de teste de referência imperfeito, mix de testes de referência (TC, RM e CT) e elevada heterogeneidade do mix de testes e dos desfechos não foi possível realizar meta-análise de acurácia ou proporção. Assim, neste relatório, considerando as limitações metodológicas apontadas acima, apresentou-se a mudança de estágio nos pacientes com CPCP, por comparação, por ser uma medida importante que pode afetar o gerenciamento terapêutico e o prognóstico do paciente.

Segundo os estudos, o PET-CT pode ter algum impacto no estadiamento de pacientes com CPCP, uma vez que esse método pode alterar o estágio de alguns pacientes, bem como o estágio binário do CPCP (de doença localizada para doença extensa), podendo levar a uma mudança na gestão terapêutica, impactando nos cuidados e na evolução desses pacientes. No entanto, a atual evidência, é incerta, uma vez que as

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 48

evidências foram oriundas de pequenos estudos com consideráveis limitações metodológicas. Além disso, a aplicabilidade no SUS é incerta tendo em vista que os estudos avaliaram mix de testes, que apesar de ofertados no SUS, impediu uma avaliação de PET-CT contra cada um dos testes.

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de G e I de T e I em S. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secr Ciência, Tecnol Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Dep Gestão e Inc Tecnol e Inovação em Saúde – Brasília Ministério da Saúde. 2021;122.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em SD de G e I de T e I em S. PET-CT no Estadiamento do Câncer Pulmonar de Células Não Pequenas. 2014;
3. Walsh T. Fuzzy gold standards: Approaches to handling an imperfect reference standard. *J Dent.* 2018 Jul;74 Suppl 1:S47–9.
4. Deeks J, Bossuyt P, Leeflang M, Takwoingi Y FE. Cochrane Screening and Diagnostic Test Methods Group. *Cochrane Handb Syst Rev Diagnostic Test Accuracy -Version 20.* 2022;
5. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2020 Jul 23];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919275/>
6. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):529.
7. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. 2021. p. <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
8. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BL, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338–45.
9. Sohn BS, Lee DH, Kim EK, Yoon DH, Kim HO, Ryu J-S, et al. The Role of Integrated 18F-FDG PET-CT as a Staging Tool for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2012;35(7–8):432–8. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000341073>
10. Lee JW, Lee SM, Lee HS, Kim YH, Bae WK. Comparison of diagnostic ability between 99m Tc-MDP bone scan and 18 F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med.* 2012;26:627–33.
11. Zer A, Domachevsky L, Rapson Y, Nidam M, Flex D, Allen AM, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT on Staging and Prognosis in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Eur Radiol* [Internet]. 2016;26(9):3155–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4132-2>
12. Saima R, Humayun B, Khalid NI. Triage of Limited Versus Extensive Disease on (18)F-FDG PET/CT Scan in Small Cell lung Cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2017;5(2):109–13.
13. Feng SH, Yang ST. The new 8th tnm staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with ct image demonstrations. *Diagnostic Interv Radiol.* 2019;25(4):270–9.

Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autor	Título	Motivo exclusão
Manoharan, 2019	(18)F-Fludeoxyglucose PET/CT in SCLC: analysis of the CONVERT randomized controlled trial.	Desfecho
Niho, 2007	Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer.	Estudo não separa os resultados para os pacientes que foram submetidos ao PET-CT.
Kishida, 2018	Performance Comparison Between (18)F-FDG PET/CT Plus Brain MRI and Conventional Staging Plus Brain MRI in Staging of Small Cell Lung Carcinoma.	Estudo não separa os resultados para os pacientes que foram submetidos ao PET-CT.
Chang, 2019	Prognostic significance of metabolic parameters measured by (18)F-FDG PET/CT in limited-stage small-cell lung carcinoma.	Desfecho
Choi, 2020	Prognostic value of (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer.	Desfecho
Goksel, 2021	Distant Metastasis Patterns of Lung Cancer on Positron Emission Tomography/Computed Tomography Association with Age and Histological Subtype.	População
Huellner, 2014	Multiparametric PET/CT-perfusion does not add significant additional information for initial staging in lung cancer compared with standard PET/CT	População
Çimen, 2022	What is the effect of tumor diameter, lymph node metastases, and SUVmax value on prognosis in limited-stage small cell lung cancer?	Desfecho
Ohno, 2022	Small Cell Lung Cancer Staging: Prospective Comparison of Conventional Staging Tests, FDG PET/CT, Whole-Body MRI, and Coregistered FDG PET/MRI.	Não conseguido na íntegra
Kim, 2014	Metabolic burden measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/Computed tomography is a prognostic factor in patients with small cell lung cancer	Desfechos
Lin, 2020	Combining 18F-FDG PET/CT and Serum Lactate Dehydrogenase for Prognostic Evaluation of Small Cell Lung Cancer	Intervenção
Palumbo, 2020	Value of Shape and Texture Features from 18F-FDG PET/CT to Discriminate between Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodules: An Experimental Evaluation	População
Park, 2014	Prognostic value of volumetric metabolic parameters measured by [18F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer	Desfechos
Quaia, 2008	Integrated fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/CT compared to standard contrast-enhanced CT for	Desfecho

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 50

	characterization and staging of pulmonary tumors eligible for surgical resection.	
Quartuccio, 2019	Prognostic and diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT in restaging patients with small cell lung carcinoma: an Italian multicenter study.	Desfecho
Rao, 2016	¹⁸ F-labeled NaF PET-CT in detection of bone metastases in patients with preoperative lung cancer	População
Ozdemir, 2020	Metabolic activity of primary tumour on PET/CT has a relationship with survival in stages I-III small-cell lung carcinoma.	Desfecho
Bradley, 2004	Positron Emission Tomography in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Study	Intervenção
Brink, 2004	Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer	Intervenção
Chin, 2002	Whole body FDG-PET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study	Intervenção

Versão preliminar

MATERIAL SUPLEMENTAR 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons para pacientes com câncer de pulmão de células pequenas

Brasília - DF

2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 52

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica da ampliação do uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) para o estadiamento tumoral de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP), no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS). Este estudo econômico foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) relativa à utilização de PET-CT comparada a outros exames de imagem (TC e/ou CT), para o estadiamento de pacientes com CACP. Para a análise foi elaborado um modelo econômico, compreendendo uma análise de custo-efetividade em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (1). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (2) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 5.

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão de células pequenas
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
Comparador	Tomografia Cintilografia Tomografia + cintilografia
Horizonte temporal	Período de realização do exame
Medidas de efetividade	Resultados verdadeiros para detecção de metástase
Estimativa de custos	Custos dos exames de imagem
Moeda	Reais (R\$)
Taxa de desconto	Não utilizada
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística – 1000 Simulações de Monte Carlo de segunda ordem

Fonte: elaboração própria.

4. MÉTODOS

4.1 Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não foi apresentado em um protocolo disponibilizado a priori.

4.2 População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foram pacientes adultos (≥ 18 anos), diagnosticado com câncer de pulmão de células pequenas (a idade média nos estudos recuperados na síntese de evidências variou de 58 a 68 anos, sendo que para os estudos utilizados para esta AE 18% dos pacientes eram do sexo feminino e 82% do sexo masculino). Além disso, as DDT do Câncer do Pulmão relatam que 15% dos casos de câncer de pulmão possuem histologia de pequenas células (3). Mais recentemente, as Diretrizes da ESMO, também trazem estimativas variando entre 10% e 20% (4).

4.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4 Alternativas

O teste índice desta AE foi o PET-CT, sendo avaliado a ampliação de seu uso para estadiamento do CPCP, comparado à tomografia e/ou cintilografia.

Desta forma, para esta análise de custo-efetividade a seguintes comparações foram realizadas:

- PET-CT *versus* tomografia computadorizada;
- PET-CT *versus* cintilografia óssea; e
- PET-CT *versus* tomografia computadorizada + cintilografia óssea.

É importante considerar que os estudos avaliados não utilizaram de forma homogênea padrões de referência para o estadiamento de câncer de pulmão de pequenas células. Saima, *et al.*, 2017 (5) apresentaram resultados de estadiamento para PET-CT e tomografia separadamente, representando como resultado a porcentagem de mudança do estágio clínico. Por outro lado, Lee, *et al.*, 2012 (6) avaliaram apenas a presença de metástase, sendo que a confirmação diagnóstica poderia ocorrer por biópsia óssea ou

confirmação radiográfica por tomografia ou ressonância magnética, ou ainda, progressão da lesão óssea em exames de imagem subsequentes, que poderiam ser, inclusive, PET-CT e cintilografia.

4.5 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal considerado foi o período de realização do exame.

Não foi aplicada taxa de desconto devido ao horizonte temporal ser inferior a um ano, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (1).

4.6 Desfechos em saúde

O desfecho considerado nesta análise de custo-efetividade foi o referente aos resultados verdadeiros para detecção de metástase. Considerar o impacto do estadiamento correto no prognóstico do paciente seria a abordagem ideal, no entanto, a escassez de evidência avaliando o uso das tecnologias preconizadas nas DDT, para cada resultado identificado impossibilitou a realização de uma análise com horizonte temporal maior, que possibilitaria a análise dos desfechos QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) e anos de vida.

Os valores para verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN) para PET-CT comparado à tomografia computadorizada foram extraídos do estudo de Saima, *et al.*, 2017 (5), enquanto valores para a comparação de PET-CT e cintilografia óssea foram extraídos do estudo de Lee, *et al.*, 2012 (6). Como não foi identificada a comparação entre PET-CT e tomografia + cintilografia, uma média ponderada dos valores de VP, FP, VN e FN foi realizada (5,6). Os valores utilizados estão especificados no Quadro 14.

Quadro 14. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Verdadeiro positivo – PET-TC	0,565	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Falso positivo – PET-TC	0,000	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Verdadeiro negativo – PET-CT	0,435	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Falso negativo – PET-TC	0,000	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Verdadeiro positivo – tomografia	0,130	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Falso positivo – tomografia	0,000	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Verdadeiro negativo – tomografia	0,435	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Falso negativo – tomografia	0,435	Beta	Saima, et al., 2017 (5)
Verdadeiro positivo – PET-TC	0,316	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Falso positivo – PET-TC	0,000	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Verdadeiro negativo – PET-CT	0,684	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Falso negativo – PET-TC	0,000	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Verdadeiro positivo – cintilografia	0,116	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Falso positivo – cintilografia	0,200	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Verdadeiro negativo – cintilografia	0,632	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Falso negativo – cintilografia	0,053	Beta	Lee, et al., 2012 (6)
Verdadeiro positivo – PET-TC	0,441	Beta	Média ponderada
Falso positivo – PET-TC	0,00	Beta	Média ponderada
Verdadeiro negativo – PET-CT	0,559	Beta	Média ponderada
Falso negativo – PET-TC	0,000	Beta	Média ponderada
Verdadeiro positivo – tomografia + cintilografia	0,123	Beta	Média ponderada
Falso positivo – tomografia + cintilografia	0,100	Beta	Média ponderada

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Verdadeiro negativo – tomografia + cintilografia	0,533	Beta	Média ponderada
Falso negativo – tomografia + cintilografia	0,244	Beta	Média ponderada

Fonte: elaboração própria.

4.7 Mensuração e valoração de custos

O modelo incluiu apenas custos dos exames de imagem realizados, conforme recomendação das DDT do Câncer de Pulmão (3). Segundo as DDT o estadiamento de pacientes com CPCP é feito por tomografia computadorizada de tórax e abdômen com contraste, cintilografia óssea com tecnécio-99m e ressonância magnética de cérebro. Além disso, para cintilografia óssea, devido à alta taxa de falsos positivos, se achados anormais forem identificados é necessário a realização de outros exames de imagem para confirmar a detecção da metástase óssea. Os custos foram extraídos do SIGTAP, sendo acrescidos do custo de utilização dos equipamentos para realização do respectivo exame.

Os custos para cada equipamento foram calculados utilizando o preço sugerido pelo Fundo Nacional de Saúde para o equipamento, o número de equipamentos disponíveis no Brasil, segundo o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) ou artigo *preprint* de Pozzo *et al.* (7) e o número de procedimentos realizados no último ano segundo o Sistema de Produção Ambulatorial (SIA/SUS) e Sistema de Produção Hospitalar (SIH/SUS) do Ministério da Saúde. Além disso, a suposição de 15 anos de vida útil para cada equipamento foi utilizada.

Os custos utilizados no modelo estão dispostos de forma detalhada no

Quadro 15.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 59

Quadro 15. Custos utilizados no modelo.

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) - 02.06.01.009-5 Custo de utilização do equipamento	2.107,22 829,79	SIGTAP/Datasus/ CNES/CNEN/Pozzo et al.
Tomografia computadorizada de tórax - 02.06.02.003-1 Custo de utilização do equipamento	136,41 46,92	SIGTAP/Datasus/ CNES
Tomografia computadorizada de abdômen superior - 02.06.03.001-0 Custo de utilização do equipamento	138,63 46,92	SIGTAP/Datasus/ CNES
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro) – 02.08.05.003-5 Custo de utilização do equipamento	190,99 343,65	SIGTAP/Datasus/ CNES
Ressonância magnética de cérebro (angiorressonância cerebral) - 02.07.01.001-3 Custo de utilização do equipamento	268,75 7,62	SIGTAP/Datasus/ CNES

Fonte: elaboração própria.

4.8 Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em março de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

4.9 Racional e descrição do modelo

Um modelo de árvore de decisão foi escolhido para avaliação de custo-efetividade (ACE), seguindo o modelo conceitual apresentado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.** A árvore de decisão é um modelo que fornece uma estrutura lógica para uma decisão e possíveis eventos à medida que se desdobra ao longo do tempo. Nesse sentido trata-se do modelo ideal para avaliar exames diagnósticos, pois uma vez realizado o diagnóstico positivo ou negativo o paciente não retorna ao período anterior. Sendo assim, os pacientes com CPCP poderiam realizar estadiamento utilizando PET-CT ou tomografia e/ou cintilografia. Com base nos valores extraídos dos estudos de Saima, *et al.*, 2017 (5) e Lee, *et al.*, 2012 (6) as probabilidades do resultado ser VP, FP, VN ou FN foram estabelecidas, conforme apresentado anteriormente. É importante observar que o estadiamento não se restringe à avaliação da metástase, mas a um conjunto de análises composto por tamanho do tumor (T), número de nódulos (N) e a presença de metástase

(M), a qual leva à classificação chamada TNM, sendo que a partir desta, é possível realizar o estadiamento.

No entanto, para o tratamento de CPCP a importância do estadiamento está na detecção de doença extensiva (ED-CPCP). Sendo assim, a maioria dos estudos reporta apenas mudança de estadio ou detecção de metástase adicional (diferença na detecção de metástase entre os procedimentos comparados nesta AE).

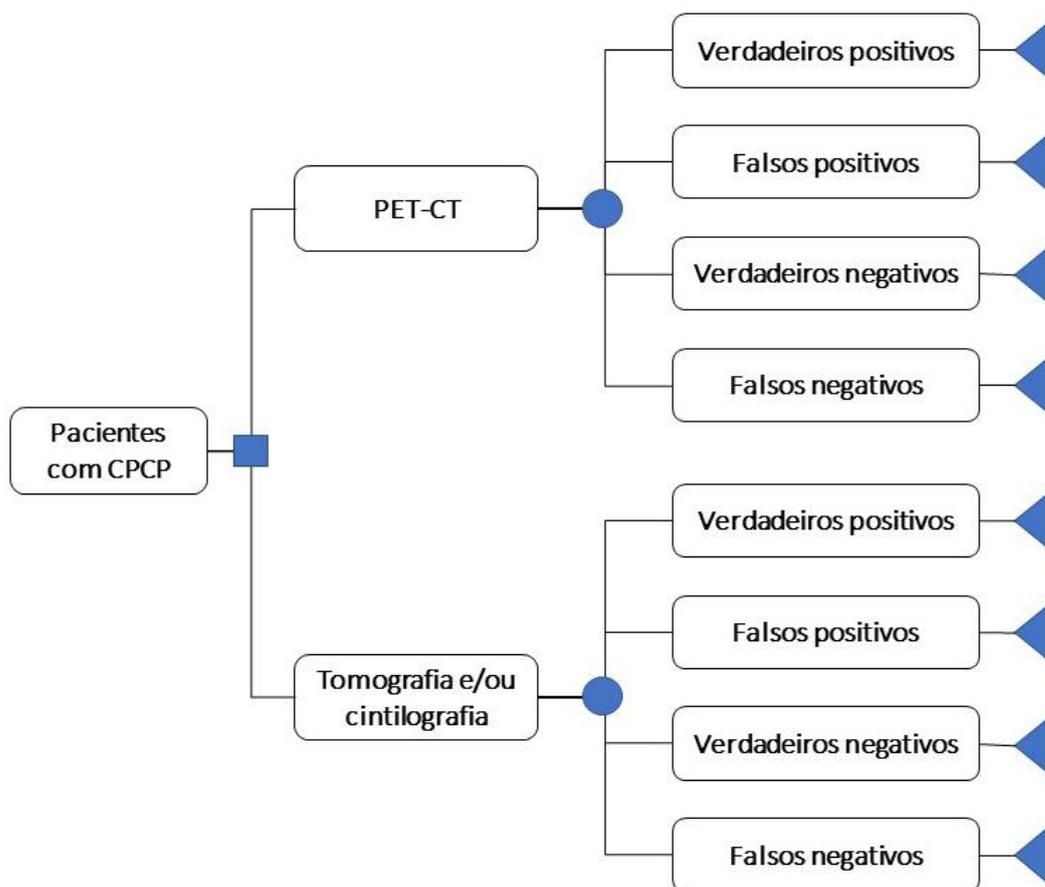


Figura 2. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde. Fonte: elaboração própria.

4.10 Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Devido à gama de padrões de referências utilizados nos estudos incluídos na síntese de evidências (Material Suplementar 1), comparações indiretas não foram

possíveis. Sendo assim, diferentes estudos foram utilizados para a comparação de PET-CT com tomografia ou cintilografia;

- As probabilidades de acesso aos exames diagnósticos são idênticas;
- Para a comparação entre PET-CT e tomografia associada à cintilografia, foi necessário a utilização de média ponderada dos valores de VP, FP, VN e FN dos estudos de Saima, *et al*, 2017 (5) e Lee, *et al.*, 2012 (6) para cálculo das probabilidades.

4.11 Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade variando entre R\$40.000 e R\$120.00, conforme recomendação vigente para o desfecho QALY, visto que desfechos alternativos, como o utilizado nesta AE, não possuem valores estabelecidos.

Além disso, as análises de sensibilidade determinística univariada foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base em uma variação de $\pm 20\%$, exceto para o fator de correção de custo, onde a variação foi entre usar (análise principal) e não usar (testado na análise) o fator de correção.

4.12 Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (8,9), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 63

5. RESULTADOS

5.1 PET-CT *versus* tomografia

O resultado da análise de custo-efetividade, para a realização do estadiamento utilizando PET-CT em pacientes com CPCP, demonstraram que PET-CT apresentou maior benefício clínico a um maior custo total comparada à tomografia computadorizada, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) com incremento de custo de R\$6.015 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase. O valor incremental de resultado verdadeiro utilizando estadiamento com PET-CT em pacientes com CPCP foi de 0,435, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 7. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Tomografia	332	2.615	0,565	0,435	6.015
PET-CT	2.937		1,000		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado apresentado acima, visto que os resultados estão dispostos em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que PET-CT apresenta benefício clínico e custo incremental, para resultados verdadeiros de detecção de metástase, quando comparado à tomografia computadorizada (Figura 3).

Análise probabilística multivariada - Resultados verdadeiros adicionais

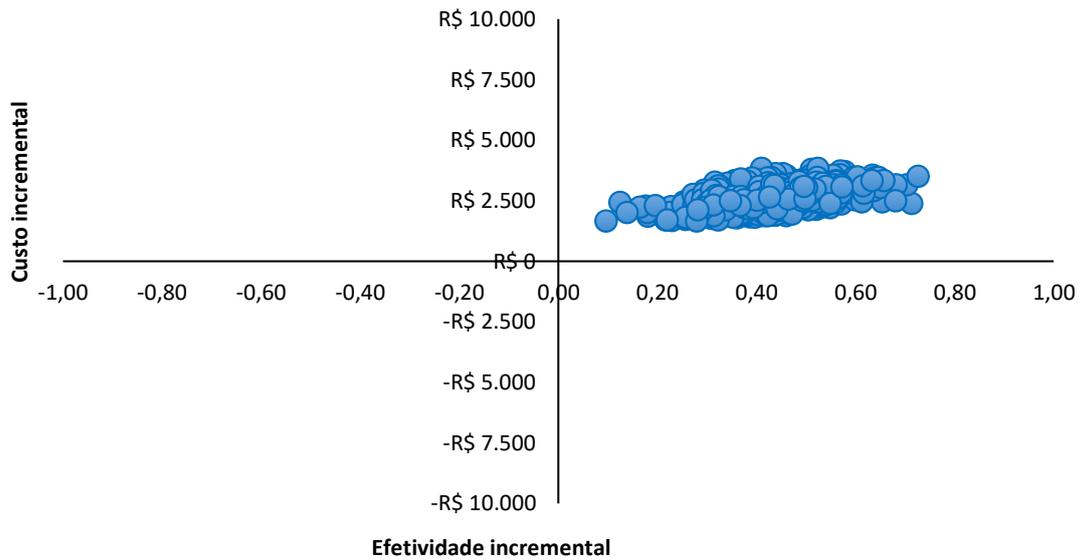


Figura 3. Gráfico de dispersão - PET-CT versus tomografia computadorizada.
Fonte: elaboração própria.

Além disso, por meio do gráfico das curvas de aceitabilidade, apresentado a seguir, é possível observar que o estadiamento de pacientes com CPCP, utilizando PET-CT, se torna custo-efetivo a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$8.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase (Figura 4).

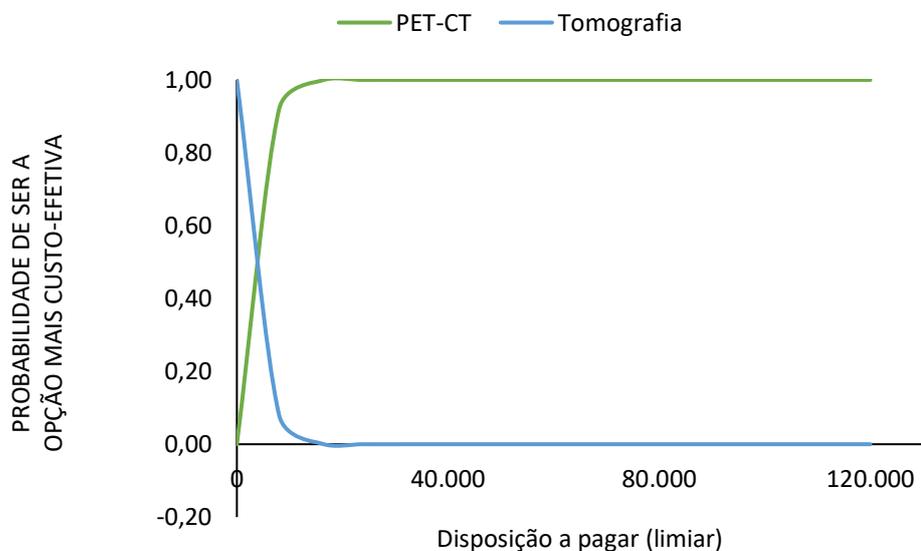


Figura 4. Curva de aceitabilidade - PET-CT versus tomografia computadorizada.
Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 65

Através da análise de sensibilidade determinística univariada, a maior variação identificada foi para o custo da PET-CT, quando é possível observar a RCEI pode diminuir para R\$4.663 ou aumentar para R\$7.366, conforme apresentado na Figura 5.

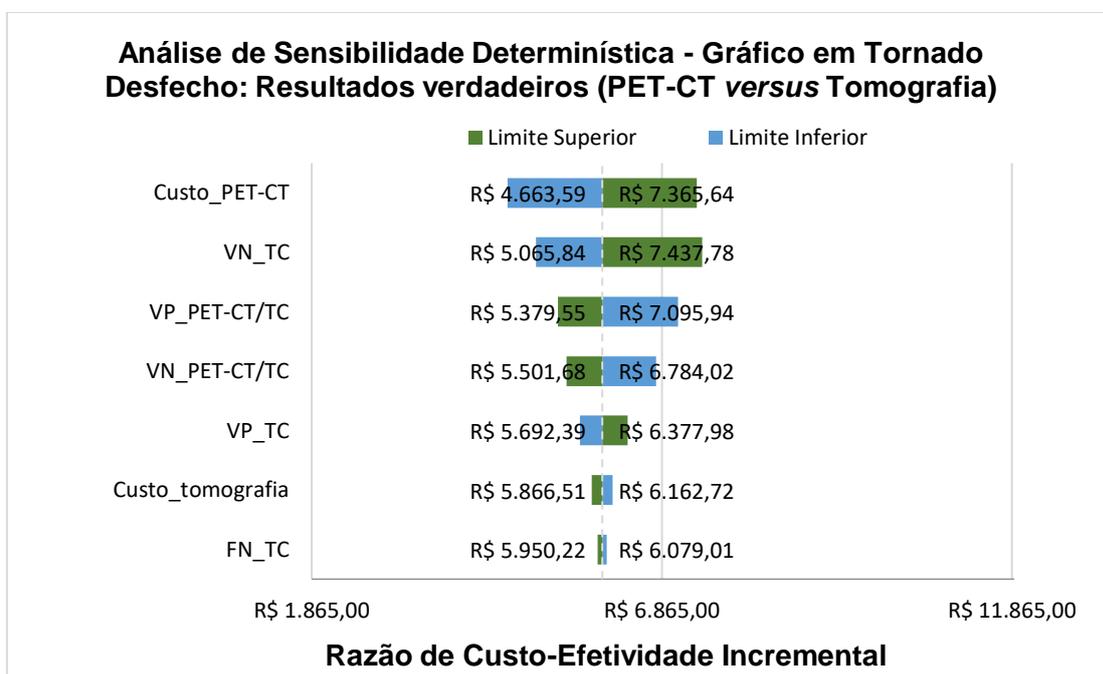


Figura 5. Diagrama de tornado - PET-CT versus tomografia computadorizada.

Fonte: elaboração própria.

5.2 PET-CT versus cintilografia

O resultado da análise de custo-efetividade continua demonstrando que PET-CT apresenta maior benefício clínico a um maior custo total comparada à cintilografia óssea, para estadiamento de pacientes com CPCP, apresentando RCEI de R\$9.107 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase, conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 8. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Cintilografia	636	2.301	0,747	0,253	9.107
PET-CT	2.937		1,000		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística demonstra um baixo potencial (1,0%) da PET-CT apresentar uma RCEI dominada quando comparado à cintilografia óssea, conforme demonstra a Figura 6.

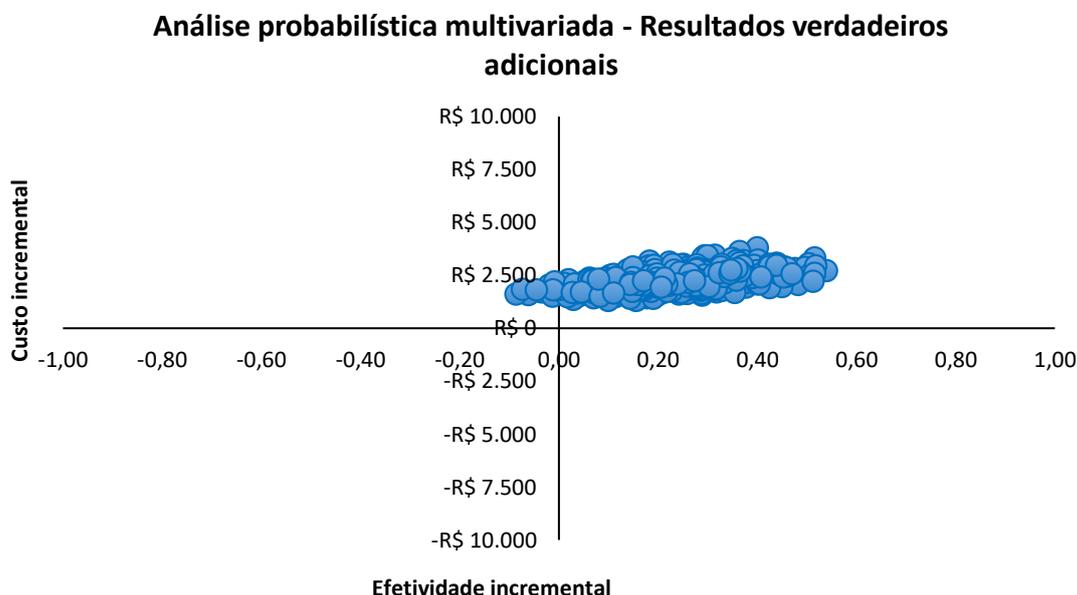


Figura 6. Gráfico de dispersão - PET-CT *versus* cintilografia óssea.
Fonte: elaboração própria.

Além disso, por meio do gráfico das curvas de aceitabilidade, apresentado a seguir, é possível observar que o estadiamento com PET-CT para pacientes com CPCP se torna custo-efetivo a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$12.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase (Figura 7).

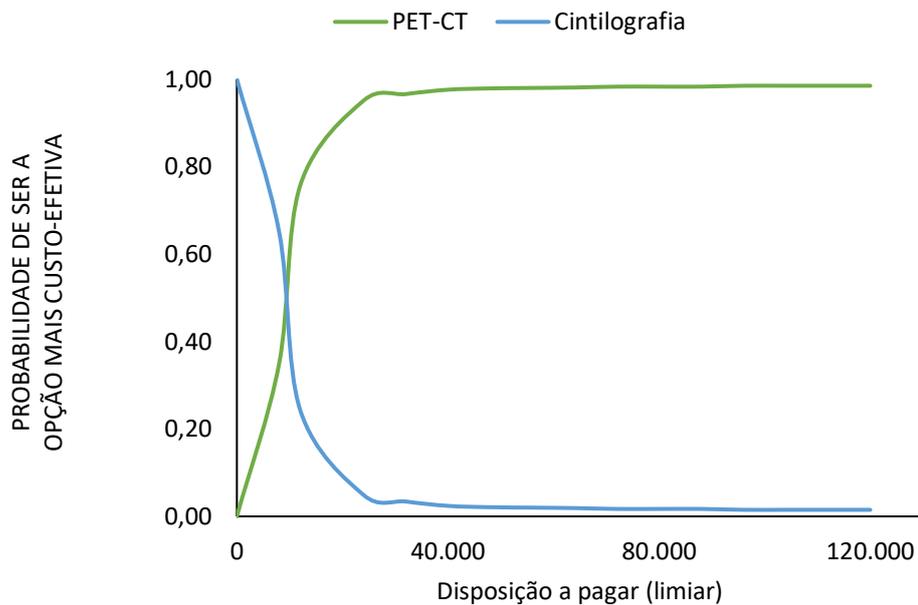


Figura 7. Curva de aceitabilidade - PET-CT versus cintilografia óssea.
 Fonte: elaboração própria.

Através da análise de sensibilidade determinística univariada, a maior variação identificada foi para verdadeiros negativos para cintilografia, seguida dos VN para PET-CT (Figura 8). Essa variação pode estar relacionada ao número de pacientes do estudo com resultado negativo ser expressivamente maior, quando comparado àqueles com resultado positivo.

Versão Preliminar

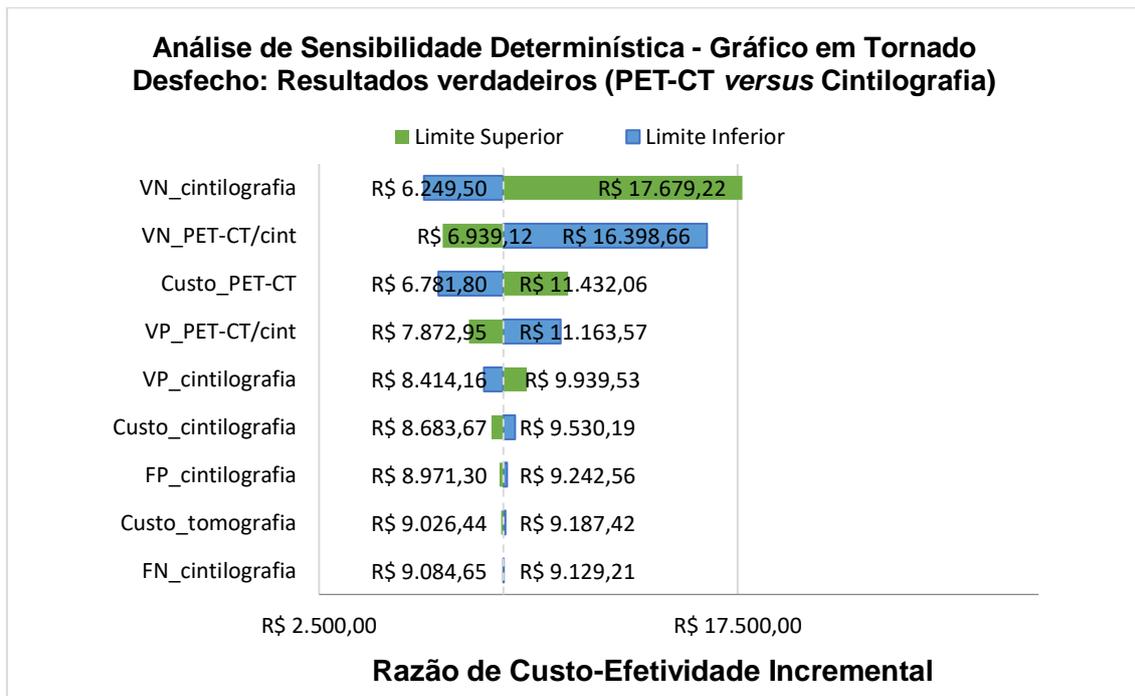


Figura 8. Diagrama de tornado - PET-CT *versus* cintilografia óssea.

Fonte: elaboração própria.

5.3 PET-CT *versus* tomografia + cintilografia

O resultado das análises de custo-efetividade, para a realização do estadiamento utilizando PET-CT em pacientes com CPCP, demonstraram que PET-CT apresentou maior benefício clínico a um maior custo total comparada à tomografia computadorizada associada à cintilografia óssea, apresentando RCEI com incremento de custo de R\$6.053 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase. O valor incremental de resultado verdadeiro utilizando estadiamento com PET-CT em pacientes com CPCP foi de 0,344 (Tabela 3).

Tabela 9. Custo, efetividade e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade	Efetividade incremental	RCEI (R\$)
Tomografia + cintilografia	857	2.080	0,656	0,344	6.053
PET-CT	2.937		1,00		

Fonte: elaboração própria. Legenda: RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística corrobora o resultado apresentado acima, visto que os resultados estão dispostos em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que PET-CT apresenta benefício clínico e custo incremental, para resultados verdadeiros de detecção de metástase, quando comparado a tomografia computadorizada (Figura 9).

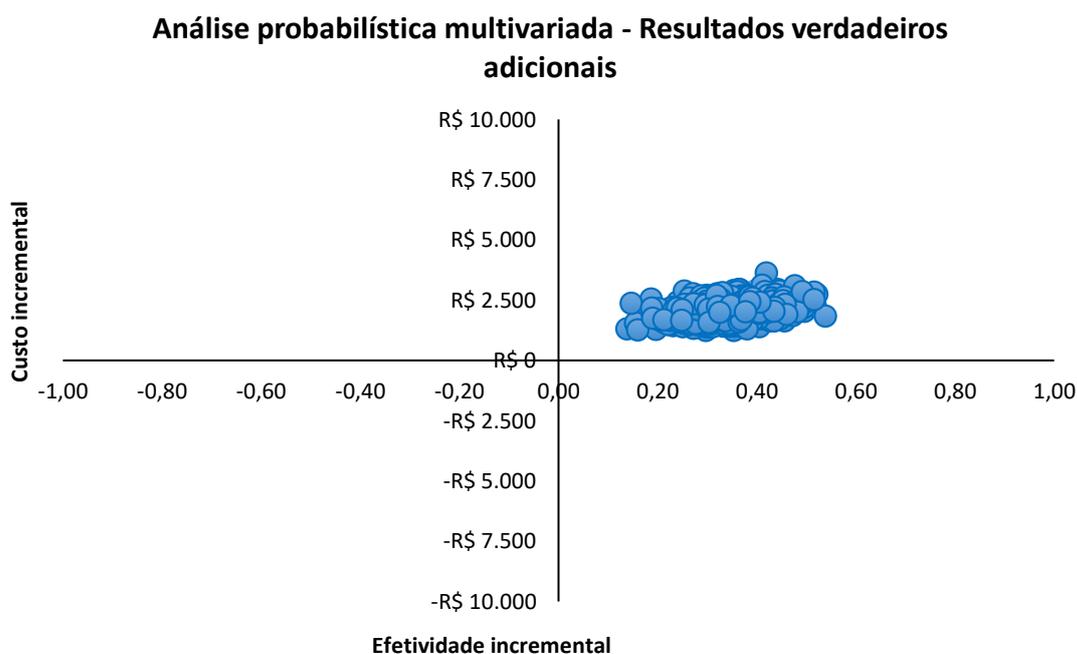


Figura 9. Gráfico de dispersão - PET-CT *versus* tomografia + cintilografia.

Fonte: elaboração própria.

Por meio do gráfico das curvas de aceitabilidade, apresentado na Figura 10, é possível observar que o estadiamento de pacientes com CPCP se torna custo-efetivo a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$8.000 por resultado verdadeiro para detecção de metástase.

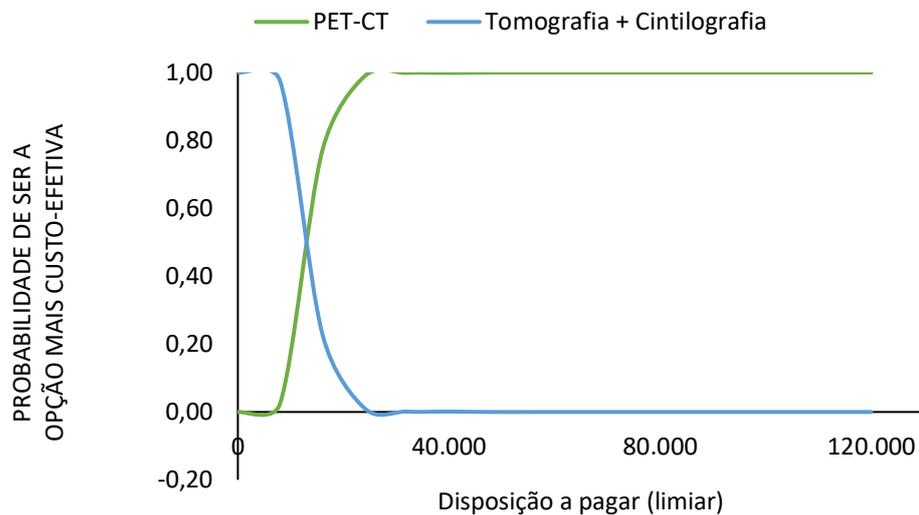


Figura 10. Curva de aceitabilidade - PET-CT *versus* tomografia + cintilografia.

Fonte: elaboração própria.

A maior variação identificada na análise de sensibilidade determinística univariada volta a ser o custo da PET-CT, quando é possível observar que a RCEI pode diminuir para R\$4.344 ou aumentar para R\$7.762, conforme apresentado na Figura 11.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: Resultados verdadeiros (PET-CT versus Tomografia + Cintilografia)

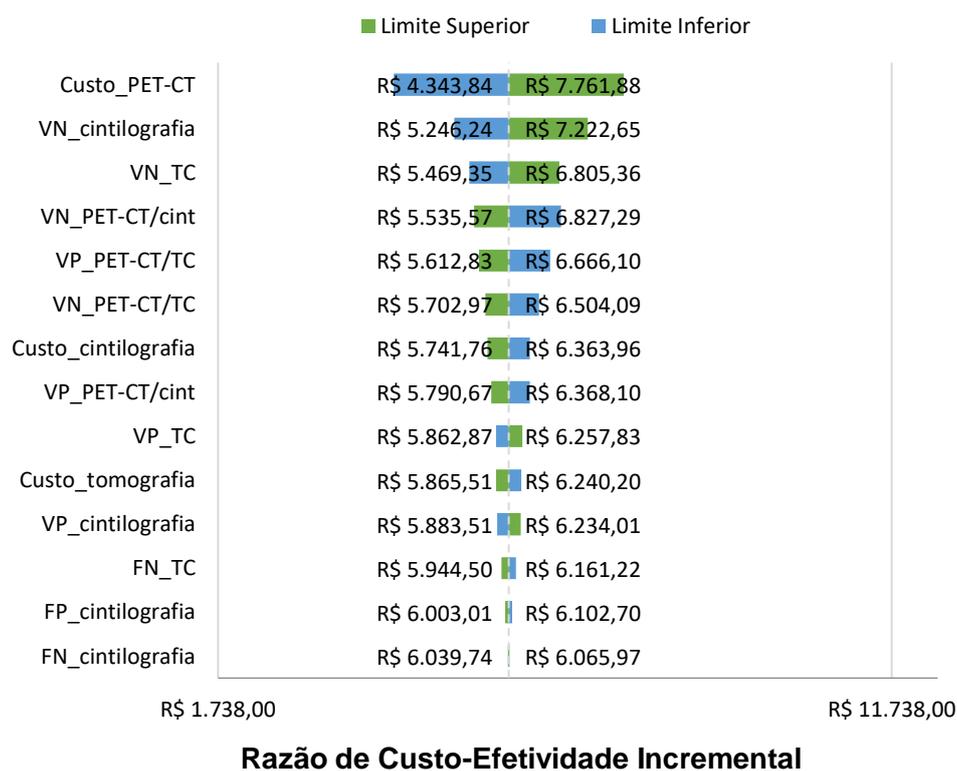


Figura 11. Diagrama de tornado - PET-CT versus tomografia + cintilografia.

Fonte: elaboração própria.

6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

A análise de custo-efetividade demonstrou que a ampliação do uso da PET-CT para pacientes com CPCP parece resultar em benefício clínico incremental comparado à tomografia e/ou cintilografia, com maior efetividade e maior custo. Ademais, as análises de sensibilidade probabilística apresentaram pouca variação, sendo que apenas para a comparação de PET-CT e cintilografia, observou-se um leve potencial de menor efetividade e maior custo, enquanto nas análises determinísticas o uso do fator de correção demonstrou maior variação na RCEI para a comparação de PET-CT *versus* tomografia computadorizada e PET-CT *versus* tomografia + cintilografia.

Em nenhuma das análises foi encontrado que PET-CT domina os comparadores, isto é, apresenta menor custo e maior efetividade. Portanto, a definição de um limiar do qual o gestor está disposto a pagar por benefício incremental é necessária. Não foi identificada na literatura uma discussão de limiar para este desfecho. Entretanto, é importante considerar que o correto estadiamento impacta no prognóstico do paciente, uma vez que influencia no tratamento:

- i) um paciente com metástase presente ou ausente corretamente identificada (verdadeiro positivo ou verdadeiro negativo) receberá quimioterapia padrão para doença extensa ou doença limitada, respectivamente, e estará sujeito à resposta terapêutica desses tratamentos (resposta ótima);
- ii) um paciente com metástase ausente, falsamente identificada (falso positivo) receberá quimioterapia padrão para doença extensa e sofrerá com eventos adversos desnecessários;
- iii) um paciente com metástase presente, falsamente não identificada (falso negativo) receberá quimioterapia para doença limitada, além da radioterapia torácica não recomendada para doença extensa, e poderá ter progressão da doença, tendo em vista escolha de tratamento subótimo. Não é possível supor que o paciente permanecerá em tratamento subótimo até o fim da vida, uma vez que com a evolução da doença, novos sinais e sintomas e novos resultados de exames (tomografia e cintilografia), a equipe multiprofissional deve identificar o tratamento mais adequado disponível.

Portanto, o benefício incremental de PET-CT possivelmente trata-se de identificar presença ou ausência de metástase corretamente o mais precocemente possível. Neste caso, o tomador de decisão deve considerar se vale a pena investir R\$6.053 para cada resultado verdadeiro de detecção de metástase incremental em relação ao comparador (tomografia e cintilografia), considerando que o paciente com o resultado incorreto poderá ter conduta ótima adiada.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente:

- os dados utilizados foram baseados nos resultados de dois estudos diferentes, visto que não foi identificado estudo aplicando as três tecnologias na mesma população;
- o uso de média ponderada entre os estudos para cálculo das probabilidades do uso associado de tomografia e cintilografia; e
- ausência de evidência demonstrando resultados para as tecnologias utilizadas no tratamento dos pacientes com CPCP após o estadiamento conforme as DDT vigentes, impossibilitaram a realização de uma análise com maior horizonte temporal.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 2022 Jan 11;e067975.
3. Ministério de Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014. 2014 p. 28.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];29:iv192–237. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419317107/fulltext>
5. Saima R, Humayun B, Khalid NI. Triage of Limited Versus Extensive Disease on 18F-FDG PET/CT Scan in Small Cell lung Cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 23];5(2):109. Available from: </pmc/articles/PMC5482915/>
6. Lee JW, Lee SM, Lee HS, Kim YH, Bae WK. Comparison of diagnostic ability between 99mTc-MDP bone scan and 18F-FDG PET/CT for bone metastasis in patients with small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2012 Oct 24 [cited 2023 Mar 23];26(8):627–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12149-012-0622-3>
7. Pozzo L, Oliveira ML de, Menezes MO de, Toscas FS. Nuclear Medicine in Brazilian Health System | *SciELO Preprints* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/5834/version/6173>

8. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
9. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 75

MATERIAL SUPLEMENTAR 3 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons para pacientes com câncer de pulmão de células pequenas

Brasília - DF

2023

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública. 72

1. APRESENTAÇÃO

Apresenta-se neste documento a análise de impacto orçamentário (AIO) referente a uma possível ampliação do uso da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) para o estadiamento tumoral de pacientes com câncer de pulmão de células pequenas (CPCP), no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta foi uma demanda da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS). Este estudo econômico foi elaborado pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Câncer de Pulmão.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário para representar uma possível ampliação do uso de PET-CT, para o estadiamento de pacientes com CPCP. Para a AIO foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (1).

4. MÉTODOS

4.1 População

A população considerada foi a de pacientes diagnosticado com câncer de pulmão de células pequenas. Principalmente devido à falta de um CID específico para este subtipo histológico não foi possível definir a população por demanda aferida, de forma que a população elegível foi estimada por demanda epidemiológica detalhada a seguir.

Primeiramente, a estimativa da população brasileira, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2) foi recuperada para os anos de 2022 a 2028, sendo em seguida multiplicada pela incidência de câncer de pulmão (32.560 novos casos para o ano de 2022 – 0,015%), segundo o Instituto Nacional do Câncer (3). O ano de 2022 foi utilizado apenas para estimativa da incidência de casos em 2023. Em seguida foi aplicada a multiplicação para ajuste da população para aqueles com histologia de pequenas células, sendo que 15% dos casos de câncer de pulmão são do tipo pequenas células (4–6). O cálculo da população elegível para os anos de 2024 a 2028 está disposto detalhadamente no Quadro 6.

Quadro 16. População elegível para cálculo do impacto orçamentário.

	2024	2025	2026	2027	2028	Fonte
População brasileira	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234	222.713.669	IBGE (2)
Indivíduos com câncer de pulmão (0,015%)	32.993	33.197	33.392	33.578	33.755	Inca (3)
Indivíduos com CPCP (15%) (População elegível)	4.949	4.979	5.009	5.037	5.063	Brasil, 2014 (4)

Fonte: elaboração própria. Legenda: CPCP: câncer de pulmão de células pequenas.

4.2 Market share e taxa de difusão

O cenário atual é baseado na estimativa de 100% dos indivíduos com CPCP realizando estadiamento com tomografia computadorizada, cintilografia óssea e ressonância magnética do cérebro, conforme recomendação das DDT (4). Foram considerados dois cenários alternativos, o primeiro onde 100% dos indivíduos passarão a utilizar PET-CT para estadiamento após cinco anos da análise, enquanto o segundo cenário considera que entre 10% e 50% utilizarão PET-CT, correspondente a um aumento de 10% ao ano (Quadro 7).

Quadro 17. Cenário atual e alternativos utilizados no impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Tomografia + cintilografia +RM	100%	100%	100%	100%	100%
PET-CT	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário alternativo 1					
Tomografia + cintilografia + RM	80%	60%	40%	20%	0%
PET-CT	20%	40%	60%	80%	100%
Cenário alternativo 2					
Tomografia + cintilografia + RM	90%	80%	70%	60%	50%
PET-CT	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. Legenda: PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

4.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.4 Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, não sendo aplicada taxa de desconto, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do MS (1).

4.5 Custos

O modelo incluiu apenas custos dos exames de imagem, conforme recomendação das DDT do Câncer de Pulmão (4). Segundo as DDT o estadiamento de pacientes com CPCP é feito por tomografia computadorizada de tórax e abdômen com contraste, cintilografia óssea com tecnécio-99m e ressonância magnética de cérebro. Os custos foram extraídos do SIGTAP, e acrescidos dos custos de utilização dos equipamentos para realização do respectivo exame. Os custos utilizados no modelo estão dispostos de forma detalhada no

Versão preliminar

Quadro 15.

Quadro 18. Custos utilizados no modelo.

Recurso	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) - 02.06.01.009-5 Custo de utilização do equipamento	2.107,22 829,79	SIGTAP/Datasus/ CNES/CNEN/Pozzo et al.
Tomografia computadorizada de tórax - 02.06.02.003-1 Custo de utilização do equipamento	136,41 46,92	SIGTAP/Datasus/ CNES
Tomografia computadorizada de abdômen superior - 02.06.03.001-0 Custo de utilização do equipamento	138,63 46,92	SIGTAP/Datasus/ CNES
Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro) - 02.08.05.003-5 Custo de utilização do equipamento	190,99 343,65	SIGTAP/Datasus/ CNES
Ressonância magnética de cérebro (angiorressonância cerebral) - 02.07.01.001-3 Custo de utilização do equipamento	268,75 7,62	SIGTAP/Datasus/ CNES

Fonte: elaboração própria.

4.6 Análises de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação foi definida da seguinte forma, a depender do parâmetro:

- os custos tiveram uma variação de $\pm 20\%$;
- a estimativa para a histologia CPCP foi variada conforme as Diretrizes da ESMO que reportam estimativas entre 10% e 20% (7);
- taxa de usuários do SUS foi aplicada na análise de sensibilidade, sendo que a última atualização da Agência Nacional de Saúde Suplementar (janeiro de 2023) foi de 25,9% da população brasileira sendo beneficiários de planos privados (8). Desta forma, a variação do limite inferior foi de 74,1%. Este cenário foi considerado, uma vez que PET-CT estando disponível no SUS para estadiamento de pacientes com CPCP, também estará na saúde suplementar.

4.7 Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (9,10), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações

havam sido descritas corretamente. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

5. RESULTADOS

Conforme demonstrado na

Tabela 4, observa-se que a possível ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de CPCP, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano, gera um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$31.371.476. Por outro lado, ao considerar um cenário com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano do PET-CT, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$15.685.738 em cinco anos da análise.

Tabela 10. Resultados do Impacto Orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário atual					
Tomografia + cintilografia +RM	R\$ 5.606.987	R\$ 5.641.621	R\$ 5.674.782	R\$ 5.706.430	R\$ 5.736.526
PET-CT	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Custo do cenário atual	R\$ 5.606.987	R\$ 5.641.621	R\$ 5.674.782	R\$ 5.706.430	R\$ 5.736.526
Cenário alternativo 1					
Tomografia + cintilografia + RM	R\$ 4.485.589	R\$ 3.384.972	R\$ 2.269.913	R\$ 1.141.286	R\$ 0
PET-CT	R\$ 3.180.557	R\$ 6.400.407	R\$ 9.657.042	R\$ 12.947.865	R\$ 16.270.190
Custo do cenário alternativo 1	R\$ 7.666.146	R\$ 9.785.379	R\$ 11.926.954	R\$ 14.089.151	R\$ 16.270.190
Impacto orçamentário incremental	R\$ 2.059.160	R\$ 4.143.758	R\$ 6.252.172	R\$ 8.382.721	R\$ 10.533.665
Cenário alternativo 2					
Tomografia + cintilografia + RM	R\$ 5.046.288	R\$ 4.513.297	R\$ 3.972.347	R\$ 3.423.858	R\$ 2.868.263
PET-CT	R\$ 1.590.279	R\$ 3.200.203	R\$ 4.828.521	R\$ 6.473.933	R\$ 8.135.095
Custo do cenário alternativo 2	R\$ 6.636.566	R\$ 7.713.500	R\$ 8.800.868	R\$ 9.897.791	R\$ 11.003.358
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.029.580	R\$ 2.071.879	R\$ 3.126.086	R\$ 4.191.360	R\$ 5.266.832

Fonte: elaboração própria. Legenda: PET-CT: tomografia computadorizada por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

Na análise de sensibilidade determinística nenhum dos parâmetros variados determinou alterações críticas no valor acumulado em cinco anos. Todas as variações resultaram na permanência do valor acumulado em cinco anos em incremento de custo ao sistema. A alteração mais proeminente foi a incidência de câncer de pulmão, conforme demonstrado na

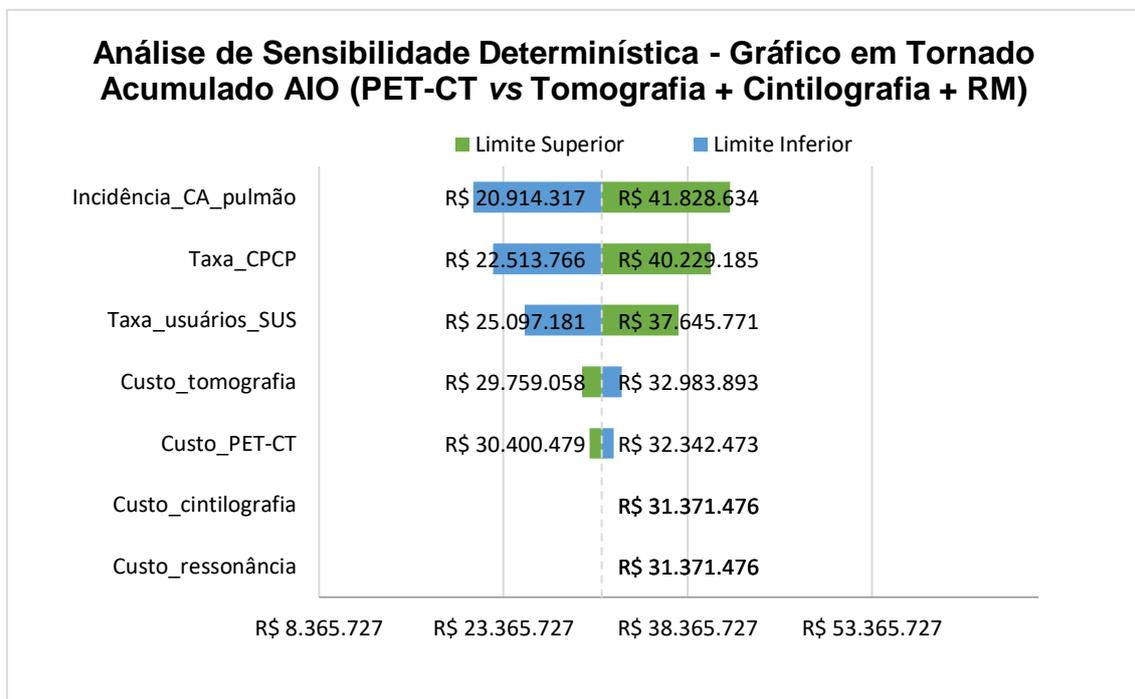


Figura 12.

Versão

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Acumulado AIO (PET-CT vs Tomografia + Cintilografia + RM)

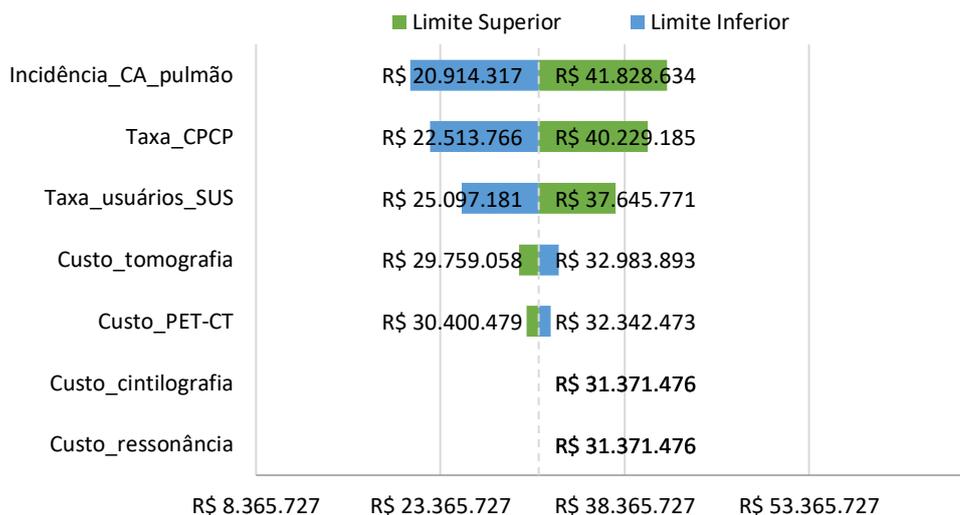


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística do tipo gráfico em tornado para o valor acumulado em cinco anos de PET-CT vs tomografia + cintilografia + ressonância magnética. Fonte: elaboração própria.

6. CONCLUSÕES E LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário da possível ampliação do uso de PET-CT para o estadiamento de CPCP demonstrou um incremento de custo acumulado em cinco anos de R\$31.371.476, considerando um cenário com aumento da difusão de 20% ao ano. Ao considerar um cenário com taxa de difusão com aumento de 10% ao ano do PET-CT, observa-se um incremento de custo acumulado de R\$15.685.738 em cinco anos da análise. Além disso, a análise sensibilidade determinística não demonstrou alterações críticas no custo acumulado em cinco anos, permanecendo, em todas as alterações, demonstrando incremento de custo ao sistema.

Como toda análise baseada em modelos, limitações são esperadas, sendo elas:

- a ausência de dados aferidos para a confirmação do cálculo da população elegível;
- a estimativa mais recente identificada, para histologia de células pequenas para câncer de pulmão, data de 2018;
- ausência de literatura para estimativa da taxa de difusão.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto

2. IBGE | Projeção da população [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
3. Câncer de pulmão — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
4. Ministério de Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014. 2014 p. 28.
5. Paech DC, Weston AR, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Apr 5];6(1):55–63. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086415318967/fulltext>
6. Idowu MO, Fuller CE, Powers CN. Non-small cell lung carcinoma: A diagnosis beyond its prime. *Pathol Case Rev* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Apr 5];14(5):199–205. Available from: https://journals.lww.com/pathologycasereviews/Fulltext/2009/09000/Non_Small_Cell_Lung_Carcinoma__A_Diagnosis_Beyond.6.aspx
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Mar 23];29:iv192–237. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419317107/fulltext>
8. Dados Gerais — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-gerais>
9. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force 7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):842–50.