

Terapia Fotodinâmica para lesões de pele
não melanoma

Novembro/2019



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Terapia Fotodinâmica para lesões de pele não melanoma

Brasília – DF
(2019)

2019 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 Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Espanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem Gráfico Floresta demandante.....	22
Figura 2 - Representação da Estrutura do Modelo de Decisão.....	30
Figura 3 - Análise de sensibilidade unidirecional com gráfico de tornado.....	37
Figura 4 - Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística	38
Figura 5 – Gráfico de disposição a pagar de Monte Carlo	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Aparelhos disponíveis no mercado brasileiro	19
Quadro 2 – Sumário de Análise das Evidências – GRADE.....	27
Quadro 3 - Eventos adversos associados ao uso da TFD	28
Quadro 4 - População elegível para Tratamento com Terapia Fotodinâmica	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pergunta Estruturada (PICO)	23
Tabela 2 – Parâmetros de custos e efetividades adotados no modelo de decisão	34
Tabela 3 - Sumário dos custos e consequências do caso base.....	35
Tabela 4 - Impacto Orçamentário da Incorporação da Terapia Fotodinâmica (TFD)	42

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	6
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	DOENÇAS	9
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	9
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	11
5.	TECNOLOGIA.....	12
5.1	DESCRIÇÃO	14
5.2	FICHA TÉCNICA	17
5.3	MODELOS APROVADOS PELA ANVISA	17
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	17
6.1	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	18
6.2	EVIDÊNCIA CLÍNICA (PARECERISTA EXTERNO).....	20
6.2.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	21
6.2.2	RESULTADO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS	22
6.2.3	SEGURANÇA	25
6.3	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	27
6.4	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	38
6.5	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	41
6.6	CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	42
6.7	DECISÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	43
7.	REFERÊNCIAS.....	44

APÊNDICE 1..... 47
APÊNDICE 2..... 48
APÊNDICE 3 49
APÊNDICE 4 51
APÊNDICE 5..... 52
ANEXO 1 53
ANEXO 2..... 54

1. 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 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 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, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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, Inovação 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, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em novembro de 2018, pelo **Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF) da Universidade de São Paulo (USP)** sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da terapia fotodinâmica para lesão de pele do tipo câncer não melanoma, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Ressalta-se que apenas a pergunta de maior relevância clínica foi avaliada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. ”

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Terapia Fotodinâmica

Indicação: Lesões de pele do tipo câncer não melanoma

Demandante: Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF) - Universidade de São Paulo (USP).

Introdução: O câncer de pele não melanoma é a neoplasia de maior incidência, mas com baixa letalidade e prognóstico favorável quando precocemente tratado. O carcinoma basocelular (CBC) responde por 80% dos casos, de evolução lenta e menos agressivo. O padrão ouro para o tratamento é a excisão cirúrgica do tumor, recomendação estabelecida em diversas diretrizes internacionais, como no Brasil. No entanto, costuma ser ponderada a sua indicação quando a lesão se localiza em algumas áreas críticas ou esteticamente sensíveis. Algumas modalidades tópicos disponíveis oferecem bons resultados cosméticos e ausência de recidivas. No entanto, algumas características tumorais como o tamanho, a localização e a patologia influenciam na seleção do tratamento. Adicionalmente o custo e a preferência do paciente devem ser considerados na seleção da terapia apropriada.

Pergunta: A Terapia fotodinâmica é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de câncer de pele do tipo não melanoma quando comparada à cirurgia?

Evidências científicas: A terapia fotodinâmica foi menos eficaz que a cirurgia para o resolução total da lesão, com um (RR = 0,93; IC 95% 0,89-0,98). Para o risco de recidivas em 12 meses, os estudos se mostraram heterogêneos, impactando na imprecisão dos resultados e na qualidade da evidência, mas os resultados mostraram que pacientes tratados com terapia fotodinâmica apresentaram possibilidade de recidiva nas lesões em mais de doze vezes quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia (RR 12,42; IC 2,34-66,02). A ocorrência de um melhor efeito cosmético foi duas vezes maior com a terapia fotodinâmica (OR 1,87; IC 1,54-2,26) quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia.

Avaliação econômica: Ao avaliar os custos e consequências da terapia fotodinâmica comparada à retirada cirúrgica nos casos de carcinomas basocelulares de baixo risco em um modelo de decisão com horizonte de cinco anos, obteve-se uma Razão de Custo-Efetividade Incremental de **R\$ 7.145,11** utilizando como denominador o bom desfecho cosmético. Contudo, ao se considerar o impacto da recidiva na contabilização dos benefícios, a RCEI obtida foi de **R\$ 263.934,72** por cada **boa resolução cosmética sem recidiva**. Em virtude do impacto do seu pior desempenho em relação à recorrência de lesões, a TFD

somente se apresentaria como uma alternativa custo-efetiva em relação à retirada cirúrgica mediante uma redução mínima de 48% de seu custo.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Com base nos cenários de impacto orçamentário construídos, seria necessário um aumento de mais de R\$ 38 milhões no orçamento, em um ano, caso a terapia fosse disponibilizada a todos os pacientes com tumores basocelulares superficiais. Em um cenário alternativo, com uma redução de metade de seu custo ou de seu uso restrito aos tumores superficiais de cabeça e pescoço, o impacto estimado é de aproximadamente R\$ 12 milhões.

Experiência internacional: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* recomenda a terapia fotodinâmica para tumores de pele não melanoma (incluindo lesões cutâneas pré-malignas e primárias não metastáticas). Não foram identificadas recomendações sobre o uso da terapia fotodinâmica na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Considerações gerais: Os achados demonstram que a fototerapia é eficaz para remoção das lesões com vantagens cosméticas quando comparada à cirurgia tradicional, mas com maior risco de recidiva. A terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa à retirada cirúrgica em tumores superficiais de baixo risco nas situações em que o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec em sua 82ª reunião ordinária, no dia 10 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da terapia fotodinâmica para pacientes com lesões de pele não melanoma, do tipo tumores basocelulares de baixo risco (quadro superficiais com diâmetro < 2 cm ou nodulares com infiltração < 2 mm). Considerou-se que apensar do benefício cosmético com a terapia fotodinâmica, as evidências científicas apresentadas pelo demandante são frágeis, principalmente do ponto de vista de eficácia e segurança em comparação a cirurgia.

4. DOENÇA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os tumores de pele são classificados com finalidade epidemiológica, em câncer de pele melanoma (CPM) e o câncer de pele não melanoma (CPNM) (1). O CPNM é o mais incidente no Brasil, conforme registros do *Global Burden of Disease Study, 2016* (2), no entanto, com baixa letalidade e prognóstico favorável quando precocemente tratado. O CPM possui uma incidência mais baixa, com pior prognóstico e elevado índice de mortalidade (2,3).

O carcinoma basocelular (CBC), um dos dois subtipos do CPNM responde por 80% dos casos, é menos agressivo e de evolução lenta. Enquanto o carcinoma epidermóide (CE) ou espinocelular pode evoluir com maior gravidade devido à possibilidade de gerar metástases (3). Mundialmente os registros da incidência de CPNM se apresentam com uma ampla variabilidade devido à marcada associação geográfica com a doença. Um registro mundial da carga de doenças, com publicação em 2018, mostrou que em 2016 a incidência de CPNM foi de 1,5 milhão, com 886.000 CBC e os 635.000 de CE (2). Os CPNM representam importante impacto econômico aos serviços de saúde, além de relevante morbidade causada por acometer prioritariamente áreas visíveis como cabeça, pescoço e face (4).

No Brasil, estudo prospectivo para o biênio 2018-2019 estimou a ocorrência de 165.580 novos casos de CPNM diagnosticados entre homens e mulheres (1). O aumento da incidência de CBC representa um impacto significativo ao sistema de saúde devido aos seus custos e morbidade (5).

O CPNM possui elevada ocorrência em indivíduos com mais de 40 anos e pele clara, apesar da média de idade já estar diminuindo ao longo dos anos, em consequência da exposição excessiva aos raios solares por parte dos jovens (1). Fatores de risco ambientais e genéticos contribuem para a formação das lesões de pele, mas a exposição aos raios solares do tipo UVA e UVB ainda é o de maior importância. A localização das lesões no corpo está relacionada com os subtipos, como por exemplo, o CBC nodular predominando na região de cabeça e pescoço e o superficial sendo observado mais frequentemente em tronco (5).

O diagnóstico de CPNM comumente é clínico, com posterior confirmação por biópsia tecidual para avaliar as características histológicas, que servem como indicador de possível comportamento agressivo

do tumor (6). Descrevemos a seguir os três principais subtipos e a forma conhecida como lesão pré-maligna:

Carcinoma basocelular – o CBC se apresenta nas formas nodular, superficial e esclerosante, também conhecido como fibrosante ou carcinoma basocelular infiltrativo. São lesões que surgem em áreas do corpo comumente expostas ao sol, com 80% dos casos diagnosticados em cabeça e pescoço e o restante pelo tronco e braços. Tem-se também, relatos de detecção em áreas pouco comuns como axilas, região perianal e genital, palmas das mãos e solas dos pés. A forma nodular que é a mais clássica e se apresenta como uma pápula ou nódulo perolado, enquanto a superficial parece uma placa escamosa eritematosa. Já a forma infiltrante é uma placa endurecida e esbranquiçada, se assemelhando a uma cicatriz sem margens definidas (7). O alto risco de recorrência para o CBC também está associado a algumas características como, tamanho acima de 2 cm, localização na face e as margens da lesão no exame clínico mal definidas (6).

Carcinoma espinocelular ou epidermóide *in situ* - lesão também conhecida como Doença de Bowen causada pela proliferação de queratinócitos da epiderme e derme, de evolução lenta. As extremidades, como membros inferiores, cabeça e pescoço são as áreas mais acometidas e apesar de superficiais dificilmente atingindo a derme, requerem atenção devido ao risco potencial de progressão para destruição tecidual local ou metástase (5). O risco para recorrência e metástase está associado, não só ao tamanho acima de 2 cm como à sua profundidade, que é relevante quando além de 2 mm de espessura, mas também com o tipo histológico determinado na biópsia (6).

Ceratose actínica (lesão pré-carcinoma espinocelular) – é uma lesão neoplásica benigna, também descrita como ceratose senil ou solar, derivada a partir de proliferação atípica dos queratinócitos. Surgem nas áreas de maior exposição da pele aos raios solares de forma crônica por serem induzidas principalmente pela radiação UVA e B e com grande potencial para se transformar em um carcinoma espinocelular (8).

O estadiamento usualmente utilizado para classificar tumores malignos (TNM) e determinar sua extensão e prognóstico, se aplica apenas ao carcinoma epidermóide. Para o carcinoma basocelular a classificação leva em consideração dados da patologia e clínicos, conforme determinado pelo guia americano *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (9,10).

4.2. Tratamentos Recomendados

A excisão cirúrgica do tumor quer seja por técnica convencional ou micrográfica (Mohs) que garante uma margem livre de tumor, com melhor preservação de tecido ao redor da lesão é o tratamento considerado padrão ouro recomendado para o carcinoma basocelular e espinocelular. Na impossibilidade do procedimento cirúrgico ou recusa do paciente, as terapias tópicas podem ter sua indicação, como nos casos de CBC de baixo risco e localização em algumas áreas críticas ou esteticamente sensíveis (10).

A recomendação da cirurgia como primeira opção de tratamento está bem determinada em diversas guias internacionais, na Inglaterra (11), Austrália (12), Estados Unidos da América (EUA) (9), bem como no Brasil, em publicação no site da Sociedade Brasileira de Dermatologia (13). As características tumorais como o tamanho, a localização e a patologia influenciam diretamente a seleção do tratamento. Assim como o custo, na seleção da terapia apropriada, a preferência do paciente deve ser considerada. Outras modalidades terapêuticas que incluem desde aplicações tópicas de quimioterápicos (imiquimod ou fluorouracil), radioterapia em suas diversas formas (braquiterapia, radiação por feixe externo), crioterapia e a terapia fotodinâmica estão também recomendadas como opção de tratamento para os carcinomas basocelulares superficiais ou inoperáveis (13).

A radioterapia, embora descrita como uma possível forma de tratamento para tumores indolentes de pele possui um resultado cosmético pior do que o da cirurgia (10), além de recidivas em torno de 10% e 20% (14). Mais recentemente sua indicação vem sendo restrita a lesões com invasão de inervação ou estruturas nobres e tumores profundos (15). Ainda é limitada na literatura a quantidade de estudos disponíveis analisando comparativamente procedimentos cirúrgicos com a radioterapia, para o tratamento de carcinomas basocelulares (16) Da mesma forma, não foram identificados estudos de intervenção ou observacionais comparando diretamente a terapia fotodinâmica com as diversas formas de radioterapia ou diretriz internacionais que demonstrem a plausibilidade da comparação entre os tratamentos.

5. TECNOLOGIA

A Terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica indicada para o tratamento do câncer de pele não melanoma. Atua por meio de uma reação química ativada por luz, que causa a destruição seletiva das células do tecido alvo após absorverem a substância fotossensibilizadora que foi ativada por meio de feixes de luz do tipo LED (*light emitting diode*). A TFD tem sido usada também para tratar cânceres em órgãos internos, com um fotossensibilizador sistêmico e a luz introduzida por meio de uma fibra óptica. No entanto, a aplicação mais comum da TFD na medicina clínica é o tratamento de câncer e pré-câncer da pele (17).

A TFD vem sendo indicada como eficaz para o tratamento de ceratose actínica e câncer de pele precoce. No entanto, relatos de dor associada ao procedimento podem limitar o seu uso disseminado ou provocar interrupção precoce do tratamento (18).

Diferentes fontes de luz são utilizadas para a TFD, mas sua principal função é a de emissão de ondas compatíveis com o espectro de absorção do fotossensibilizante. Lâmpadas LED tem sua indicação voltada para o tratamento do cancer de pele não melanoma. Essa terapia tem por sua principal indicação lesões superficiais mesmo que múltiplas ou disseminadas. Recentemente a indicação de TFD foi ampliada para outros procedimentos na área da dermatologia (acne, psoríase, verrugas, fotoenvelhecimento, dentre outros) (17).

Os fotossensibilizadores são ácidos que possuem porfirinas fotoativas que possuem seletividade para células neoplásicas. Atualmente já existem diversas apresentações disponíveis como, o ácido 5-aminolevulinico (ALA) o metilaminolevulinato (MAL) aprovados para tratamento de ceratoses actinicas, carcinoma basocelular e doença de Bowen. Há relatos de que o ALA pode ser mais doloroso do que o MAL (18).

A TFD possui aprovação nos EUA pelo FDA (*Food and Drug Administration*) apenas para o tratamento de ceratose actínica, enquanto na União Europeia (UE) e em outros lugares do mundo já foi aprovada sua indicação para o tratamento de BCC e CE *in situ* (19).

Atualmente, estão disponíveis dois procedimentos passíveis de reembolso pelo SUS (Tabela 1).

Tabela 1. Procedimentos de fototerapia disponíveis para reembolso no SUS

Procedimento	Indicação (Código da CID-10)	Descrição	
03.03.08.011-6 - FOTOTERAPIA COM FOTOSSENSIBILIZAÇÃO (POR SESSAO) Valor de reembolso: R\$ 8,00	C840	Micose fungóide	CONSISTE NA EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO
	C841	Doença de Sézary	ULTRAVIOLETA A (UVA) DE COMPRIMENTO
	C845	Outros linfomas de células T e os não especificados	DE ONDAS DE 320 A 400 NANÔMETROS, COM USO CONCOMITANTE TÓPICO OU
	L400	Psoríase vulgar	SISTÊMICO DE AGENTES
	L401	Psoríase pustulosa generalizada	FOTOSSENSIBILIZANTE E FINALIDADE
	L402	Acrodermatite contínua	TERAPÊUTICA. MAXIMO DE 03 SESSÕES
	L403	Pustulose palmar e plantar	SEMANAIS E 50 SESSÕES ANUAIS
	L404	Psoríase gutata	
	L405	Artropatia psoriásica	
	L408	Outras formas de psoríase	
	L80	Vitiligo	
	L86	Ceratodermia em doenças classificadas em outra parte	
	03.03.08.010-8 - FOTOTERAPIA (POR SESSAO) Valor de reembolso: R\$ 4,00	C840	Micose fungóide
C841		Doença de Sézary	ULTRAVIOLETA B (UVB) DE COMPRIMENTO
C845		Outros linfomas de células T e os não especificados	DE ONDAS DE 209 A 320 NANÔMETROS, COM FINALIDADE TERAPÊUTICA. MAXIMO
L400		Psoríase vulgar	DE 03 SESSÕES SEMANAIS E 50 SESSÕES
L401		Psoríase pustulosa generalizada	ANUAIS.
L402		Acrodermatite contínua	
L403		Pustulose palmar e plantar	
L404		Psoríase gutata	
L405		Artropatia psoriásica	
L408		Outras formas de psoríase	
L80		Vitiligo	
L86		Ceratodermia em doenças classificadas em outra parte	

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP)

Contudo, conforme descrição disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (SIGTAP), tais procedimentos não são compatíveis com as indicações e comprimentos de onda da terapia fotodinâmica no tratamento de câncer não melanoma, estando todos dentro da faixa de emissão de luz ultravioleta (UV).

5.1. Descrição

A seguir, são apresentadas as características fornecidas pelo fabricante do equipamento LINCE (*Light in cell*)¹.

Características do aparelho:

- Fonte de luz LED vermelha de alta potência (comprimento de onda de tratamento de 630nm ± 10nm)² com tempo de contato ajustável para até 90 minutos com intervalos de 1 minuto;
- Conjunto óptico e fonte de luz LED violeta (comprimento de onda de 405nm ± 20nm) como evidenciador para o reconhecimento de lesões tumorais via fluorescência óptica.

Indicação:

- LINCE (*Light in cell*) é um dispositivo médico que utiliza a luz emitida por LED para auxiliar na terapia fotodinâmica aplicada à ceratose actínica, displasias, carcinoma espinocelular *in situ* (Doença de Bowen) e CBC;
- A fonte de luz do equipamento empregando elementos LED como emissores, tem ação tanto para o tratamento quanto para evidenciar a extensão do câncer;
- A interação do fármaco em forma de pomada com a luz emitida LED gera a fotorreação que leva as células cancerígenas à morte.

Recomendações de uso:

- O LINCE deve ser utilizado em conjunto com fotossensibilizadores a base de ALA ou metil-ALA com 16% a 20% para uso tópico (creme) na TFD;
- Preparo prévio da lesão – curetagem e aplicação de camada fina (cerca de 1 mm de espessura) de creme com o princípio ativo aminolevulinato de metila a 160 mg/g MAL na lesão cobrindo entre 5 – 10 mm da pele normal ao redor da lesão;

¹ MMOptics Ltda. LINCE (*Light in cell*) – Informações do fabricante. Disponível em: <https://mmo.com.br/pt-br/produtos/medicina/lince>

² De acordo com as definições da ISO 21348, a radiação ultravioleta (UV) tem seu espectro de comprimento de onda menor de 400 nm

- Após a aplicação do creme – aguardar ação por três horas com curativo oclusivo. Limpar a área com solução salina e expor a lesão imediatamente à luz vermelha, com espectro contínuo de 570 – 670 nm e dose total de luz de 75 J/cm². A intensidade da luz sobre a lesão não deve exceder 200 mW / cm².

Mecanismo de Ação:

- Possui duas peças de mão: EVIDENCIADOR e TRATAMENTO, a primeira executa a função de auxiliar a visualização da lesão quando iluminada por uma luz violeta do LED (com e sem o uso do fotossensibilizador). A segunda peça de mão executa o tratamento das áreas identificadas com lesão através da técnica PDT (*photodynamic therapy*) ou terapia fotodinâmica, onde um fotossensibilizador (creme) a base de ALA (ácido 5-aminolevulínico) ou metil-ALA é aplicada no local da lesão e ativada pela luz LED no intervalo espectral do vermelho.

Contraindicações:

- Não há contraindicações listadas pelo fabricante.

Acessórios incluídos no equipamento:

- Óculos de proteção 660nm - 780nm ou 808nm (Profissional);
- Óculos de segurança bloqueador (Paciente);
- Protocolos Clínicos (versão digital - CD);
- Braço flexível com suporte para o aplicador de tratamento.

Características Técnicas:

- Operação do evidenciador – (Intermitente) 15 minutos (ligado) e 2 horas (desligado);
- Spot de luz LED (diâmetro) para tratamento - 20mm±10%;
- Diâmetro do spot de luz LED: evidenciador - 20mm±10%;
- Comprimento de onda LED: tratamento - 630nm±10nm;
- Comprimento de onda LED: evidenciador - 405nm±20nm;
- Intensidade luminosa - permite ajuste para 50, 75, 100, 125 e 150 mW/cm²±10%;
- Intensidade luminosa máxima: evidenciador - 40 mW/cm²±20%;
- Ajuste do tempo: tratamento - 1m-90m (intervalos de 1m);
- Sonorizador para início e término da operação;
- Calibração e verificação do jogo de LED a cada dois anos.

Fotossensibilizadores disponíveis no mercado:

- Aminolevulinato de metila a 160 mg/g (MAL) - indicado para uso com a TFD. A TFD possui aprovação nos EUA pelo FDA apenas para o tratamento de ceratose actínica, enquanto na União Europeia e em outros lugares do mundo já foi aprovada sua indicação para o tratamento de BCC e CE *in situ*.
- Apresentação disponível no mercado brasileiro - Metvix® Galderma (Paris, França).

Outras apresentações (não liberado o uso no Brasil):

- Alacare® da Galderma-Spirig AG (Egerkingen, Suíça) - emplasto com o princípio ativo ácido 5-aminolevulínico (5-ALA).
- Ameluz® da Biofrontera AG (Leverkusen, Alemanha) - nanoemulsão contendo o princípio ativo ácido aminolevulínico hidrocloreto a 10%.

5.2 Ficha Técnica

Tipo: Produto para a saúde

Registro Anvisa: 80051429010

Fabricante: MM OPTICS LTDA - BRASIL

Nome do procedimento: Terapia Fotodinâmica

Nome técnico: Lince®

5.3 Modelos aprovados pela ANVISA

Diversos modelos de aparelhos para TFD que utilizam lâmpadas LED possuem registro na ANVISA, conforme alguns exemplos listados abaixo:

Quadro 1. Aparelhos disponíveis no mercado brasileiro, aprovados pela ANVISA.

Nome Produto*	Empresa	Fabricante	Registro	Preço Proposto pelo Demandante	Preço Internacional **	BPS***
LINCE	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA - BRASIL	80051429010	R\$ 392,00	-	-
VERSALIGHT ESC MEDICAL	MTI DO BRASIL TECNOLOGIAS LTDA	ESC MEDICAL SYSTEMS - ISRAEL	10360000006	-	-	-

EVINCE	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA - BRASIL	80051429011	-	-	-
CERCA	MM OPTICS LTDA	MM OPTICS LTDA - BRASIL	80051420021	-	-	-

*ANVISA: Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br/produtos/consultas>; **ECRI PRICE GUIDE: Fonte: <https://www.ecri.org/Pages/MyECRI.aspx> (Acesso em: 15/05/2019); ***Banco de Preços de Saúde Fonte: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf> (Acesso em:15/05/2019).

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O presente parecer foi realizado com o objetivo de analisar as evidências científicas apresentadas pelo Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF) da Universidade de São Paulo (USP), sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da TFD para o tratamento de lesões de pele do tipo câncer não melanoma, visando avaliar a sua incorporação no SUS. Ressalta-se que apenas a pergunta de maior relevância clínica foi avaliada neste relatório, uma vez que, no caso de mais de uma indicação, devem ser protocoladas na Conitec solicitações específicas para cada uma das indicações, conforme Art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 e Art. 26 da Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012

6.1 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

O relatório apresentado pelo CePOF da USP em novembro de 2018 foi elaborado com base nas três perguntas descritas a seguir, que não foram estruturadas com base no acrônimo PICO.

Perguntas:

1. Para pacientes com câncer de pele do tipo não-melanoma, o uso da Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção em comparação à técnica de remoção cirúrgica, com melhores resultados estético e menores custos?
2. Em lugares onde não há estrutura e recursos humanos para realização de cirurgias, a Terapia Fotodinâmica pode ser uma opção?
3. Para pacientes impossibilitados de fazer cirurgia, a Terapia Fotodinâmica é uma opção de tratamento?

Buscas na literatura foram realizadas em duas bases de dados eletrônicas: *PubMed* e *Web of Science* com restrição ao idioma inglês. O demandante citou Mendeley como uma base de dados, mas na verdade é um gerenciador de referências. Os títulos foram selecionados por dois revisores com uma terceira pessoa para discordâncias.

Critérios de inclusão descritos pelo demandante:

- Estudos - ensaios clínicos randomizados (ECR) com a TFD comparada à cirurgia para CBC e doença de Bowen. No caso da queratose actínica comparando a TFD com crioterapia.
- Desfechos – acompanhamento após tratamento por 3 meses.
- Estudos com uso da TFD associada a ALA e M-ALA

Critérios de inclusão descritos pelo demandante:

- TFD conjugada com outra técnica.

A qualidade metodológica foi avaliada por eles com base da Classificação de Nível de Evidência do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. O critério de inclusão dos estudos observacionais, que seriam utilizados caso não fossem elegíveis no mínimo três ECR foi considerado inadequado, uma vez que três ensaios de boa qualidade e com tamanho amostral adequado podem ser utilizados como base para uma decisão, enquanto os estudos observacionais frequentemente são prejudicados por vieses.

Uma análise crítica das evidências fornecidas pelo demandante identificou que não foi descrita uma pergunta estruturada com base na estratégia PICO, nem elaborada uma estratégia de busca reprodutível, conforme recomendação do Ministério da Saúde, apenas apresentados alguns descritores livres. Dessa forma, considerou importante elaborar uma pergunta estruturada com base no PICO que possa direcionar uma nova estratégia de busca para seleção dos estudos.

Apesar de manter para a estratégia de busca todos os subtipos de câncer não melanoma como população alvo, optou-se pela busca por evidências de eficácia e segurança da terapia fotodinâmica apenas para os casos de carcinoma basocelular comparada à cirurgia.

A meta-análise realizada foi considerada inadequada, pois incluiu dois estudos que correspondem à mesma população, em momentos diferentes (Mosterd, 2008 (20), Roozeboom, 2013 (21), o mais recente era a avaliação do follow-up após cinco anos. E também não incluiu um ECR que mostrava resultados desfavoráveis para a TFD (Berroeta, 2007)(22).

A análise que o demandante fez de sua meta-análise foi considerada equivocada, ao descrever que “... a meta-análise mostra que não há diferença estatística significativa entre o tratamento proposto, TFD e a cirurgia, uma vez que está perto do cruzamento da linha da nulidade. ”, uma vez que foi encontrada uma redução do risco relativo de 10% e o intervalo não cruza a linha do não efeito.

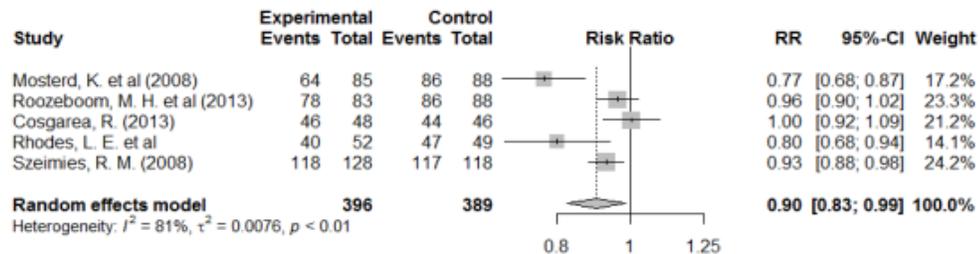


Figura 1. Imagem da meta-análise elaborada pelo demandante

A alegação de que a vantagem do TFD é não necessitar de centro cirúrgico e anestesista não procede, uma vez que pequenas cirurgias podem ser operadas em ambiente ambulatorial, e anestesiadas localmente pelo próprio cirurgião.

Outra informação que a TFD tem 90% de sucesso também foi considerada enviesada, uma vez que as recaídas chegaram a 35% em Roozeboom *et al* (21) em lesões com mais 0,7 mm de espessura.

6.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA (PARECERISTA EXTERNO)

A partir da análise do documento elaborado pelo demandante optou-se por desenhar novas estratégias de busca, com base nos critérios de inclusão estabelecidos no acrônimo PICO (Tabela 2), para localizar revisões sistemáticas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via Pubmed), Embase e Cochrane Library.

As estratégias de busca foram elaboradas sem restrições de idioma ou data, utilizando os descritores de acordo com cada base de dados eletrônica, e seguem descritas no Apêndice 1.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com o instrumento AMSTAR-2 (23) de forma a selecionar a revisão sistemática de maior rigor metodológico.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pelo grupo externo.

População	Pacientes com carcinoma basocelular (CBC) Carcinoma espinocelular <i>in situ</i> (sCEC) ou doença de Bowen Queratose actínica
Intervenção (tecnologia)	Terapia Fotodinâmica com uso de fotossensibilizador (MAL/ALA)
Comparação	Cirurgia
Desfechos (Outcomes)	Resolução da lesão após o tratamento Recorrência em 12 meses Benefício cosmético Eventos adversos
Tipos de estudos	Revisões Sistemáticas Ensaio clínico randomizado

Pergunta: A Terapia fotodinâmica é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de lesões de pele do tipo câncer não melanoma quando comparada à cirurgia?

Critérios de inclusão e exclusão: revisões sistemáticas (RS) que avaliassem lesões do tipo carcinoma basocelular superficial ou nodular com a TFD sem restrição para o uso do fotossensibilizador ou tipo de luz e comparasse com quaisquer das técnicas cirúrgicas. Para desfechos prioritariamente avaliando a resolução total da lesão e recorrência em doze meses.

Critérios de exclusão: terapia fotodinâmica com luz fracionada, associações da terapia fotodinâmica com outras terapias.

A radioterapia, embora descrita como uma possível forma de tratamento não foi selecionada como comparador pelos seguintes motivos, já citados anteriormente:

- O resultado cosmético é pior do que com a cirurgia (10)
- Não foram localizados estudos de intervenção ou observacionais comparando diretamente TFD com radioterapia
- Os eventos adversos cutâneos pós-radioterapia dificultam o manejo cirúrgico das recaídas que variam entre 10 e 20% (10, 14)

- Sua indicação e uso atual estão restritos a lesões com invasão de inervação ou estruturas nobres, e tumores profundos, diferente da indicação da TFD (14-15).

6.2.1 Seleção dos estudos

A partir de nova busca na literatura foram recuperados 135 publicações nas bases de dados, que após exclusão por duplicidade, e em seguida títulos e resumos resultaram em 68 para uma segunda fase de leitura de texto completo. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram selecionadas oito revisões sistemáticas conforme apresentado no fluxograma PRISMA (Apêndice 2). Após leitura completa e análise de qualidade, optou-se por utilizar as evidências descritas na revisão de melhor qualidade metodológica (Wang, 2015) (24) que foi avaliada como de moderada qualidade, e de onde foram extraídos os dados utilizados para a elaboração do parecer. No Apêndice 3 apresentamos os motivos para a exclusão das sete revisões com a respectiva classificação pelo AMSTAR-2.

6.2.2 Resultados da Revisão Sistemática selecionada

Wang et al., 2015

A RS conduzida por Wang e colaboradores (2015) (24), selecionada como base para análise das evidências desse parecer teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia fotodinâmica para o tratamento de carcinomas basocelulares comparada com outros procedimentos (crioterapia, placebo ou terapia tópica com imunomodulador).

As buscas foram realizadas nas três principais bases eletrônicas (Medline, Embase e Cochrane Library), além de buscas no sítio eletrônico *Clinical Trials* e outros websites, sem restrição de idioma no período anterior a outubro de 2013. Seleção restrita a ECR e extração dos dados por dois revisores independentes. A seleção final resultou em oito ECR publicados entre 2001 e 2013, envolvendo um total de 1583 pacientes com CBC de baixo risco (superficial e/ou nodulares) e com período de acompanhamento que variaram de seis meses a cinco anos.

Para análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados usaram o instrumento da *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Revman versão 5.1.0, 2011). As análises estatísticas

foram realizadas com o suporte da versão 5.2 do programa RevMan. Os autores não realizaram uma busca específica por eventos adversos e consideraram apenas os relatos descritos nos estudos incluídos.

Para o presente relatório, serão utilizados apenas quatro ECR (21-22,25-26) dentre os elencados na revisão sistemática, com um total de 477 participantes, por serem os únicos que compararam TFD com cirurgia conforme nossa pergunta de pesquisa. E de modo a facilitar a compreensão do leitor, estarão apresentados a seguir os dados das evidências sempre restritos aos quatro estudos anteriormente citados, conforme analisado na revisão sistemática pelos autores.

A análise do risco de viés (Anexo 1) descrita por Wang, 2015 mostrou que em apenas um (24) dos quatro ensaios incluídos, o método de randomização não foi descrito. Nos demais ECR, os autores do estudo demonstraram claramente que a ocultação da alocação era adequada. A análise foi conduzida por intenção de tratar nos quatro ECR. O estudo realizado por Berroeta *et al.* (22) foi relatado como de alto risco para outros tipos de viés por consideraram que as lesões de CBC no grupo de cirurgia foram incluídas sem uma biópsia prévia, e assim poderia favorecer uma melhor resposta com a TFD.

Os eventos adversos relatados como de maior frequência nos estudos foram dor, desconforto na pele, sensação de queimação, ardor, crostas, eritema. Os autores apenas citaram e descreveram que foram relatos, em sua maioria, de reações locais transitórias e de intensidade leve a moderada.

A seguir, descrevemos os resultados das análises das evidências identificadas nos quatro ECR e sumarizadas por Wang *et al.* em meta-análises, por tipo de desfecho pré-estabelecido, e que estão demonstradas em gráficos de floresta no anexo 2.

A TFD foi menos eficaz para a resolução total da lesão do que a cirurgia (RR = 0,93; IC95% = 0,89-0,98). Para o risco de recidivas em 12 meses, os estudos se mostraram heterogêneos, impactando na imprecisão dos resultados e na qualidade da evidência, mas os resultados mostraram que pacientes tratados com TFD apresentaram possibilidade de recidiva nas lesões em mais de doze vezes quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia (RR = 12,42; IC95%= 2,34-66,02).

Com relação ao efeito cosmético, a TFD mostrou um aumento significativo, com chance em quase duas vezes (OR = 1,87; IC95% = 1,54-2,26) para obtenção do desfecho quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia. Vale ressaltar que o desfecho cosmético tem impacto na decisão sobre a retirada de carcinomas basocelulares superficiais, de baixo risco.

A qualidade das evidências apresentadas foi avaliada utilizando o sistema GRADEPro, que as classificou de moderada a alta para os ECR que utilizaram como comparador a cirurgia, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Sumário de análise das evidências (SoF) GRADE para o tratamento de carcinoma basocelular com Terapia Fotodinâmica

Pergunta: Terapia Fotodinâmica comparado a Cirurgia para Câncer não melanoma - carcinoma basocelular

Bibliografia: Wang et al., 2014. PDT in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and metanalysis

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia Fotodinâmica	Cirurgia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Clareamento lesão (seguimento: média 3 meses)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	257/282 (91.1%)	269/273 (98.5%)	RR 0.93 (0.89 para 0.98)	69 menos por 1.000 (de 108 menos para 20 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recidiva 12 meses (seguimento: média 12 meses)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	19/244 (7.8%)	0/254 (0.0%)	RR 12.42 (2.34 para 66.02)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Efeito Cosmético (seguimento: média 12 meses)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	110/125 (88.0%)	60/131 (45.8%)	RR 1.87 (1.54 para 2.26)	398 mais por 1.000 (de 247 mais para 577 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Legenda: IC: Intervalo de Confiança RR: Razão de Risco a.Tamanho reduzido da amostra

6.2.3 Segurança

Para a análise de segurança do uso da terapia fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular optou-se pela extração dos relatos de eventos adversos descritos nas revisões sistemáticas inicialmente selecionadas. Uma vez que os estudos primários estavam reproduzidos em praticamente todas as oito revisões sistemáticas foram extraídos os dados referentes aos eventos adversos com a terapia fotodinâmica, do estudo que mostrou informações mais detalhadas por Omerod, 2010 (27) e estão apresentados no quadro a seguir.

Quadro 3. Eventos adversos associados ao uso da TFD descritos por Omerod, 2010.

Referência	População	Características do CBC	Intervenção	Comparador
Rodhes, 2004 (26)	103 indivíduos	118 CBC em várias áreas do corpo, exceto face e órbita.	TFD (MAL): Ardência = 16/52 (31%); Dor = 7/52 (14%); Eritema = 7/52(14%); Infecção = 0/52 (0%)	Cirurgia: Ardência = 0/49 (0%); Dor = 3/49 (6%); Eritema = 1/49 (2%); Infecção = 3/49 (6%)
Wang, 2001 (28)	88 indivíduos	CBC superficial e nodular em cabeça, pescoço e braços	TFD (ALA): Dor e desconforto durante e após procedimento. Tempo de cura maior que o comparador (p< 0,001)	Crioterapia: Números absolutos não reportados.
Basset-Seguín, 2008 (29)	118 indivíduos	201 CBC superficiais em diversas partes do corpo. Diâmetros de 6 a 15 mm em face e couro cabeludo; com < 20 mm em extremidades e pescoço e < 30 mm tronco.	TFD (MAL): Dor local (37%); Crostas (35%), Eritema (30%). Valor de p não reportado.	Crioterapia: Dor local (33%); Crostas (47%), Eritema (21%).
Kujipers, 2006 (30)	39 indivíduos	43 CBC nodular em diversas partes do corpo exceto periocular e couro cabeludo com diâmetros menores que 20 mm.	TFD (MAL): 1º ciclo EVA* = 2.84 (p<0.093); e 2º ciclo EVA = 3.89 (p<0.403)	TFD (ALA): 1º ciclo EVA = 4.38 E 2º ciclo EVA = 4.83
Mosterd, 2008 (20)	149 indivíduos	173 CBC nodulares em diversas áreas do corpo com < 2 mm	TFD (ALA): Infecção secundária = 1/83 (1%)	Cirurgia: Infecção secundária = 0/88 (0%). Valor de p não reportado.
Szeimies, 2008 (25)	196 indivíduos	CBC superficial com diâmetro entre 8 - 20 mm localizados em qq parte do corpo exceto face.	TFD (MAL): Eventos sem especificação = 37/100 (37%)	Cirurgia: Eventos sem especificação = 14/96 (15%). Valor de p não reportado.

Nota: ALA: ácido aminolevulinico; CBC: Carcinoma Basocelular; EVA = Escala Visual Analógica; MAL: metilaminolevulinato; TFD: Terapia fotodinâmica

Como observado, os eventos adversos foram principalmente reações locais transitórias, sendo a complicação mais comum a sensação de queimação na pele. De forma geral, os dados são consistentes com as conclusões da agência inglesa de avaliação de tecnologias em saúde NICE (recomendação IPG155) de que os danos potenciais do procedimento são mínimos no tratamento de tumores cutâneos que não melanoma. Em sua discussão, resalta também foram observadas incidências de ulceração de ulceração de 0% a 12% e que os dados de uma grande série de casos relataram alterações pigmentares e cicatrizes superficiais em 2% das lesões (10/483). Outros eventos adversos incluíram dor, eritema, crostas, coceira, edema e bolhas.

Carcinogênese

Em busca complementar nas bases do Pubmed e UptoDate[®] por informações sobre os efeitos adversos tardios da fototerapia, em especial relacionados ao seu potencial de carcinogênese, não foram identificadas revisões sistemáticas que sugerissem sua ocorrência na prática clínica do uso em tumores não melanoma.

Em revisão narrativa recente³ sobre os efeitos colaterais iniciais e tardios da terapia fotodinâmica, ao considerar as séries de casos disponíveis, publicados entre os anos de 1997 e 2016, foi relatado um total 56 lesões de carcinoma invasivo de células escamosas após tratamento com sessões de terapia fotodinâmica (521 pacientes observados). Discute-se que o efeito mutagênico da terapia é controverso, tendo autores afirmando que a intervenção não é diretamente mutagênica e outros demonstrando que as espécies reativas de Oxigênio geradas após a fotossensibilização podem causar danos ao DNA e ativação de oncogenes. Os autores concluem que o papel da TFD como promotora de doenças malignas da pele ainda não está completamente esclarecido e sua influência no desenvolvimento de tumores em humanos requer estudos adicionais. Tais conclusões são consistentes com a recomendação IPG155 (2006) do NICE, sobre o uso da terapia fotodinâmica em câncer não melanoma, onde é destacado que os especialistas concordam com a possibilidade teórica de carcinogênese da terapia fotodinâmica, contudo, em um risco muito baixo.

É importante destacar que todas as publicações citadas são relatos e séries de casos retrospectivas, com limitações a serem consideradas na definição da causalidade e força de associação entre a terapia fotodinâmica e os eventos carcinogênicos. Tais dados, contudo, ressaltam a necessidade do acompanhamento contínuo e cuidadoso após o tratamento, sobretudo em pacientes com múltiplos fatores de risco.

³Borgia et al. Early and Late Onset Side Effects of Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2018 Mar; 6(1): 12. Doi: 10.3390/biomedicines6010012

6.3 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise crítica do modelo encaminhado

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo econômico de árvore de decisão. Contudo, ao se avaliar o modelo encaminhado, nota-se que a efetividade foi baseada em um escore ponderado, construído pelo próprio demandante, a partir da relação entre os dados de resposta e incidências de efeitos adversos de cada alternativa conforme fórmula descrita:

$$eff = \frac{3 \times (\%R) + 1 \times (\%RC) - 1 \times (\%EA)}{5}$$

Da fórmula descrita, %R seria a porcentagem de resposta completa, %RC a porcentagem de bom resultado cosmético e %EA a porcentagem de efeitos adversos em cada uma das técnicas. Como exemplo, o modelo considera que após o seguimento de um ano a efetividade da terapia fotodinâmica é de 0,84 e da cirurgia é de 0,82. Dada sua construção agregada, tal valor não possui uma unidade clínica associada (ex: anos de vida). Apesar de próximo da lógica da construção de escores em modelos de análises multicritério, é importante destacar que tais valores carecem de interpretação clínica como consequências em modelos econômicos. A escolha dos desfechos de efetividade é um dos pontos mais críticos de qualquer modelo econômico. Segundo diretrizes metodológicas (31-32), tal escolha deve ser pautada em sua pertinência para o problema de saúde em questão, considerar uma descrição detalhada e sempre que possível, utilizar desfechos finalísticos em vez de intermediários.

Após a avaliação crítica do modelo, sobretudo, em relação à construção do desfecho de efetividade, constatou-se a inviabilidade da interpretação e aplicação de seus resultados no presente contexto. Dessa forma, considerou-se a construção de um modelo alternativo pela equipe do NATS-INC. A seguir, considerando as boas práticas vigentes de relato de estudos de avaliação econômica (31), é apresentada a síntese dos métodos e resultados do modelo alternativo construído o objetivo de avaliar os custos e consequências da terapia fotodinâmica no tratamento de tumores de pele não melanoma.

Modelo econômico alternativo

População

Recomendada por diretrizes nacionais e internacionais (10, 33-34), a retirada cirúrgica das lesões é o tratamento padrão com resultados consolidados nas taxas de cura sem recorrência. Dessa forma, o modelo considera a população com tumores basocelulares de baixo risco (quadro superficiais com diâmetro < 2 cm ou nodulares com infiltração < 2 mm), onde, apesar de piores taxas de recidiva, poderia haver algum benefício estético dos tratamentos não cirúrgicos da lesão (10, 33-34).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte

Considerando os dados disponíveis de recorrência de lesões no seguimento de pacientes brasileiros com carcinoma basocelular, a lesão mais frequente dentre os carcinomas não-melanoma, foi adotado um horizonte temporal de até 5 anos no modelo, conforme diretrizes (10, 33-34).

Taxa de desconto

Dado o curto horizonte e o caráter agudo dos eventos, não foram adotadas taxas de desconto anuais (10, 33-34).

Alternativas

Como descrito, a cirurgia é o tratamento de referência para o câncer de pele não melanoma (10, 33-34). Em tumores de baixo risco, terapia tópica (por exemplo, imiquimode ou 5-Fluoracil), TFD (MAL ou ALA), criocirurgia e radioterapia podem ser consideradas, entendendo-se que a taxa de cura pode ser menor.

Construção do modelo

Estrutura

Sendo um contexto clínico de eventos agudos, foi construída uma árvore de decisão para comparar os custos e consequências por meio da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) do horizonte temporal adotado. O modelo considera as possibilidades de tratamento em pacientes com tumores basocelulares de baixo risco. A partir da estratégia escolhida, o indivíduo segue o curso de eventos sequencias de resolução total da lesão, grau de resolução cosmética, recidiva da lesão e necessidade de uma segunda intervenção. Como pressuposto, assume-se a retirada cirúrgica como segunda intervenção em todos os casos de falha primária ou recidiva (Figura 2).

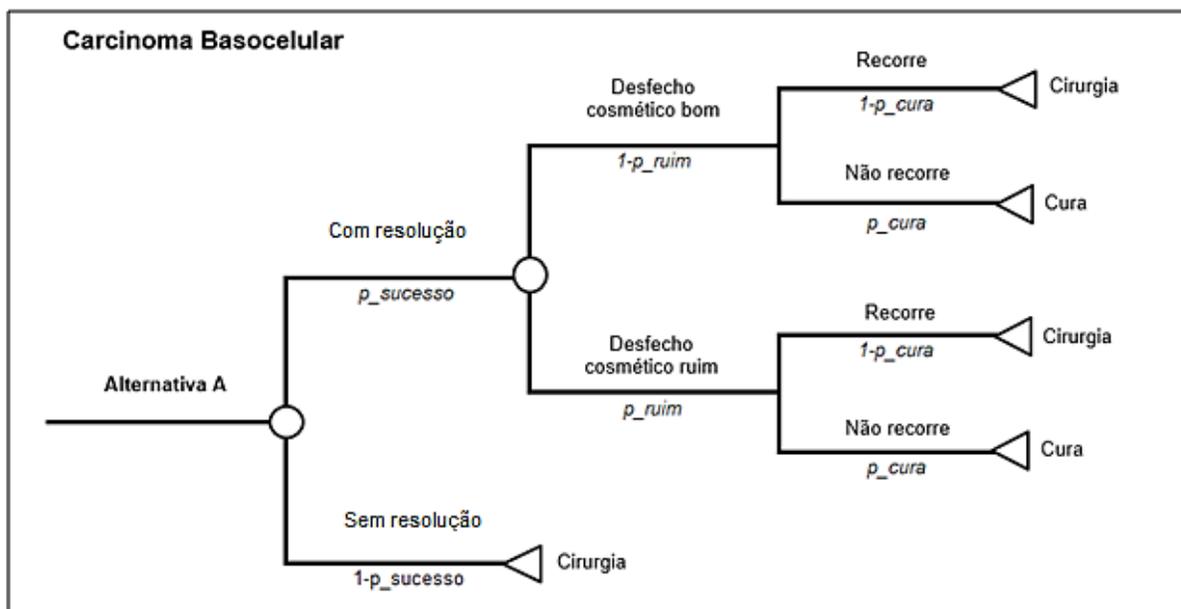


Figura 2. Representação da estrutura do modelo de decisão

Todos os tratamentos seguem o mesmo curso, diferenciando-se apenas pelas estimativas de custos e probabilidades. A construção do modelo e suas análises foram conduzidas com auxílio do software Microsoft Excel®, a partir de planilha padronizada pela equipe do NATS-INC.

Escolha dos desfechos

A RCEI foi calculada considerando os custos absorvidos em cada braço e o desfecho de resolução com bom desfecho cosmético, com bom desfecho cosmético e resoluções sem recidiva.

Pressupostos

Como principal pressuposto do modelo, assume-se a retirada cirúrgica como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Considerando os dados de equivalência disponíveis, não foram diferenciadas as técnicas de TFD. Não foram considerados dados de mortalidade, complicações e efeitos adversos dos tratamentos, assumindo a equivalência entre as estratégias nestes quesitos.

Custos e consequências

Dados de efetividade

O modelo considerou as evidências disponíveis na RS de Wang e colaboradores (2014) ECR, discutidas na sessão de análise das evidências deste relatório, comparando a excisão cirúrgica padrão com medicamentos tópicos, TFD, crioterapia e radioterapia relataram taxas de recidiva consistentemente menores, com a excisão cirúrgica (21). Considerando os desfechos cosméticos, os dados dos ECR disponíveis demonstram que, apesar das taxas mais altas de recorrência, observa-se benefício potencial significativo apenas da TFD nos desfechos cosméticos em relação à retirada cirúrgica da lesão (25-26). Nesse sentido, considerando os dados de efetividade nos desfechos cosméticos e de recidiva inferiores à retirada cirúrgica, os demais tratamentos não cirúrgicos, como a crioterapia e o uso de cremes com 5-fluoracil ou imiquimode não foram adotados como alternativas, assumindo-se a sua dominância pela retirada cirúrgica.

Dados de custos

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento, foram levantados na moeda brasileira (R\$), adotando-se a perspectiva do SUS e valores correntes de 2019. Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de aquisição e ressarcimento de procedimentos no SUS. O custo do procedimento de fototerapia foi estimado com os componentes de custo após técnica de microcusteio, disponível no Apêndice 5 deste relatório.

Para levantar os custos com a retirada cirúrgica da lesão, foram consultados os valores da produção de Autorização de Internações Hospitalares (AIH) relacionados com a categoria C44 da CID-10 (Outras neoplasias malignas da pele). Após consulta inicial, pode-se identificar uma frequência de 42.994 procedimentos realizados, entre 150 diferentes tipos de procedimentos, na categoria C44 da CID-10 no

ano de 2018. Os principais procedimentos de retirada cirúrgica realizados consistentes com o caso base do modelo (desconsiderando procedimentos envolvendo enxerto e reconstrução de pele), respondendo por 41% dos procedimentos realizados, foram:

- 0416080030 EXCISAO E SUTURA COM PLASTICA EM Z NA PELE EM ONCOLOGIA;
- 0416080120 EXTIRPACAO MULTIPLA DE LESAO DA PELE OU TECIDO CELULAR SUBCUTANEO EM ONCOLOGIA

Uma nova consulta ao banco de dados foi então realizada para extração das informações individualizadas de todas as internações envolvendo algum dos dois procedimentos descritos. Nesse conjunto, observam-se valores de internação variando de R\$ 356,81 a R\$ 7.219,19, com média de R\$ 609,29 ± R\$ 175,53 (n= 16.495 internações). Adicionalmente, considerando que foi adotada a perspectiva do SUS e que os valores das internações referem apenas ao reembolso das despesas federais, foram adotados ajustes considerando os percentuais médios de contrapartida dos demais entes federados, que variam de 61% a 69% nos procedimentos relacionados à Atenção curativa em regime de internação e Atenção curativa em regime de hospital dia, respectivamente conforme o documento Contas do SUS (35). Assim, adotando-se um fator de ajuste médio de 2,84, considera-se que o custo médio ajustado de uma internação para a retirada cirúrgica na perspectiva do SUS seja de R\$ 1.573,39.

Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises com cenários alternativos, análises de sensibilidade determinística (Tornado) e probabilística (Monte Carlo). Os valores dos parâmetros, suas variações e fontes considerados no modelo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo de decisão

Descrição do parâmetro	Média	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com retirada cirúrgica	0,9853	0,9629	0,9943	Beta	Roozeboom, 2013; Rhodes, 2007; Szeimies, 2008; Berroeta, 2007
Probabilidade de desfecho cosmético ruim com retirada cirúrgica	0,5343	0,4492	0,6176	Beta	Rhodes, 2007; Szeimies, 2008
Probabilidade de não recorrência com retirada cirúrgica	0,9770	0,9120	0,9940	Beta	Roozeboom, 2013
Probabilidade de não recorrência com terapia fotodinâmica	0,6930	0,5740	0,7850	Beta	Roozeboom, 2013; Rhodes, 2007; Szeimies, 2008; Berroeta, 2007
Taxa anual de recorrência com terapia fotodinâmica	0,0733	0,0484	0,1110	Uniforme	Rhodes, 2007; Szeimies, 2008
Taxa anual de recorrência com retirada cirúrgica	0,0047	0,0012	0,0184	Uniforme	Roozeboom, 2013; Rhodes, 2007; Szeimies, 2008
Risco Relativo de resolução com a fototerapia	0,9300	0,8900	0,9800	Lognormal	Roozeboom, 2013; Rhodes, 2007; Szeimies, 2008; Berroeta, 2007
Risco Relativo de desfecho cosmético ruim com a fototerapia	0,5347	0,4425	0,6493	Lognormal	Rhodes, 2007; Szeimies, 2008
Risco Relativo de não recorrência com a fototerapia	0,7093	0,6294	0,7897	Lognormal	Roozeboom, 2013; Rhodes, 2007; Szeimies, 2008
Custo do procedimento de fototerapia	R\$ 2.567,25	R\$ 2.102,13	R\$2.751,45	Uniforme	INCA,2019 (microcusteio); Comprasnet, 2019
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$ 1.730,38	R\$ 606,61	R\$ 1.909,35	Lognormal	AIH ajustada, 2019
Custo do acompanhamento	R\$ 28,40	R\$ 22,72	R\$ 34,08	Uniforme	SIGTAP ajustada, 2019
Horizonte temporal (anos)	5	1	10	Nenhuma	Diretrizes metodológicas
Fator de ajuste da tabela	2,84	1	3,12	Nenhuma	Brasil, 2018

Resultados

Caso base

Ao considerar os custos e consequências da TFD comparada à retirada cirúrgica em um horizonte de cinco anos, desconsiderando o impacto das possíveis recidivas, obteve-se uma RCEI de **R\$ 7.145,11** por cada resolução adicional com bom desfecho cosmético (Tabela 3):

Tabela 3. Sumário dos custos e consequências do caso base

Alternativa	Custos	Resolução cosmética	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI
Fototerapia	R\$ 3.272,72	0,655			
Cirurgia	R\$ 1.874,50	0,459	R\$ 1.398,22	0,196	R\$ 7.145,11

RCEI = razão de custo-efetividade incremental

Cenários alternativos

Adotando-se um desfecho conservador, ou seja, contabilizando como resultados positivos apenas os desfechos cosméticos dos indivíduos sem recorrência, obteve-se uma RCEI de **R\$ 263.934,72**. Neste caso, a um limiar de R\$ 30.000,00 (aproximadamente 1 *pib per capita*), seria necessário que o custo da terapia fotodinâmica fosse de **R\$ 1.327,96** para que a escolha se tornasse custo-efetiva (uma redução necessária de aproximadamente 48% do custo). Ao se desconsiderar o benefício cosmético da resolução da lesão, ou seja, assumindo como efetividade apenas a resolução com ou sem recidiva independentemente do grau de resolução cosmética, a terapia fotodinâmica é dominada (custos maiores e menor efetividade) pela retirada cirúrgica em todos os cenários.

Análise de sensibilidade

Conforme demonstrado no Gráfico de Tornado (Figura 3), as variáveis com maior impacto sobre os resultados do caso base foram o Fator de ajuste da tabela, o RR de desfecho cosmético ruim com a fototerapia e o custo do procedimento de fototerapia. Considerando as variações possíveis, o modelo se apresentou robusto frente a uma amplitude da RCEI de R\$ 4.768,27 a R\$ 11.015,55.

Após conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlo, os resultados se concentram abaixo da referência de R\$ 30.000,00⁴ em 100% dos cenários com o desfecho de boa resolução cosmética. Contudo, ao se adotar como benefício somente os desfechos de boa resolução cosmética sem recidiva, observa-se um cenário bem menos favorável à tecnologia, com apenas 22% dos cenários abaixo da linha de referência e quase metade das simulações na posição dominada de maior custo e menor efetividade (Figura 4). Nesta situação, consta-se que por maior que fosse a disposição a pagar, a probabilidade de que a tecnologia fosse custo-efetiva é baixa, sem ser possível a inflexão da curva de aceitabilidade devido à influência dos cenários sem ganhos incrementais de efetividade (Figura 5).

⁴ De acordo com propostas metodológicas recentes de limiares de custo-efetividade, o Brasil e não deveria considerar como custo-efetivas intervenções que ultrapassem o valor de 1 PIB per capita. Fonte: Soarez et al. Cad. Saúde Pública 2017; 33(4):e00040717

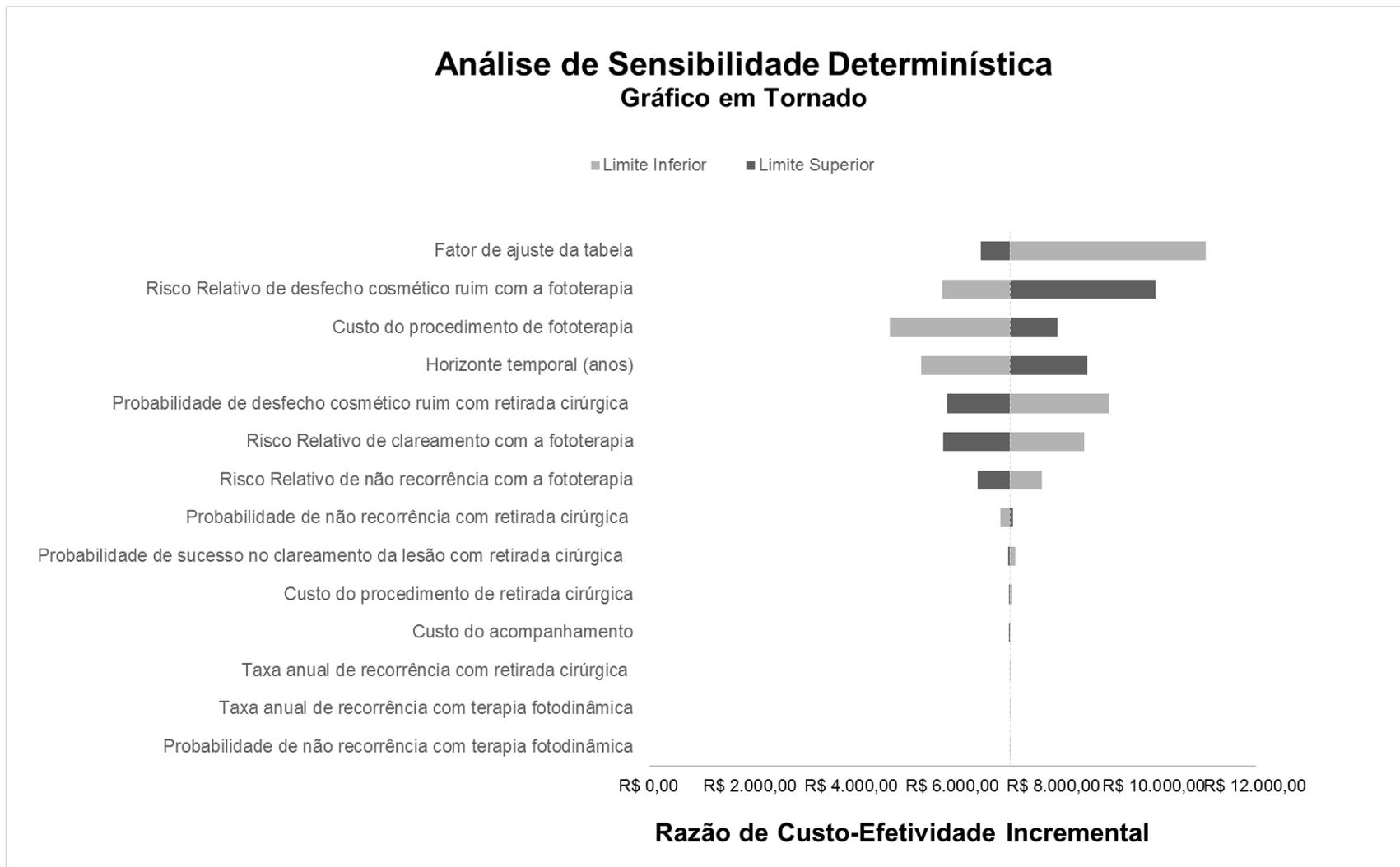


Figura 3. Análise de sensibilidade unidirecional com gráfico de tornado

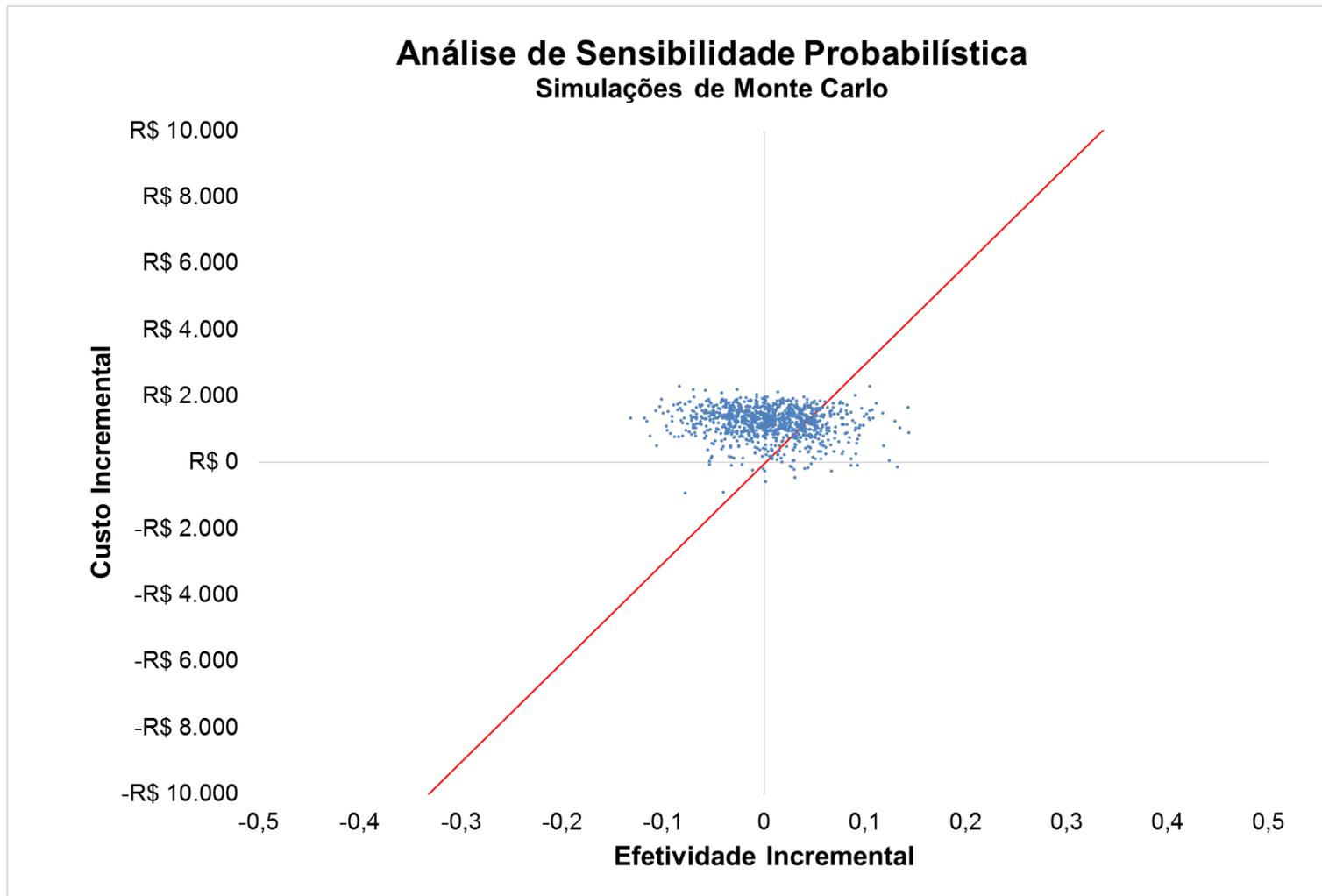


Figura 4. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo no cenário conservador (desfecho de boa resolução cosmética sem recidiva)

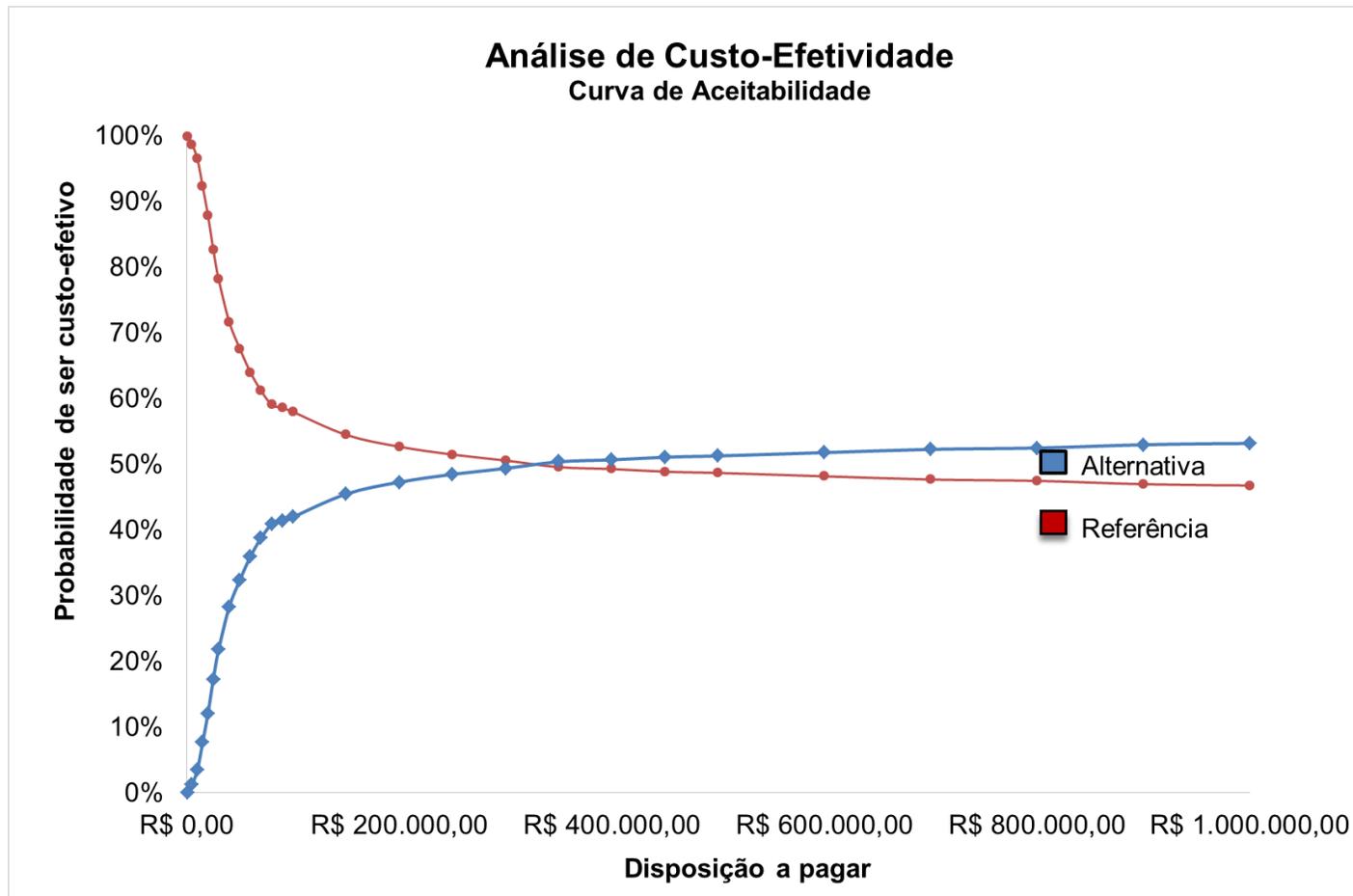


Figura 5. Gráfico de curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações de Monte Carlo no cenário conservador (desfecho de boa resolução cosmética sem recidiva)

Limitações

Além dos pressupostos adotados na construção do presente modelo, apesar de não terem sido considerados dados de efeitos adversos, é importante ressaltar que a TFD exige cuidados posteriores, sobretudo a não exposição a raios UV por pelo menos 48h, com risco de queimaduras graves.

Conclusões

Com base nos resultados do modelo de decisão da retirada de tumores basocelulares superficiais de baixo risco aqui apresentado, considerando o impacto do seu pior desempenho em relação à recorrência de lesões, a TFD somente se apresentaria como uma alternativa custo-efetiva em relação à retirada cirúrgica mediante uma redução mínima de 48% de seu custo. Assim, exceto pela situação onde é considerado apenas o benefício cosmético da resolução (ou seja, desconsiderando o impacto das possíveis recidivas), os cenários simulados demonstram uma baixa probabilidade de que a terapia fotodinâmica seja custo-efetiva para o SUS de acordo com as estimativas de custos e efetividades disponíveis.

6.4 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) elaborada pelo demandante apresenta um valor descrito a partir da referência de Souza (36) de cerca de R\$ 867,00 para a cirurgia, que foi considerado elevado. Importante ressaltar que grande parte dos procedimentos é ambulatorial.

Outras questões metodológicas foram identificadas, sendo a principal definir uma amostra restrita ao Estado de São Paulo como base de cálculo. O custo incluiu consultas médicas, exames laboratoriais, biópsia excisional, exame anátomo-patológico, procedimentos cirúrgicos complementares, exames, o que pode sugerir erro de classificação, elevando a média dos gastos. Inclusive o tratamento quimioterápico e radioterápico, que sequer estão justificados, (estadio 0 constam 37 casos de radioterapia e 1 caso de radioterapia + quimioterapia).

O pareceristas optaram por elaborar uma nova AIO da TFD para o tratamento de câncer de pele não melanoma comparado ao procedimento cirúrgico. Foram construídos dois cenários alternativos ao cenário de referência da TFD comparada à cirurgia.

A população elegível para essa análise foi restrita aos casos de CBC superficiais, que correspondem a 15% dos carcinomas basocelulares. Para determinar o número de casos de carcinomas basocelulares dentre os casos novos do CPNM, um percentual de 80% descrito na literatura (3) foi utilizado sobre os CPNM projetados pelo Instituto Nacional do Câncer para o biênio 2018-2019 (1) (Quadro 3).

O primeiro cenário alternativo foi construído para estimar o impacto no orçamento caso os custos associados à intervenção fossem reduzidos em 48%, conforme identificado na análise prévia, que considera o benefício cosmético atrelado à incidência de recidivas.

Um segundo cenário alternativo foi constituído por apenas um subgrupo da população alvo que poderia se beneficiar do resultado cosmético em lesões superficiais do CBC localizadas na região da cabeça e do pescoço (39%) (37).

O horizonte temporal estabelecido foi de apenas um ano, dado que a resolução se baseia nos casos diagnosticados e que devem ser prontamente tratados para a eliminação do tumor.

Quadro 4 - População elegível para Tratamento com Terapia Fotodinâmica - biênio INCA 2018/2019.

Descrição	População	Fonte
Carcinoma de Pele Não Melanoma	165.580	Estimativa INCA, 2018 (1)
Carcinoma Basocelular (80%)	132.464	Wu, 2019 (3)
Carcinoma Basocelular Superficial (15%)	19.870	Scrivener, 2002(37)
Carcinoma Basocelular Superficial - cabeça e pescoço (39%)	7.749	

O custo do tratamento com a intervenção R\$ 2.567,25 foi estimado a partir dos itens utilizados durante a sessão de terapia fotodinâmica realizada no INCA, contabilizando o valor de aquisição do aparelho fornecido pelo fabricante. O custo de R\$ 629,33 com a cirurgia foi extraído da tabela 2, acrescidos do valor da consulta de acompanhamento. Não foram considerados os custos associados à manutenção, como calibração ou troca de lâmpadas. Não foi contabilizado para a AIO o fator de ajuste da tabela SUS (Tabela 2).

A AIO apresentou um incremento de mais de 38 milhões quando se estimou os custos para tratar todos os casos de carcinoma basocelular superficiais com a TFD em relação ao procedimento cirúrgico.

No cenário alternativo 1 o impacto foi estimado com a redução no custo da TFD em 48%, e o

resultado incremental se aproximou da alternativa mais conservadora, mostrando um orçamento incremental em torno de 14 milhões.

O segundo cenário alternativo, que restringiu a TFD aos casos de carcinoma basocelular superficial localizados em cabeça e pescoço apresentou uma estimativa com impacto incremental inferior ao anterior, que foi em torno de 12 milhões.

Impacto Orçamentário da Incorporação da Terapia Fotodinâmica (TFD) para o tratamento de carcinoma basocelular superficial - 2019

Cenários	Custo Terapia Fotodinâmica	Custo do Tratamento Cirúrgico	Impacto Orçamentário Incremental
Cenário Referência	R\$ 51.010.230,60	R\$ 12.504.535,37	R\$ 38.505.695,23
Alternativo 1	R\$ 26.525.319,91	R\$ 12.504.535,37	R\$ 14.020.784,54
Alternativo 2	R\$ 19.893.989,93	R\$ 7.627.766,57	R\$ 12.266.223,36

Cenário Referência. Impacto Orçamentário da incorporação da Terapia fotodinâmica (TFD) para o tratamento de carcinoma basocelular superficial

Cenário Alternativo 1. Impacto Orçamentário da incorporação da Terapia Fotodinâmica (TFD) com redução do custo para tratamento de carcinoma basocelular superficial

Cenário Alternativo 2. Impacto Orçamentário da incorporação da Terapia Fotodinâmica (TFD) para o tratamento de carcinoma basocelular superficial (população cabeça e pescoço)

Com base nas evidências identificadas por RS de qualidade moderada, são observadas taxas de recidiva menores com a retirada cirúrgica em todos os estudos, sendo esta intervenção padrão recomendada.

Entretanto, apesar das taxas maiores de recidiva, a meta-análise dos estudos disponíveis apresenta a TFD com benefícios em relação ao desfecho cosmético quando comparada a retirada cirúrgica (RR = 1.87; IC95%= 1.54-2.26). Este resultado não é observado com as demais opções não cirúrgicas. Assim, desde que considerado o maior risco de recidiva e a preferência dos pacientes, a terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa à retirada cirúrgica em tumores superficiais de baixo risco nas situações em que

o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos (lesões superficiais extensas em face ou pescoço).

Considerados os custos e consequências da TFD em relação à retirada cirúrgica de tumores basocelulares superficiais, o modelo de avaliação econômica apresenta um resultado de R\$ 7.145,11 por cada resolução adicional com bom desfecho cosmético, com uma amplitude R\$ 4.768,27 a R\$ 11.015,55, de acordo com a análise de sensibilidade univariada dos parâmetros.

De acordo com os cenários de AIO construídos, seria necessário um aumento de mais de R\$ 38 milhões no orçamento caso a TFD fosse disponibilizada a todos os pacientes com tumores basocelulares superficiais.

Na hipótese de uso restrito aos tumores superficiais de cabeça e pescoço, o impacto estimado é de aproximadamente R\$ 12 milhões.

6.5 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): De acordo com a recomendação IPG155 (2006), o NICE recomenda a terapia fotodinâmica para tumores de pele não melanoma (incluindo lesões cutâneas pré-malignas e primárias não metastáticas). Em sua recomendação, a evidência de eficácia do procedimento para o tratamento de carcinoma basocelular, doença de Bowen e queratose actínica (solar) é adequada para suportar seu uso nessas condições, resguardadas as condições de consentimento, auditoria e governança clínica. A agência ressalta que as evidências são limitadas sobre a eficácia do procedimento no tratamento do carcinoma espinocelular invasivo, com taxas de recorrência altas e risco de metástase.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Não foram identificadas recomendações sobre o uso da terapia fotodinâmica no tratamento de câncer de pele não melanoma na agência canadense CADTH.

6.6 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da Terapia fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular comparada à cirurgia, se baseou em quatro ensaios clínicos randomizados analisados a partir de uma revisão sistemática com meta-análise. Os resultados encontrados foram avaliados pelo sistema GRADE, com base nos desfechos de resolução da lesão, recorrência em um ano e de efeito cosmético, que classificou em um nível de evidência de moderado a alto. Os resultados demonstram superioridade em relação à obtenção de um melhor desfecho cosmético, contudo, inferioridade em relação aos desfechos de resolução e recidiva da lesão.

Na avaliação econômica, a terapia fotodinâmica para tumores basocelulares de baixo risco se mostrou custo-efetiva considerando apenas o benefício do efeito cosmético quando comparado ao procedimento cirúrgico. Ao contabilizar o impacto do pior desempenho da terapia fotodinâmica em relação à recorrência de lesões, a TFD somente se apresentaria como uma alternativa custo-efetiva em relação à retirada cirúrgica mediante uma redução substancial de seu custo. Assim, exceto pela situação onde é considerado apenas o benefício cosmético da resolução (ou seja, desconsiderando o impacto das possíveis recidivas), os cenários simulados demonstram uma baixa probabilidade de que a terapia fotodinâmica seja custo-efetiva para o SUS. A TFD pode ser uma opção para alguns pacientes selecionados, em especial onde é esperado dano cosmético com a cirurgia convencional.

6.7 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 82ª reunião ordinária, no dia 10 de outubro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS da terapia fotodinâmica para pacientes com lesões de pele não melanoma, do tipo tumores basocelulares de baixo risco (quadro superficiais com diâmetro < 2 cm ou nodulares com infiltração < 2 mm). Considerou-se que apensar do benefício cosmético com a terapia fotodinâmica, as evidências científicas apresentadas pelo demandante são frágeis, principalmente do ponto de vista de eficácia e segurança em comparação a cirurgia.

A matéria será disponibilizada em consulta pública.

7 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde I. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017.
2. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553.
3. Wu PA. Epidemiology, pathogenesis and clinical features of basal cell carcinoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA:UpToDate Inc. Disponível em: <https://www.uptodate.com> (acesso em: 20 de abril de 2019).
4. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Vol. 166, *British Journal of Dermatology.* 2012. p. 1069–80.
5. Ciałyńska M, Narbutt J, Woźniacka A, Lesiak A. Trends in basal cell carcinoma incidence rates: A 16-year retrospective study of a population in central Poland. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2018;35(1):47–52.
6. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S125–32.
7. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2262–9
8. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):425–34.
9. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 May;14(5):574–97.
10. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3):540–59.
11. Wong, T. , Morton, C. , Collier, N. , Haylett, A. , Ibbotson, S. , McKenna, K. , Mallipeddi, R. , Moseley, H. , Seukeran, D. , Rhodes, L. , Ward, K. , Mohd Mustapa, M. and Exton, L. (2019), British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy 2018. *Br J Dermatol*, 180: 730-739.
12. Cancer Council Australia. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions): a guide to clinical management in Australia. Sidney; 2008.
13. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer de Pele. 2019. Disponível em: www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancerpele/64/#tratamento

14. Kauvar AN, Arpey Cj Fau - Hruza G, Hruza G Fau - Olbricht SM, Olbricht Sm Fau - Bennett R, Bennett R Fau - Mahmoud BH, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg* 2015;41:1214–1240.
15. Ceovic R, Petkovic M, Mokos ZB, Kostovic K. Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the mature patient. *Clinics in Dermatology* (2017). doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.10.009.
16. Lee CTA-Ohoo, Lehrer EJA-Ohoo, Aphale A, Lango M, Galloway TJ, Zaorsky NGA-Ohoo. Surgical excision, Mohs micrographic surgery, external-beam radiotherapy, or brachytherapy for indolent skin cancer: An international meta-analysis of 58 studies with 21,000 patients. *Cancer*. 2019 Month 00:1-13.
17. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An. Bras. Dermatol.*, 2010; 85(4): 501-511.
18. Ang JM, Riaz I Bin, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Sep 1;19:308–44.
19. Cohen DK, Lee PK. Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancers. *Cancers (Basel)*. 2016 Oct 4;8(10):90.
20. Mosterd K, Thissen MRTM, Nelemans P, Kelleners-Smeets NWJ, Janssen RLLT, Broekhof KGME, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: Results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Oct;159(4):864–70.
21. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MRTM, Kelleners-Smeets NWJ, Kuijpers DIM, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: A randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Aug;69(2):280–7.
22. Berroeta L, Clark C, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk nodular basal cell carcinoma [9]. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):401–3.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul;6(7):e1000097.
24. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015 Jan 1;31(1):44–53.
25. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, De Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008 Nov;22(11):1302–11.

26. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1131–6.
27. Ormerod A, Rajpara S, Craig F. Basal cell carcinoma. *BMJ clinical evidence*. *Clinical Evidence* 2010;04:1719.
28. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryotherapy of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001;144:832–840.
29. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008;18:547–553.
30. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, et al. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. *J Drugs Dermatol* 2006;5:642–645.
31. Silva EN, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2017 Nov;26(4):895–8.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. 132 p.
33. Luz FB, Ferron C, Cardoso GP. Analysis of effectiveness of a surgical treatment algorithm for basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2016 Nov 1;91(6):726–31.
34. NHS England. Treatment - Skin cancer (non-melanoma), 2017. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/non-melanoma-skin-cancer/>
35. Brasil. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz; 2018. 118 p.
36. Souza RJSP de, Rezende ML, Mattedi AP, Corrêa MDP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(3):237–43.
37. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41–7.

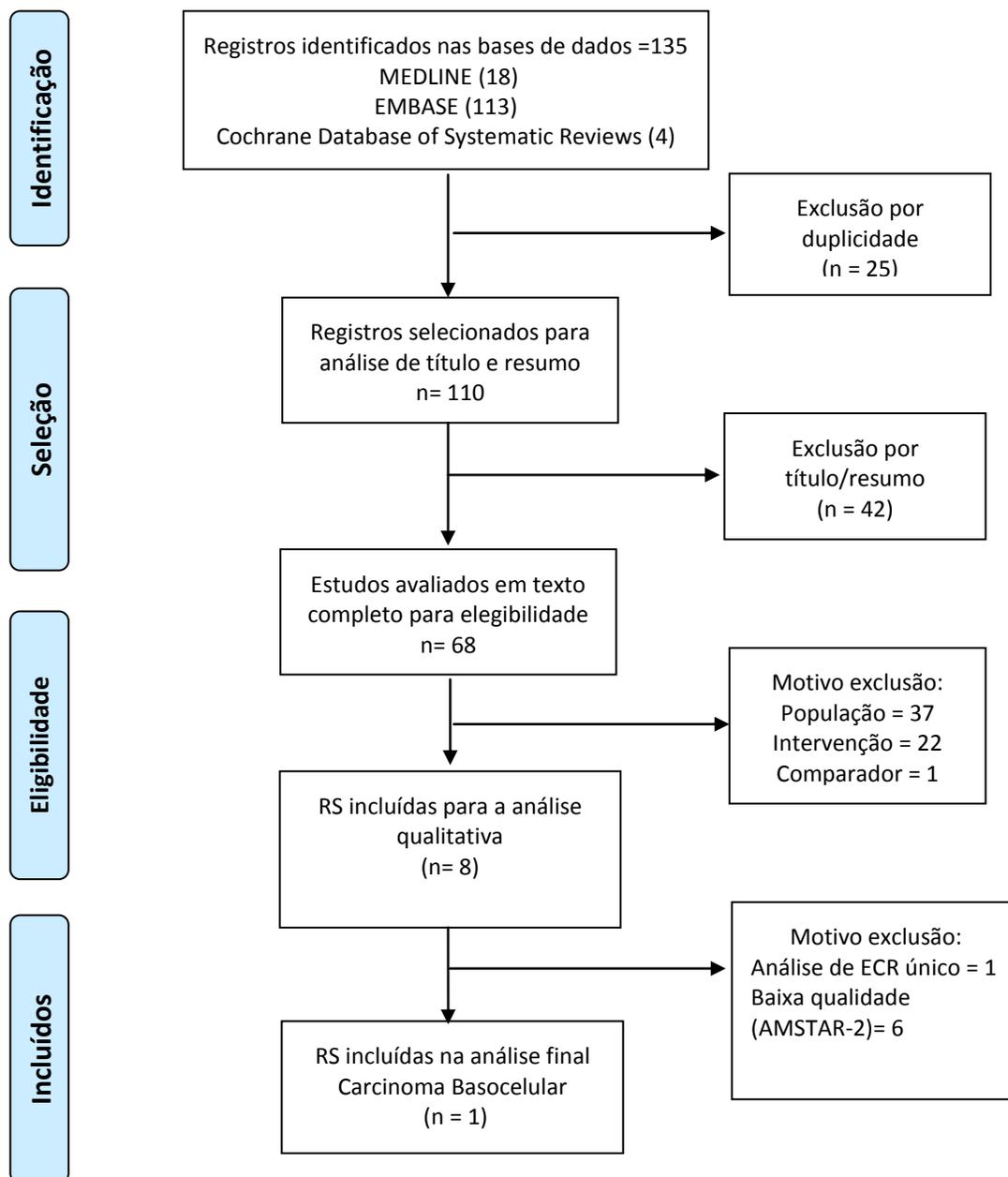
APÊNDICE 1. PLATAFORMA DE BUSCAS E RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Base de dados	Estratégia de busca	Títulos Recuperados
<i>Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 12/04/2019)</i>	("photochemotherapy" AND "skin neoplasms"):ti,ab,kw"	4
<i>MEDLINE (via Pubmed) 22/03/2019</i>	((("Photochemotherapy"[Mesh]) AND ("Neoplasms, Basal Cell"[Mesh] OR "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "Bowen's Disease"[Mesh] OR "Keratoses, Actinic"[Mesh])) AND "systematic"[sb])	18
<i>EMBASE 3/05/2019</i>	('photochemotherapy'/exp OR 'chemophototherapy' OR 'hematoporphyrin photoradiation' OR 'photochemotherapy') AND ('basal cell carcinoma'/exp OR 'basal cell carcinoma' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell tumor' OR 'basal cell tumour' OR 'basal squamous carcinoma' OR 'basalioma' OR 'basaloid tumor' OR 'basaloid tumour' OR 'basaloma' OR 'basaloma terebrans' OR 'basocellular carcinoma' OR 'basocellular epithelioma' OR 'basosquamous carcinoma' OR 'carcinoma, basal cell' OR 'carcinoma, basosquamous' OR 'epithelioma, basal cell' OR 'neoplasms, basal cell' OR 'skin carcinoma, basal cell type' OR 'bowen disease'/exp OR 'bowen disease' OR 'bowen's disease' OR 'bowens disease' OR 'bowen cancer' OR 'bowen darier syndrome' OR 'bowen lesion' OR 'bowen syndrome' OR 'bowen zellweger syndrome' OR 'interepithelial epithelioma' OR 'morbus bowen' OR 'squamous cell carcinoma in situ' OR 'actinic keratosis'/exp OR 'actinic keratosis' OR 'keratosis senilis' OR 'keratosis solaris' OR 'keratosis, actinic' OR 'senile keratosis' OR 'solar keratosis') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses')	113
<i>MEDLINE (via Pubmed) 24/09/2019 -Busca complementar</i>	("Phototherapy"[Mesh] AND ("Safety"[Mesh] OR "Carcinogenesis"[Mesh] OR "Long Term Adverse Effects"[Mesh])) AND systematic[sb]	3

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE 2. SELEÇÃO DE ESTUDOS

PRISMA 2009 - Fluxograma



Fonte: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7). Disponível em: www.prisma-statement.org

APÊNDICE 3. RESULTADO AMSTAR DO ESTUDO INCLUÍDO (Wang, 2015)

Wang, 2015

Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic is a Moderate quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? Yes
RCT

NRSI

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? Yes
RCT

NRSI

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? Yes

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? Yes

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? Yes

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

To cite this tool: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

APÊNDICE 4. MOTIVOS DE EXCLUSÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Revisões Sistemáticas	Exclusão - Motivo	AMSTAR Qualidade
Bath-Hextall, 2007	A análise foi realizada com um único ECR que responderia a pergunta do presente parecer (Rhodes, 2004)	Baixa
Omerod, 2009	ECR analisados e que atendiam ao PICO: Rhodes, 2004, Szeimies, 2008 e Mosterd, 2008 estão também inseridos nas demais RS. Avaliação da qualidade insuficiente.	Criticamente Baixa
Roozeboom, 2012	Apenas um único ECR que atendia ao PICO do presente relatório: Szeimies, 2008 e qualidade insuficiente.	Criticamente Baixa
Clark, 2014	ECR que atendiam ao PICO: Rhodes, 2004, Szeimies, 2008 e Mosterd, 2008 e qualidade insuficiente.	Baixa
Zou, 2016	ECR da RS e os que foram sumarizados na metanálise não estavam na lista de referências e não foi possível ter acesso para confirmar informação.	Baixa
Collier, 2018	RS recente e com ECR que apesar de atenderem ao PICO: Berroeta, 2007; Rhodes, 2004 e 2007; Szeimies, 2008; Mosterd, 2008 e Roozeboom, 2013 (follow-up 5 anos), não mostrou boa qualidade metodológica.	Baixa
Drucker, 2018	Network Metanálise recente, e de ECR que atendiam ao PICO: Berroeta, 2007; Rhodes, 2004; Szeimies, 2008; Mosterd, 2008 e Roozeboom, 2013. Mas apresentou baixa qualidade.	Baixa

APÊNDICE 5. COMPONENTES DO MICROCUSTEIO DA SESSÃO DE TERAPIA FOTODINÂMICA

Componente	Valor Unitário	Quantidade	Valor Proporcional	Custo Tratamento (2 sessões de FTD/MAL)	Pressupostos	Fonte
Medicamento topico - (MAL) ácido metil aminolevulinico (tubo de 2 gr) por sessão	R\$ 1.182,56	2	R\$ 1.182,56	R\$ 2.365,12	1 tubo por sessão	Comprasnet Ata Hosp Naval DF vigente até 25/02/2019
Aparelho (20' em cada lesão = 40 min/sessão)	R\$ 14.500,00	2	R\$ 3,60	R\$ 7,20	20 min por lesão (2 lesões) em cada sessão (n=2)	MMO Lince® (Preço do aparelho R\$ 14.500) Até o momento foi usado por 66 mil minutos [5 sessões de 20 min/dia por lesão (2 lesões) = 200 min x 22 dias úteis/mês x 36 meses]
Bisturi descartável (1 por sessão)	R\$ 2,25	2	R\$ 2,25	R\$ 4,50	1 por sessão	Comprasnet ata INCA vigente até 23/05/2019 Código material 000232826
Gaze (3 pacotes com 10 un/pcte por sessão)	R\$ 0,50	2	R\$ 1,50	R\$ 3,00	3 pacotes/sessão	Comprasnet ata UFRN vigente até 24/01/2019 Código material 000269972. Preço unitário R\$ 0,50
Álcool 70% 100mL (1 frasco sessão/pcte)	R\$ 2,23	2	R\$ 2,23	R\$ 4,46	1 frasco/sessão	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código material 000269941
Papel filme (rolo com 30m - 5m/sessão por pcte)	R\$ 3,11	2	R\$ 0,52	R\$ 1,04	5 mts/sessão	Comprasnet ata UFBA vigente até 14/05/2019 Código material 000232826. Preço rolo R\$ 3,11
Micropore (rolo com 4,5m - 1m por sessão/pcte)	R\$ 5,50	2	R\$ 1,22	R\$ 2,44	1 mt/sessão	Comprasnet ata INC vigente até 28/12/2019 Código material 000278500. Preço rolo R\$ 5,50
Soro fisiológico 0,9% 100ml (1 frasco por sessão/pcte)	R\$ 1,42	2	R\$ 1,42	R\$ 2,84	1 frasco/sessão	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código material 000268236
Médico (salário 40h semanais) = 160h ao mês	R\$ 11.972,00	2	R\$ 74,83	R\$ 149,65	1 Hora de atendimento por sessão (2 sessões)	Ministério do planejamento - Salário mensal médico clínico especial III R\$ 11.972,00
Consulta Avaliação (30 dias após tto)	R\$ 27,00	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	Consulta	SIGTAP - Procedimento 0301010072 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA Fator de correção da tabela = x2,7
Total custo Sessão FTD-MAL				R\$ 2.567,25		

ANEXO 1. RISCO DE VIÉS DOS ECR (TFD *versus* Cirurgia).

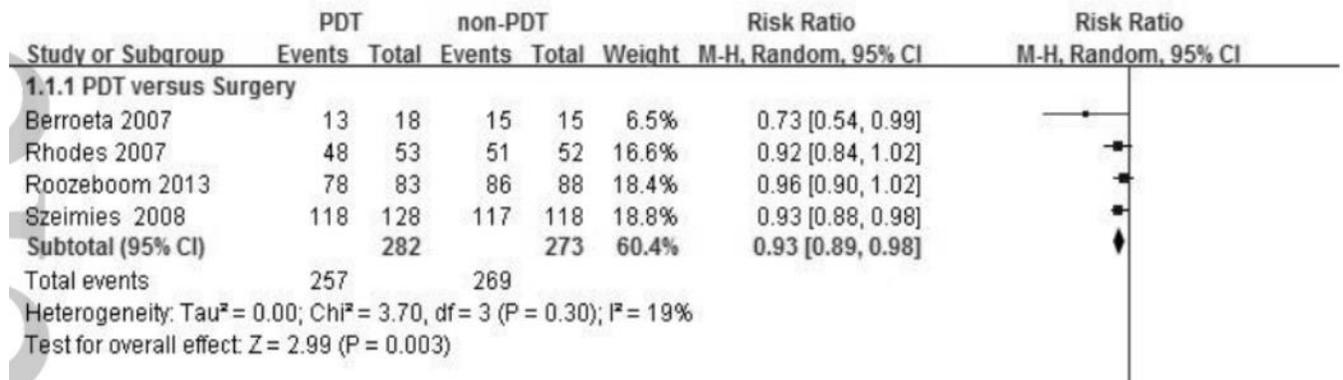
Estudos	Seqüência aleatória	Viés de seleção	Cegamento participantes e profissionais	Cegamento avaliadores (Viés de	Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
Berroeta, 2007	+	+	-	-	-	?	-
Rhodes, 2007	+	+	-	-	+	?	?
Szeimies, 2008	?	+	-	-	+	?	?
Roozeboom, 2013	+	?	-	-	+	?	?

+	Baixo risco de viés	-	Alto risco de viés	?	Risco de viés incerto
---	---------------------	---	--------------------	---	-----------------------

Fonte: Wang, 2015

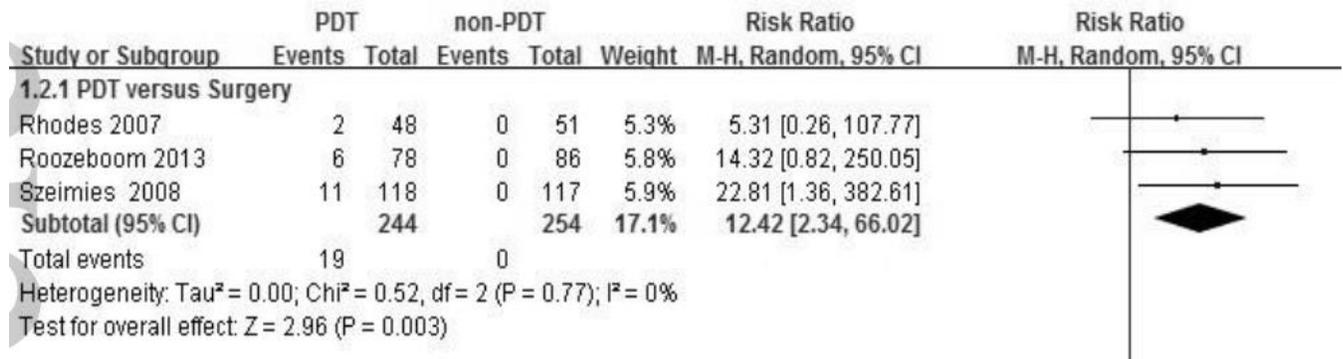
ANEXO 2. RESULTADO DA META-ANÁLISE

1. Gráfico de Floresta - Resolução total da lesão (TFD versus Cirurgia).



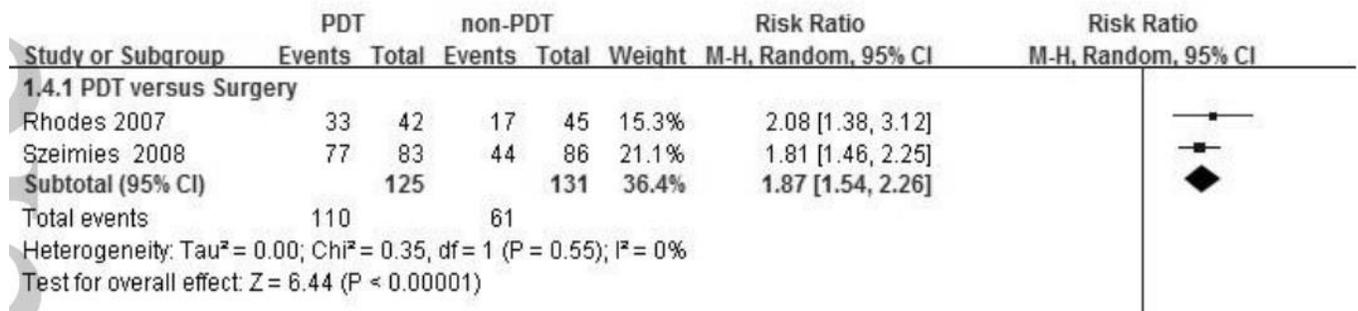
Fonte: Wang, 2015

2. Gráfico de Floresta - Recidiva da lesão em 12 meses (TFD versus Cirurgia)



Fonte: Wang, 2015

3. Gráfico de Floresta – Cosmético (TFD versus Cirurgia).



Fonte: Wang, 2014