

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



PET-CT no Estadiamento e Avaliação da Resposta ao Tratamento dos Linfomas

Abril de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 108

2014 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA.....	2
2.	A TECNOLOGIA.....	5
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	8
4.	ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	10
5.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	12
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	13
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	13
9.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	14
10.	DECISÃO.....	15
11.	REFERÊNCIAS.....	16

1. A DOENÇAⁱ

Os linfomas são cânceres do sistema linfático, que se caracterizam pela proliferação anormal das células do tecido linfoide (gânglios linfáticos, baco e outros locais, com menor frequência, como estômago, orofaringe, tireoide, pulmão). Compreendem dois tipos principais: (1) Linfoma (ou Doença) de Hodgkin (LH), e (2) Linfoma não-Hodgkin (LNH), que inclui mais de 25 subtipos histológicos diferentes. Essas duas doenças apresentam algumas características clínicas semelhantes, mas divergem na célula de origem, forma de apresentação, modos de tratamento e nos resultados da terapia. Diferenciação entre os dois grupos de linfoma envolve avaliação de características morfológicas (por exemplo, a presença de células de Reed-Sternberg, que apenas são vistas no LH), imunofenotípicas (p.ex., expressão de antígenos celulares de superfície) e imuno-histoquímicas. O tratamento – bem como a resposta a terapia e sobrevida – também diferem entre eles.

Ambos os tipos apresentam um acometimento muito grande de pacientes em idade produtiva (adultos jovens), ocasionando diminuição de produtividade na idade mais ativa e grande número de anos de vida perdidos durante a doença nessa faixa etária.

De acordo com levantamento realizado, em 2000, pela Internacional Agency for Reasearch on Cancer (IARC), cerca de 350 mil casos novos são diagnosticados anualmente. O número de casos de linfoma não-Hodgkin é aproximadamente cinco vezes maior que o de doença de Hodgkin. A incidência desta última atinge um pico de 5 a 6 casos/100.000 indivíduos em torno de 20 anos de idade, com a taxa caindo para menos da metade na meia-idade e voltando a aumentar em frequência em indivíduos mais idosos. Já incidência do linfoma não-Hodgkin aumenta progressivamente com a idade. Cerca de dois terços dos casos novos de linfoma são classificados como não-Hodgkin.

No Brasil, não existem números precisos sobre a incidência da doença porque as estimativas nacionais lançadas anualmente pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca) só trazem informações sobre os 12 cânceres mais comuns, com os cânceres do tipo linfoma entrando na categoria “outros”. A publicação mais recente desse órgão, contendo as estimativas de câncer em nosso meio para os anos de 2008/09 (INCA, 2007), apenas traz informações sobre os linfomas em crianças, os quais corresponderiam a segunda neoplasia mais frequente nessa faixa etária.

ⁱ Caetano R, Peregrino AAF, Coelho CD, Vianna CMM, Coeli CM, Vianna D, Werneck GL, Camargo Jr KR, Magalhaes REA. Acurácia Diagnóstica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Resultados da Revisão Sistemática no Linfoma de Hodgkin. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Avaliação Tecnológica da Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET): Revisão Sistemática e Proposta de Estudo. Relatório de Pesquisa nº 3, março 2005, 119 p. (mimeo).

Segundo dados disponibilizados pelo INCA (INCA, 2003) para os registros de base populacional, os maiores valores das taxas medias anuais de incidência de Linfoma não-Hodgkin, ajustadas por idade por 100 mil homens, foram constatadas no Distrito Federal (1996-1998: 14,1); São Paulo (1997-1998: 13,0) e Porto Alegre (1993-1997: 11,0). Na população feminina, as maiores taxas foram observadas em Sao Paulo (1997-1998: 8,6); Distrito Federal (1996-1998: 8,6) e Recife (1995-1998: 7,6). As menores taxas foram observadas na cidade de Belém (1996-1998) em homens (2,0) e mulheres (1,6).

A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE) informa, em sua pagina eletrônica (<http://www.abrale.org.br>) que, em 2004, foram registradas 3.194 mortes por linfoma no Brasil, uma media de 8,5 mortes por dia. Já segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer, disponibilizado através do DATASUS (<http://mortalidade.inca.gov.br/index.jsp>), as taxas de mortalidade no Brasil por canceres de tecido linfático (respectivamente códigos C81 a C85 e C96 da Classificação Internacional de Doenças 10a edição), ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira, variaram de respectivamente, 2,66 e 2,36 em 2000 para 2,70 e 2,39/ 100.000 homens em 2005; para o sexo feminino, as mesmas taxas de mortalidade foram, respectivamente, 1,70 e 1,51 em 2000 e 1,83 e 1,63/100.000 mulheres, em 2005. Em termos proporcionais, os canceres de tecido linfático corresponderam a 2,8% do total de mortes por câncer no país no período 2002-2006 entre os homens e a 2,6% do total entre as mulheres.

Os fatores de risco destas neoplasias ainda não são totalmente conhecidos, mas possivelmente estão relacionados a redução da função do sistema imunológico (por exemplo, em transplantados) e exposição a agentes infecciosos, em especial o vírus Epstein-Barr. O HIV e o HTLV-1 também estão associados a um aumento do risco dos LNH. Outros fatores de risco estão relacionados a exposição ocupacional, como o uso de herbicidas, pesticidas fertilizantes e outros agentes químicos.

A sobrevida media varia de acordo com o tipo celular e o estagio da doença. Os linfomas, particularmente do tipo Hodgkin, estão entre as neoplasias com melhor resposta ao tratamento com radioterapia e quimioterapia. O índice de cura da doença de Hodgkin gira e superior a 80% dos pacientes com o tratamento inicial e nos casos de recidiva. Já os linfomas não-Hodgkin tem prognostico pior, sendo curados em pouco mais de 40% dos casos (ECRI, 2007). Os tratamentos disponíveis estão associados a significativa toxicidade e morbidade; desse modo, qualquer tecnologia que possa reduzir a necessidade de terapêuticas adicionais ou mais agressivas podem ter um impacto positivo.

O prognóstico depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são: presença de sintomas sistêmicos (chamados sintomas B); o estagio da doença; presença de grandes massas (em particular esplênica e mediastinal), e qualidade e adequação do tratamento administrado. Outros fatores que influenciam o prognóstico incluem a idade, o sexo, a Velocidade de Hemossedimentação (VHS), o numero de nódulos esplênicos, o grau/extensão do envolvimento abdominal e o numero absoluto de sítios ganglionares envolvidos (COSSET et al, 1992; KENNEDY et al, 1992).

Uma vez que o diagnostico de LH ou LNH tenha sido estabelecido por biopsia de um sitio comprometido, determinação da extensão da doença (estadiamento) e importante para o adequado planejamento terapêutico e determinação do prognostico. Além disso, o conhecimento dos sítios envolvidos no momento do diagnostico torna possível o re-estadiamento ao final do tratamento e a documentação de uma remissão completa.

O estadiamento dos linfomas esta baseado na Classificação de Ann-Arbor, modificada em 1988 (modificação de Cotswold, em função de uma maior atenção ao significado prognostico da carga tumoral e do uso crescente da TC). Em essência, esse estadiamento esta baseado no numero de localizações envolvidas, no tipo de envolvimento (ganglionar ou visceral), na distribuição da doença e na presença dos chamados sintomas B (febre, sudorese noturna, perda de peso significativa).

Uma avaliação acurada e precoce da resposta terapêutica e também necessária durante o tratamento. Trabalhos tem demonstrado que a sensibilidade do linfoma a terapia especifica se reflete na rapidez de regressão tumoral com o tratamento; uma taxa elevada de regressão tumoral e preditiva de melhor resultado, com alta taxa de cura (BAR-SHALON et al, 2001). A identificação dos pacientes em risco de um curso clinico desfavorável, contudo, ainda e um importante problema diagnostico porque as imagens radiológicas orientadas para a morfologia, que são bastante efetivas no estadiamento inicial, são relatadas como imprecisas na detecção de doença residual pós-tratamento, uma vez que não existe nenhuma característica radiográfica que permita diferenciação entre tecido maligno e tecido necrótico/fibrose.

2. A TECNOLOGIAⁱⁱ

A PET (do inglês Positron Emission Tomography) é uma técnica de diagnóstico por imagens do campo da medicina nuclear desenvolvida no início dos anos 70, logo após a tomografia computadorizada. Ela utiliza traçadores radioativos e o princípio da detecção coincidente para medir processos bioquímicos dentro dos tecidos. Diferentemente de outras tecnologias de imagem voltadas predominantemente para definições anatômicas de doença — como os raios-X, a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (MRI) — a PET avalia a perfusão e a atividade metabólica tissulares, podendo ser utilizada de forma complementar ou mesmo substituta a estas modalidades. Porque as mudanças na fisiologia tumoral precedem as alterações anatômicas e porque a PET fornece imagens da função e da bioquímica corporais, a tecnologia é capaz de demonstrar as alterações bioquímicas mesmo onde não existe (ainda) uma anormalidade estrutural evidente, permitindo o diagnóstico mais precoce (JONES, 1996; BLUE CROSS e BLUE SHIELD, 2002).

A tecnologia utiliza derivados de compostos biologicamente ativos ou fármacos, marcados com emissores de pósitrons e que são processados internamente de uma maneira virtualmente idêntica às suas contrapartidas não-radioativas, fornecendo o mecanismo para registrar a atividade metabólica in vivo. A distribuição desses compostos pode ser medida com um tomógrafo PET, que produz imagens e índices quantitativos dos tecidos e órgãos corporais.

Em estudos na área de oncologia, um aumento na utilização da glicose pelas células cancerosas é a racionalidade subjacente ao uso comum do 18F-fluoro-2-deoxiglicose (FDG), um análogo da glicose, como um radiotraçador (ROHREN et al, 2004) As diferenças de metabolismo entre o tecido normal e neoplásico conduzem a um grande contraste na captação do radiofármaco e a estabilidade in vitro e meia vida prolongada do FDG (cerca de 110 min) permitem seu transporte de centros com ciclotron, onde são produzidos, a outros com o tomógrafo PET. A interpretação das imagens pode ser feita de forma qualitativa ou visual ou semiquantitativa, usando índices de captação como o SUV (Standardized Uptake Value), que se define como o quociente entre a captação do FDG na lesão e a captação média no resto do organismo. Seu cálculo é influenciado por diversos fatores: dose injetada, peso do paciente, distribuição do FDG no organismo, níveis endógenos de glicose, momento de aquisição do estudo, tamanho da lesão, tamanho e localização da região de interesse, etc. O

ⁱⁱ Texto do trabalho: Caetano R, Favoreto CAO, Fortes CPDD, Bastos CRG, Gonçalves FANI, Costa e Silva FV, Oliveira IAG, Rodrigues RRD, Silva RM. Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no Diagnóstico, Estadiamento e Reestadiamento do Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº7, Projeto PET-scan II, 2009.

uso desse índice facilita a comparação entre estudos evolutivos; é útil para avaliar a resposta terapêutica em um paciente individual e ajuda na diferenciação entre lesões benignas e malignas (valor de corte usual em torno de 2,5-3,0); entretanto, a forma mais frequentemente utilizada de avaliação das imagens é a comparação qualitativa — e, portanto, mais subjetiva — entre as áreas (FONT, 2007).

A PET é uma tecnologia de imagem complexa, custosa e multicomponente. Diferentemente do TC e da MRI, em que a tecnologia de imagem é constituída apenas pelo equipamento de imagem per si (o tomógrafo ou scanner), no caso da PET os sistemas envolvem não apenas os aparelhos que detectam a radiação resultante do decaimento do pósitron (que dará origem à imagem reconstruída), mas ainda o conjunto de equipamentos relacionados à produção dos radionuclídeos e sua posterior combinação a elementos biológicos (ciclotrons e geradores, e unidades de síntese), para que venham a funcionar como um radiotraçadoriii.

O scanner PET é um equipamento similar, em aparência, ao tomógrafo computadorizado, que detecta a radiação resultante da aniquilação do pósitron e do elétron combinados. Os vários tipos de tomógrafos existentes diferenciam-se, fundamentalmente, em relação a duas variáveis o material e número dos detectores, e os diversos arranjos geométricos desses detectores nos sistemas PET que respondem por diferenças na resolução espacial, na sensibilidade e na qualidade final das imagens obtidas. Na atualidade, existem quatro designs dominantes no mercado: (1) tomógrafos PET com anel completo, operando em duas ou três dimensões; (2) tomógrafos PET com anel rotatório parcial; (3) gama-câmaras modificadas para imagem coincidente; e (4) gama-câmaras modificadas com colimador de alta-energia para fótons de 511 keV. Cada um desses sistemas possui uma relação custo/performance diferente, relação esta que precisa ser levada em conta nos estudos de acurácia diagnóstica desta tecnologia de imagem; apenas os dois primeiros tipos de design — também chamados de sistemas PET dedicados — são indicados para exames nos cânceres mamários.

A tomógrafo PET melhorou significativamente seu desempenho desde o início do seu desenvolvimentoiv, com as unidades PET mais recentes apresentando resolução de 4 a 5mm. FDG-PET e TC fornecem, respectivamente, informação funcional e anatômica; ainda que a PET tenha uma grande resolução de contraste, sua resolução espacial é baixa, enquanto a TC possui alta resolução espacial, permitindo um melhor reconhecimento anatômico e, quando

ⁱⁱⁱ Para descrição mais detalhada da base técnica da PET e dos componentes da tecnologia, ver CAETANO et al, 2004.

^{iv} Para maiores detalhes, ver CAETANO, 2002; CAETANO et al, 2004.

utilizada com contraste injetável, fornecendo informações sobre o fluxo vascular e permeabilidade tissular. Mais recentemente, na tentativa de suprir as carências de uma tecnologia com os benefícios da outra, surgiu o PET-TC. Integração das duas modalidades pode tomar três formas: (1) fusão visual das imagens, com as imagens feitas pelas duas tecnologias sendo examinadas e comparadas próximas umas das outras e a fusão tomando lugar na mente do examinador; (2) integração de imagens obtidas em separado, realizada com um software de fusão de imagens; entretanto, diferenças nas velocidades do leito e na posição do paciente e o movimento dos órgãos internos apresentam-se com problemas e desafios a sua utilização; (3) equipamentos híbridos, tomógrafos PET-TC, que registram simultaneamente as imagens anatômica e funcional em um único exame; os dados da TC são empregados para corrigir a atenuação fotônica da dispersão da radiação e os erros de volume parcial da imagem PET, se mostrando com maior acurácia de interpretação (vonSCHULTHESS et al, 2006; BLODGETT et al, 2007). Os primeiros protótipos destes equipamentos híbridos datam de 1998 e os primeiros aparelhos começaram a ser comercializados em 2001; todos os PET-TC atualmente comercializados usam tecnologia TC multi-slice.

A tecnologia é usualmente utilizada em base ambulatorial. Pelo fato de usar radioatividade de meia-vida muito curta, a exposição à radiação é baixa e muito menor que nos procedimentos que utilizam raios-X. Em termos de contra-indicações e riscos, a gravidez é citada como uma contraindicação ao uso porque a imagem de pósitrons requer a administração de um radiofármaco que libera raios gama, expondo o feto à radiação. Mulheres em lactância devem suspender a amamentação dos recém-nascidos 24h antes do procedimento, para reduzir concentração no tecido mamário. Outras contra-indicações relativas incluem claustrofobia, incapacidade de suportar a posição supina por pelo menos 1h ou de cooperação durante o exame.

A PET pode ser menos acurada nos diabéticos porque o FDG é um análogo da glicose; em pacientes com glicemias elevadas (≥ 160 - 180 mg/dL), devem ser tomadas as medidas necessárias para que haja normalização da glicemia antes da realização do exame; nos demais, recomenda-se jejum de 4 horas precedendo o procedimento. Ainda como parte da preparação para o exame, se recomenda evitar exercícios físicos prévios à exploração, indica-se período de repouso mínimo de 60 minutos, e alguns ainda recomendam a administração, 15 minutos antes da injeção do radiofármaco, de um miorrelaxante para diminuir a captação muscular fisiológica. Ingestão de líquidos, de modo a prover adequada hidratação e eliminação do FDG, e esvaziamento vesical complementam os procedimentos de preparação. Em crianças, pode ser necessário sedação ou uso de anestésicos, devido à dificuldade de cooperação e

imobilização. Não tem sido descritos fenômenos de intolerância nem reações anafiláticas ao FDG (SCHELBERT et al, 1998; BOMBARDIERI et al,2003; DELBEKE et al, 2007).

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA: Uso da tomografia por emissão de pósitrons (pet) no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento do linfoma maligno ([Estudo anexado](#))

O PTC tem por foco o uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), uma tecnologia da área de medicina nuclear, no diagnóstico, estadiamento e re-estadiamento dos linfomas malignos. Embora pareça ser uma ferramenta diagnóstica útil no linfoma, não existe consenso sobre o lugar da PET no manejo da doença, ela não se encontra ainda coberta pela tabela de reembolso do SUS ou no rol de procedimentos da ANS, e as pressões para essa incorporação vem se intensificando.

O trabalho buscou avaliar as evidências disponíveis quanto a sua acurácia em três indicações clínicas: estadiamento de linfomas Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH) a época do diagnóstico; avaliação da resposta ao tratamento, e diagnóstico de lesões residuais pós-terapia. Foram ainda buscadas evidências acerca da sua influência nas decisões de manejo clínico-terapêutico e seu impacto nos desfechos em saúde.

Utilizaram-se três estratégias complementares: (1) pesquisa de avaliações produzidas por agências de avaliação tecnológica em saúde, a partir da base de dados da INAHTA, que contem registros sobre relatórios já publicados e projetos em execução por seus membros; (2) levantamento de guidelines e protocolos de prática relativos ao uso da PET nos linfomas, a partir das fontes: National Guideline Clearinghouse; National Library of Guidelines; projeto Diretrizes da AMB/CFM; busca manual nos sites das seguintes sociedades de especialidades: Colégio Brasileiro de Radiologia; Sociedade Brasileira de Cancerologia; Sociedade Brasileira de Oncologia; e Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; e (3) pesquisa bibliográfica, a partir das bases MEDLINE, Cochrane, LILACS e SCIELO, concentrando-se na busca de evidências baseadas em revisões sistemáticas e metanálises, que correspondem a metodologias de síntese da literatura que fornecem o mais alto nível de evidência para guiar decisões clínicas e informar protocolos de prática.

Foram identificadas 23 revisões produzidas por 14 diferentes agências de ATS, de 10 países diversos, publicadas entre 1999-2009, metade das quais nos últimos 5 anos. Em termos de guidelines e protocolos de prática relacionados a PET e linfoma, foram identificados 16

documentos, todos produzidos no período entre 2000-2009 (56,2% a partir de 2005). Por fim, a pesquisa bibliográfica resultou na inclusão de 7 revisões sistemáticas, cinco delas envolvendo também metanálise, publicadas de 2005 a 2008.

Os diversos problemas metodológicos define um nível de evidências ainda imperfeito (maioria, 2 a 3), o que confere as recomendações grau B. A análise do conjunto de documentos aponta que a PET possui utilidade clínica nos linfomas, destacando-se sua acurácia diagnóstica na avaliação de resposta ao tratamento e no exame de massas residuais, para diferenciação entre tecido cicatricial e tumor viável (nível de evidências 2). Seu papel no estadiamento é mais incerto, ainda que pareça ser de particular valor para as localizações extraganglionares da doença, dada a possibilidade inerente da tecnologia de realizar exames de corpo inteiro em um único procedimento (nível de evidências 2). Os estudos foram unânimes em contra-indicar seu uso no diagnóstico primário dos linfomas.

Parte das evidências encontradas foi produzida sem separar os dois tipos de linfomas ou seus subtipos histológicos, para os quais a PET possui acurácia distinta. Avaliações comparativas com outras técnicas usadas no manuseio diagnóstico dos linfomas, em particular no que se refere a TC, não são ainda conclusivas de todo, pelo pequeno número de estudos e pelos problemas metodológicos frequentes nos existentes.

As evidências relativas aos equipamentos PET-TC são ainda em pequeno número, pelo relativo pouco tempo de disponibilidade da tecnologia. A possibilidade de combinar imagem anatômica e funcional, superando as limitações de ambas as tecnologias, e a maior acurácia apresentada nos trabalhos frente as duas técnicas em separado, falam a favor de um desvio para essa nova modalidade.

As evidências disponíveis estão concentradas na acurácia da PET, ao invés de avaliações sobre o valor clínico da informação trazida pela tecnologia na tomada de decisão médica, como mudanças no manuseio clínico-terapêutico, ou sobre seu impacto nos resultados em saúde. Esse conhecimento seria fundamental para melhor orientar as decisões em saúde, evitando procedimentos desnecessários e/ou de risco, e a redução de morbidades.

Os diversos diferenciais e limitações apontadas reforçam a recomendação que a eventual incorporação as tabelas de reembolso de procedimentos médicos se faça tomando por base não apenas a aplicação — uso em linfomas — mas vinculando indicações específicas — avaliação de massas residuais, por exemplo. Uma liberação aberta do reembolso poderá favorecer um uso não racional e sem vantagens clínicas para os pacientes, se empregado para indicações não definidas.

Por fim, com vistas a superar as lacunas informacionais, sugere-se a realização de pesquisas que melhor avaliem o valor clínico da informação trazida pela PET na tomada de decisão médica e o desenvolvimento de estudos de custo-efetividade de base local, que considerem as especificidades brasileiras, e que poderiam trazer mais subsídios às decisões sobre a incorporação da tecnologia na condição patológica e indicações pretendidas.

4. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE: Tomografia por Emissão de Póstron (PET) em pacientes com Linfoma: A utilização de PET em pacientes com linfoma é mais custo-efetiva em relação às alternativas disponíveis no SUS e qual a estimativa de impacto orçamentário?” **([Estudo anexado](#))**

Tecnologias: Tomografia por Emissão de Póstrons (PET).

Indicação: Estadiamento de pacientes com linfoma.

Caracterização da tecnologia: Os exames diagnósticos aprovados no Brasil para estadiamento de pacientes com linfoma são os métodos convencionais de tomografia computadorizada, exames de sangue, biópsia de medula óssea e cintilografias.

Pergunta: “A utilização de PET em pacientes com linfoma é mais custo-efetiva em relação às alternativas disponíveis no SUS e qual a estimativa de impacto orçamentário?”.

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma ampla busca nas bases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Tripdatabase, Scielo (via Bireme) e Lilacs (via Bireme) e no Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (SISREBRATS). Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizaram-se os modelos para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados propostos pela Colaboração Cochrane (Jadad e colaboradores).

Métodos para avaliação econômica: (1) Foram comparados custos e ressarcimentos segundo a Tabela do SUS do uso de recursos observados em estudos clínicos realizados em um hospital universitário do Brasil. (2) As probabilidades de desfechos observadas nos estudos clínicos brasileiros foram utilizadas para construir um modelo comparando as alternativas diagnósticas convencionais e com PET-CT, onde custos observados e ressarcimentos segundo a Tabela do

SUS foram aplicados visando estimar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário. A análise de sensibilidade foi realizada, variando os custos, ressarcimentos e a qualidade de vida.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram encontrados sete estudos clínicos na pesquisa em forma de artigos completos que abordavam avaliação de custo-efetividade da PET em pacientes com linfoma. Somente seis ensaios clínicos atenderam aos critérios de inclusão para a revisão. Não foi encontrado nenhum estudo randomizado controlado sobre PET em nenhum cenário clínico. Desta forma, concluímos que uma revisão narrativa da literatura seria a única maneira de apresentar uma visão geral sobre o assunto. Todos os estudos demonstraram relação de custo-efetividade aceitável para a utilização de FDG-PET em pacientes com linfoma. Embora o número de estudos disponíveis seja limitado, há uma demonstração consistente do custo-efetividade da FDG-PET em pacientes com linfoma.

Resumo das considerações econômicas: Os estudos clínicos brasileiros observaram 198 pacientes com linfoma, durante 15 ± 5 meses $26,5 \pm 12$ meses, respectivamente, com custo total incluindo estadiamento e tratamentos de R\$ 12.389.231,01 mediante a estratégia diagnóstica convencional ou R\$ 12.283.997,01 com PET-CT. Isto resultou no custo médio de R\$ 62.571,87 convencionalmente e R\$ 62.040,39 com PET-CT. A PET diagnosticou corretamente 27% mais casos e levou à uma economia institucional de -0,85%. O respectivo ressarcimento SUS do programa dos 198 pacientes foi de R\$ 5.373.399,92, equivalendo à média de R\$ 27.138,38 para estadiamento e tratamentos. Caso o custo operacional da PET-CT, R\$ 2.037,00, seja reconhecido como possível montante de ressarcimento, o valor total resultaria em uma margem de 6% de aumento dos ressarcimentos do somando o total de R\$ 5.702.684,60.

Assumindo a mesma distribuição de morbidade, uso de recursos e custos dos casos observados nos estudos clínicos brasileiros, o programa de estadiamento dos 12.510 novos casos previstos, de 9.640 LNH e 2.870 LH, custaria R\$ 374.349.553,66 convencionalmente para diagnosticar e tratar corretamente 8.444 casos e com o auxílio da PET-CT, 4,3% mais econômica para diagnosticar e tratar corretamente 10.737 pacientes custaria R\$ 358.385.280,08. Desta forma, foram construídos modelos com o auxílio do software TreeAge™, onde houve vantagens econômicas de R\$ 8.405,00 e R\$ 10.160,00, respectivamente, da acurácia adicional de 8,7% e 9,8% da PET-CT em prevenir internações e biópsias, reclassificando corretamente 21% mais pacientes com LH e 45% mais pacientes com LNH após a 1ª linha de tratamento. A influência das variáveis de tratamento dominou as análises de custos e ressarcimentos, representando de 87% a 95% dos totais. A comparação à estratégia convencional de diagnósticos nos ressarcimentos igualmente favorece a estratégia com a PET-CT, com 9,35% superior acurácia e economias incrementais de R\$ 2.013,82,

mostrando relação média de custo-efetividade de R\$ 31.552,24 com a PET-CT versus R\$ 33.435,54 sem a utilização da PET-CT. Aplicando-se a variação do ressarcimento dos tratamentos e estadiamentos \pm desvio padrão e premissas de valores extremos, resultou em um aumento de valor médio esperado de ressarcimento total de R\$ 41.227,73 para R\$ 44.382,96 para cada paciente. Esta última estimativa permanece robusta mesmo com a variação extrema da probabilidade de qualidade de vida dos doentes. Assim, a relação de custo-efetividade máxima da CT foi de R\$ 42.102,29 com 79% de reconhecimento correto dos estadios, em comparação com 89% de efetividade da PET-CT e sua relação máxima de custo-efetividade de R\$ 39.571,29.

Conclusões: Os resultados da PET demonstraram 8,7% e 9,8% maior acurácia no estadiamento e na avaliação de resposta do que métodos convencionais de imagem, e, assim, melhorou a condução de 10,25% a 40% dos casos.

Em comparação com a estratégia convencional de diagnósticos, custos e ressarcimentos da estratégia com a PET-CT apresentaram vantagens econômicas que igualmente a favorecem tanto no estadiamento inicial e ao término do tratamento.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo do impacto orçamentário foram consideradas as premissas: impacto final (teto de gasto) calculados a partir dos casos incidentes; cobertura no SUS de 75% e a penetração do exame de 100% para as indicações proposta. O cálculo do valor do exame foi de R\$ 2.107,22

Tabela do SUS: Linfomas

	INCA – 2012/2013	SUS – (75%)	Adicional R\$ 1.606,80	Integral R\$ 2.107,22
Incidência	9.640	7.230	R\$11.617.164,00	R\$ 15.235.200,60
Resposta (45%)	4.338	3.254	R\$5.227.723,80	R\$ 6.855.840,27
Total	13.978	10.484	R\$ 16.844.887,80	R\$ 22.091.040,87

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

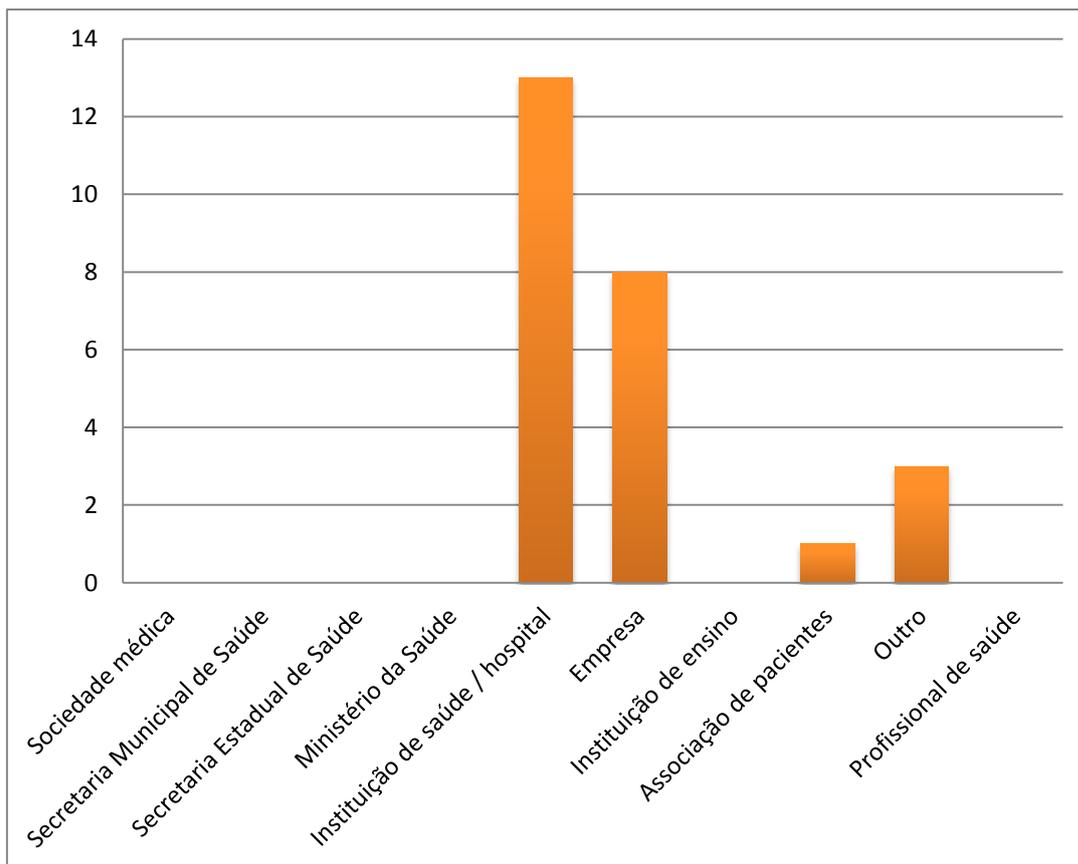
Todos os estudos demonstraram relação de custo-efetividade aceitável para a utilização de FDG-PET em pacientes com linfoma. O programa de diagnóstico inicial e após a 1ª linha de quimioterapia - com a PET-CT – demonstrou-se mais custo-efetiva, pois diminuiu custos e forneceu maior resolutividade. Os resultados da PET-CT demonstraram 8,7% e 9,8% maior acurácia no estadiamento e na avaliação de resposta do que métodos convencionais de imagem, e, assim, melhorou a condução de 10,25% a 40% dos casos. Em comparação com a estratégia convencional de diagnósticos, custos e ressarcimentos da estratégia com a PET-CT apresentaram vantagens econômicas que igualmente a favorecem tanto no estadiamento inicial e como ao término do tratamento.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 19ª reunião ordinária, realizada nos dias 04 e 05 de setembro, recomendou a incorporação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

8. CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 25 contribuições à consulta pública a incorporação da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. As contribuições foram enviadas na sua maioria por instituições de saúde e empresa, conforme gráfico abaixo:



As contribuições encaminhadas foram a favor das incorporações para a indicação proposta do PET CT, as manifestações que tiveram bases técnicas acompanharam o que foi deliberado pelo plenário da CONITEC.

Uma contribuição relevante foi a necessidade de ter disponível parâmetros para o monitoramento de segurança, recomendando a certificação de qualidade e implementação de tecnovigilância para os equipamentos PET-CT.

Foi anexado às contribuições um documento do Instituto Nacional do Câncer (INCA), listando outras indicações e condições de uso da tecnologia. A incorporação de novas indicações esta condicionada a avaliação pela CONITEC. Também foi recebida uma tese com as mesmas indicações que sustentam tecnicamente a incorporação na condição deste relatório.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 21ª reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de dezembro de 2013 deliberaram, por unanimidade, por unanimidade recomendar a incorporação do PET-CT para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do

linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde, conforme critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 74/2013.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 9, DE 22 DE ABRIL DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar o PET-CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o PET-CT no estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento do linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8754&Itemid=423.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: DOU nº 76 de 23 de abril de 2014, pág. 79.

11. REFERÊNCIAS

- Blue Cross and Blue Shield of Massachusetts. PET scans - positron emission tomography. Policy 358, 2002 In:<http://www.bcbsma.com/hresource/358.htm>
- Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF et al. European Association of Nuclear Medicine FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:BP115-BP124.
- Caetano R, Favoreto CAO, Fortes CPDD, Bastos CRG, Gonçalves FANI, Costa e Silva FV, Oliveira IAG, Rodrigues RRD, Silva RM. Uso da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) no Diagnóstico, Estadiamento e Reestadiamento do Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS. Relatório de Pesquisa nº7, Projeto PET-scan II, 2009.
- Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. *European Journal of Cancer* 1992; 28A(11): 1847–1850.
- Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET-CT. *J Nucl Med* 2006; 47:885-895
- ECRI. Positron Emission Tomography (PET) for for Diagnosis and Staging of Lymphoma. *Windows on Medical Technology*. 2007.
- ECRI. Positron Emission Tomography (PET) for Monitoring Response to Treatment for Lymphoma. *Windows on Medical Technology*. 2007.
- Font CR, Aguirre ACR, Calderon RV. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Utilidadde la PET-FDG en la valoración de la respuesta del linfoma. Revisión sistemática de los resultados tras quimioterapia e inmunoterapia Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007, 90 p.
- Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging. *European Journal of Nuclear Medicine* 1996; 23(2): 207-211.
- Kennedy BJ, Loeb V, Peterson V. Survival in Hodgkin's Disease by stage and age. *Medical & PediatricOncology* 1992; 20(2):100–104.
- Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004; 231:305-332.
- Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, et al. Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998; 39: 1302–1305.