



Brasília, DF | junho de 2023

Relatório de Recomendação

PROCEDIMENTO

Nº 835

Procedimento Terapia fotodinâmica
para tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, Campus Diadema (NATS Unifesp-D/NUD)

Andréa da Silva Dourado - NATS Unifesp-D/NUD

Daniela Oliveira de Melo - NATS Unifesp-D/NUD

Daniele Yukari Kawakami - NATS Unifesp-D/NUD

Elene Paltrinieri Nardi - NATS Unifesp-D/NUD

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA – ISC-UFBA

Chaiane dos Santos; Fábio de Souza Chagas; George Amaral Santos;

Mônica de Oliveira Nunes de Torrenté; Martín Mezza; Maurice de Torrenté;

Tainã Queiroz Santos; Jorge Alberto Bernstein Iriart;

Marcos Pereira Santos; Camila Fontes Souza.

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1 – Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para a identificação de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular	25
Tabela 2 – Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para a atualização da revisão sistemática de melhor qualidade, conforme avaliação por meio da ferramenta AMSTAR 2	29
Tabela 3 – Cálculo de custo do procedimento de terapia fotodinâmica apresentado pelo demandante	45
Tabela 4 – Resultados da razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentados pelo demandante	46
Tabela 5 – Parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo de decisão.....	51
Tabela 6 – Sumário dos custos e consequências do caso base	52
Tabela 7 – Resultados na análise de sensibilidade determinística.....	52
Tabela 8 – Estimativa da população elegível para terapia fotodinâmica enviada pelo demandante.....	55
Tabela 9 – Estimativa da população elegível (cenário 1)	57
Tabela 10 – Produção hospitalar de procedimentos selecionados relacionados com o capítulo C44 do CID-10	58
Tabela 11 – Parâmetros para o caso base, mínimos e máximos para a análise de sensibilidade – Cenário 1	59
Tabela 12 – Parâmetros para o caso base, mínimos e máximos para a análise de sensibilidade – Cenário 2	59
Tabela 13 – impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 1	60
Tabela 14 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 1.....	60
Tabela 15 – Impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 2	61
Tabela 16 – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 2)	62
Tabela 17 – Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº16/2023, de acordo com a origem	68
Tabela 18 – Características sociodemográficas dos participantes da Consulta Pública nº16/2023, no formulário técnico-científico	69
Tabela 19. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 16/2023 - Terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, maio, 2023, Brasil, (n=10).	77

QUADROS

Quadro 1 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia	19
Quadro 2 – Preço proposto – equipamento para terapia fotodinâmica.....	20
Quadro 3 – Preço proposto para o fotossensibilizador.....	20
Quadro 4 – Valor proposto pelo demandante para a realização do procedimento de terapia fotodinâmica – 2 sessões .	21
Quadro 5 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante.....	22
Quadro 6 – PerguntaPICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo externo	24
Quadro 7 – Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão	27
Quadro 8 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 ...	28
Quadro 9 – Características dos ensaios clínicos randomizados considerados na revisão sistemática	32
Quadro 10 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados sobre terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular, de acordo com a revisão sistemática realizada por Thomson e colaboradores (2015) ³²	33
Quadro 11 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de resolução clínica.....	34
Quadro 12 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de benefício cosmético (bom/excelente) em 12 meses	35

Quadro 13 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de taxa de recorrência no período de um ano	36
Quadro 14 – Resultados relacionados a eventos adversos relatados por Thomson e colaboradores (2020) ³²	37
Quadro 15 – Avaliação da certeza das evidências para os estudos que avaliaram o uso da terapia fotodinâmica com metil-ALA no tratamento do carcinoma basocelular, de acordo com o NATS.....	40
Quadro 16 – Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante	43
Quadro 17 – Características do modelo da análise alternativa de custo-efetividade comparando a terapia fotodinâmica com cirurgia para o tratamento de carcinoma basocelular	47
Quadro 18 – Dados utilizados para o cálculo da população elegível (cenário 1).....	56
Quadro 19 – Dados encontrados sobre o dispositivo.	64

FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma com resultados de busca e seleção das revisões sistemáticas incluídas comparando a terapia fotodinâmica à excisão cirúrgica para o tratamento de carcinoma basocelular.....	27
Figura 2 – Forest plot para o desfecho de resolução clínica	34
Figura 3 – <i>Forest plot</i> para o desfecho de benefício cosmético no período de um ano	35
Figura 4 – <i>Forest plot</i> para o desfecho de taxa de recorrência considerando o período de um ano	36
Figura 5 – Forest plot para o desfecho de eventos adversos.....	39
Figura 6 – Estrutura do Modelo 2 apresentado pelo demandante	44
Figura 7 – Representação da estrutura do modelo de decisão.....	49
Figura 8 – Representação gráfica do resultado da Análise de sensibilidade determinística	53
Figura 9 – Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística	54
Figura 10 – Curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações.....	54
Figura 11 – Gráfico de tornado – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 1) Fonte: elaboração própria.....	61
Figura 12 – Gráfico de tornado – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 2).....	62

SUMÁRIO

Marco Legal.....	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	4
1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO.....	14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	14
4.2 Tratamento recomendado.....	15
4.3. Recomendações anteriores da Conitec.....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1. Preço proposto para incorporação.....	20
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	24
6.2.1. Métodos e resultados da busca realizados pelo NATS	24
6.2.2 Resultados da revisão sistemática selecionada pelo NATS.....	32
6.3. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada pelo NATS.....	33
6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia.....	33
Resolução clínica	34
Benefício cosmético	35
6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	36
Taxa de recorrência em um ano.....	36
Eventos adversos.....	37
6.6. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS	39
6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	42
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	42
7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante	42
7.2 Avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS.....	47
7.3 Impacto orçamentário	55
7.3.1 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.....	55
7.3.2 Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS.....	55
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	63
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	63
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	65
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	67
13. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE PRODUTOS E PROCEDIMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL	67
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	67
15. Consulta Pública.....	67
14.1 Contribuições técnico-científicas	68
15.1.1 Perfil dos participantes	68

14.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas.....	69
14.1.2.1 Contribuições quanto à evidência clínica.....	70
14.1.2.2 Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”	70
14.1.2.3 Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”	71
14.1.2.4 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec	72
14.1.2.5 Contribuições para o tópico “Além dos aspectos citados”	72
14.1.3 Anexos enviados.....	72
14.1.3.2 Documentos com considerações acerca da tecnologia	74
15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	76
15.2.1 Metodologia.....	76
15.2.2 Resultados da Consulta Pública	76
15.2.2.1 Perfil dos Pacientes.....	76
15.2.2.2 Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar.....	77
15.2.2.3 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec	77
15.2.2.3.1 Acesso ao medicamento.....	78
15.2.2.3.2 Adesão ao tratamento.....	78
15.2.2.3.3 Segurança	79
15.2.2.4 Experiência com a tecnologia em avaliação	79
15.2.2.4.1 Efeitos positivos e facilidades.....	79
15.2.2.4.2 Efeitos negativos e dificuldades	80
15.2.2.5 Experiência com outras tecnologias	80
15.2.2.5.1 Efeitos positivos e facilitadores	80
15.2.2.5.2 Efeitos negativos e dificuldades	81
14.3 Avaliação global das contribuições e informações adicionais	81
16. Avaliação das contribuições da consulta pública pelos membros do Comitê de Produtos e Procedimentos	82
17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	83
18. DECISÃO	84
PORTARIA SECTICS/MS Nº 46, DE 5 DE SETEMBRO DE 2023	84
Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial e nodular, conforme Protocolo de Uso do Ministério da Saúde.....	84
Ref.: 25000.123847/2022-14.....	84
O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:	84

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial e nodular, conforme Protocolo de Uso do Ministério da Saúde.

84

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS..... 84

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>..... 84

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação..... 84

CARLOS A. GRABOIS GADELHA 84

19. REFERÊNCIAS 84

Apêndice 1 89

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação da terapia fotodinâmica para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, demandada pelo Instituto de Física de São Carlos/Universidade de São Paulo (USP). Foi realizada avaliação crítica por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec (NATS Unifesp-D) dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Terapia fotodinâmica [equipamento LINCE (Light in cell)[®]] com aminolevulinato de metila [Metvix[®]]

Indicação: Tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular

Demandante: Instituto de Física de São Carlos/Universidade de São Paulo (USP)

Introdução: O carcinoma basocelular (CB) compreende de 80% a 90% dos casos de câncer de pele não melanoma e o mais frequente entre todas as neoplasias malignas diagnosticadas. A primeira linha de tratamento do carcinoma basocelular é a excisão cirúrgica. Para pacientes inoperáveis ou com tumores de baixo risco, a terapia fotodinâmica é um tratamento em duas etapas que consiste na aplicação de um fotossensibilizador seguida por um período de incubação por irradiação. Entre os fotossensibilizadores utilizados na terapia estão o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e seu éster, o aminolevulinato de metila (metil-ALA). Apenas o metil-ALA possui registro sanitário válido no Brasil.

Pergunta: A terapia fotodinâmica com metil-ALA é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de carcinoma basocelular quando comparada à excisão cirúrgica?

Evidências clínicas: Foi realizada um *overview* de revisões sistemáticas para identificar uma revisão que contemplasse a pergunta de pesquisa e atendesse aos critérios de elegibilidade. Para eleger a de melhor qualidade metodológica foi realizada a avaliação com a ferramenta AMSTAR-2. A revisão sistemática selecionada foi publicada pela Cochrane em 2020, a qual incluiu três estudos clínicos randomizados que comparou a terapia fotodinâmica/metil-ALA com excisão cirúrgica. Considerando que a revisão sistemática foi publicada há dois anos, uma atualização da busca foi conduzida para verificar se novos estudos clínicos randomizados foram publicados e nenhum estudo foi identificado. Os resultados obtidos indicam que a terapia fotodinâmica com metil-ALA é menos eficaz quando se avalia a resolução clínica (RR 0,92; IC 95%: 0,88 – 0,96; certeza de evidência moderada), apresenta mais recorrência considerando o período de um ano (RR 12,89; IC 95%: 2,44 – 68,02; certeza de evidência baixa) e os pacientes tiveram mais eventos adversos em comparação a excisão cirúrgica (certeza de evidência baixa). No entanto, para o desfecho de benefício cosmético, os resultados são favoráveis a terapia fotodinâmica (RR 1,87; IC 95%: 1,54 – 2,26; certeza de evidência moderada).

Avaliação econômica: foram realizadas análises de custo-efetividade, utilizando modelo de árvore de decisão, horizonte temporal de 5 anos em três diferentes cenários. No cenário base, foram considerados dados de resolução da lesão com bom desfecho cosmético, quando esse é avaliado por um observador; no segundo cenário não foram considerados desfechos cosméticos e apenas dados sobre resolução da lesão e de recidiva e; no terceiro cenário foram considerados dados de resolução da lesão com bom desfecho cosmético, quando esse é avaliado pelo próprio paciente. O uso da terapia fotodinâmica com metil-ALA no tratamento do carcinoma basocelular esteve associado a uma efetividade incremental de 0,21 e um custo incremental de R\$ 1.343,88, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 6.456,20 por resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético (avaliado por observador). Quando considerado dados de desfecho cosmético avaliado pelos pacientes, a efetividade incremental foi de 0,07, resultando em uma RCEI de R\$ 20.303,61 com resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético. Quando desconsiderado o desfecho cosmético, a terapia fotodinâmica é dominada, uma vez que possui efetividade menor em relação à cirurgia e custo superior. Na análise de sensibilidade univariada conduzida para o primeiro cenário, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram a quantidade utilizada de fotossensibilizador metil-ALA e as probabilidades de desfecho cosmético bom ou excelente. Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$16.221,98 por resolução adicional com bom desfecho cosmético (avaliado por observador).

Análise de impacto orçamentário: Foram então conduzidas duas análises, uma adotando uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível e outro considerando a produção hospitalar média associada ao capítulo C44 da CID-10 entre os anos de 2019 e 2021 no SUS. Para os dois cenários, foram estimados pacientes com carcinoma basocelular superficiais ou nodulares de baixo risco. Na primeira análise, foram considerados casos novos, casos de recidivas e uma difusão progressiva da doença. Estimou-se 120.854 pacientes elegíveis para a terapia no primeiro ano e um impacto orçamentário de R\$ 7.039.987,69 no primeiro ano e de R\$ 81.366.019,69 em cinco anos, com uma variação entre R\$23 milhões e R\$192 milhões na análise de sensibilidade. Na segunda análise, foi encontrada uma média de 24.254 procedimentos por ano realizados para o tratamento cirúrgico associados ao CID44. Estima-se que 16.978 eram relacionados ao carcinoma basocelular e 14.261 aos subtipos nodular e superficial. Simulando uma difusão progressiva da tecnologia, estimou-se um impacto orçamentário de R\$890.090,96 no primeiro ano e de R\$9.665.635,65 em cinco

anos. A análise de sensibilidade demonstrou variação entre R\$2,4 milhões e R\$23,4 milhões do impacto orçamentário em 5 anos da incorporação da terapia fotodinâmica no SUS, sendo o custo da terapia fotodinâmica o parâmetro que mais impactou o modelo.

Recomendações internacionais: O metil-ALA (Metvix®) foi avaliado pelo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) em julho de 2003 com decisão desfavorável à utilização do medicamento para o tratamento de carcinoma basocelular devido à falta de informações econômicas. Em novembro do mesmo ano, o medicamento foi submetido novamente à análise para mesma indicação e obteve recomendação favorável. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda terapia fotodinâmica para o tratamento de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, doença de Bowen e queratose actínica e alega que o tratamento seria seguro e bem tolerado. Segundo o *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH), a terapia fotodinâmica apresentaria a maior probabilidade de recorrência cumulativa quando comparada à fluorouracil, imiquimode e crioterapia, mas pode ser considerada como alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes não elegíveis à cirurgia.

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™ nos dias 28/02/2023 e 01/03/2023 para a localização de outros dispositivos médicos usados como terapia fotodinâmica no tratamento do carcinoma basocelular. Na busca, foi encontrado um estudo clínico sobre um dispositivo (BF-RhodoLED). Não há registro do dispositivo na Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária ou no FDA – U.S. Food and Drug Administration.

Perspectiva do Paciente: Foi aberta Chamada Pública nº 44/2022, durante o período de 16/12/2022 a 06/01/2023, para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

Considerações finais: Em comparação com a excisão cirúrgica, os pacientes tratados com a terapia fotodinâmica com metil-ALA apresentam menor resolução clínica da lesão, maior taxa de recorrência e maior frequência de eventos adversos. Por outro lado, possuem maior probabilidade de apresentarem desfecho cosmético bom ou ótimo. O custo da terapia fotodinâmica com metil-ALA é superior ao custo da excisão cirúrgica, o qual é impactado especialmente pelo preço do fotossensibilizador e a sua quantidade utilizada por sessão. Na análise de custo-efetividade, exceto pela situação em que se é considerado o benefício cosmético da resolução, os cenários simulados demonstram uma baixa probabilidade de que a terapia fotodinâmica seja custo-efetiva para o SUS. Foi estimado impacto orçamentário de R\$9.665.635,65 ou de R\$81.366.019,69 em cinco anos da incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco no SUS a depender do cenário construído.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 116ª reunião ordinária, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA.

Consulta pública: a CP nº 16/2023 foi realizada entre os dias 12/05/2023 e 31/05/2023. Todos os participantes que realizaram contribuições frente ao tema avaliado discordaram da recomendação preliminar da Conitec desfavorável à incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular. Foram recebidas 51 contribuições, sendo 35 através do formulário técnico-científico e 16 através do formulário de experiência ou opinião. De forma geral, as contribuições ressaltaram os benefícios clínicos do procedimento, principalmente o benefício cosmético e a importância para os casos em que a cirurgia não é indicada. Também comentaram a respeito das vantagens da terapia fotodinâmica em relação à intervenção cirúrgica no que diz respeito à infraestrutura necessária para a sua realização. Sobre as avaliações econômicas, foi sugerido o cálculo considerando a quantidade de 0,3 g por sessão, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.524,92 por resolução de lesão com bom desfecho cosmético e um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 2.995.148,92. Foi enviado documento por uma empresa farmacêutica descrevendo o pleito, junto à Anvisa, do registro do M-ALA como genérico/similar do fotossensibilizador registrado no país. Sobre o equipamento, a empresa detentora da patente do produto LINCE, informou que o equipamento é comercializado desde 2012 e que a sua vida útil é superior a 50.000 horas de funcionamento.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos da Conitec, presentes na 120ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de junho de 2023, deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da Terapia Fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular nodular e superficial conforme protocolo de uso. Para essa recomendação os membros consideraram as contribuições da consulta pública, a

explicação da médica especialista do INCA sobre o benefício clínico da tecnologia e seu lugar na terapia do CBC, a atual capacidade instalada dessa terapia nos serviços de saúde e a boa expectativa quanto ao fornecimento e difusão da tecnologia em todo o país. A médica especialista esclareceu que as recidivas estariam mais relacionadas com as características do CBC do que com a estratégia terapêutica empregada e que, desde que devidamente indicada, a terapia fotodinâmica possui alta proporção, superior à 90%, de resposta clínica completa. Explicou a importância da terapia para os pacientes em idade avançada e sem indicação cirúrgica, seja pelas condições de saúde ou pelo número de lesões, e que mesmo para os pacientes que seriam inelegíveis à TFD devido ao tamanho e a profundidade das lesões, essa terapia traz benefícios clínicos nos casos em que as questões estéticas e o comprometimento funcional inviabilizam a cirurgia em determinadas regiões do corpo, como na face e nos membros inferiores. O Comitê compreendeu, então, que a terapia fotodinâmica não é substitutiva em relação à cirurgia e que os benefícios cosméticos estão associados à manutenção funcional de determinadas regiões do corpo, principalmente aquelas contendo múltiplas lesões. O Comitê reconheceu, também, a importância e o benefício clínico para o paciente da TFD como alternativa terapêutica, quando indicada corretamente.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial e nodular, conforme Protocolo de Uso do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 171, seção 1, página 113, em 06 de setembro de 2023.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço	metil-ALA R\$ 1.287,82 (preço CMED - PMVG 18%) Equipamento Lince R\$ 14.500,00
Preço final proposto para incorporação	metil-ALA R\$ 1.287,82 (PMVG 18%) Equipamento Lince R\$ 14.500,00
Custo de tratamento por paciente	R\$ 1.397,33 / dois ciclos
RCEI final	R\$ 6.456,20 / por resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético
População estimada	Entre 1.085 e 8.581 no 1º ano e 3.820 e 33.897 no 5º ano
Impacto Orçamentário	Entre R\$890.090,96 e R\$7.039.987,69 no 1º ano e entre R\$3.134.123,10 e R\$26.818.435,49 no 5º ano.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O carcinoma basocelular é um tipo de câncer de pele derivado das células epidérmicas cujo principal fator carcinogênico envolvido é a radiação ultravioleta (UV) ¹⁻³. As regiões mais comuns para o aparecimento dos tumores são aquelas expostas ao sol, como face, cabeça e pescoço^{1,4}. Apesar de serem, na maioria dos casos, localizados de crescimento lento e raramente se espalharem para outras partes do corpo, vale ressaltar que os carcinomas basocelulares não devem ser considerados inofensivos, visto que o prognóstico está diretamente relacionado ao tratamento adequado e de início precoce⁴.

Entre todas as neoplasias malignas diagnosticadas, o câncer de pele não melanoma é o mais frequente^{5,6}. O carcinoma basocelular é o tipo mais comum de câncer de pele não melanoma (80 a 90% dos casos), com incidência de 253,23 casos a cada 100.000 pessoas por ano⁷. Em 2018, foram estimados 1,04 milhão de novos casos de câncer de pele não melanoma em todo o mundo. As maiores taxas de incidência estão na Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e nos países da Europa Ocidental^{8,9}.

Segundo a estimativa 2020 de Incidência de Câncer no Brasil, publicada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)⁵, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 foi de 625 mil novos casos de câncer no país, sendo que a neoplasia de pele não melanoma foi a mais incidente - correspondendo a 177 mil casos. As taxas de mortalidade, são, em geral, baixas. Em 2017, foram documentados 1.301 óbitos por câncer de pele não melanoma em homens e 949 em mulheres, caracterizando um risco de 0,92/100 mil casos⁵. A pior sobrevida é relatada em pacientes com metástases à distância, as quais são extremamente raras e se tornam mais comuns em homens acima dos 65 anos de idade^{4,10}.

O risco médio de desenvolver carcinoma basocelular ao longo da vida para indivíduos de pele branca é de, aproximadamente, 30%. Devido ao aumento da longevidade e comportamento da população geral de maior exposição solar, as taxas de incidência desse tipo de câncer estão crescendo ao redor do mundo. Apesar dos números já serem altos, os dados epidemiológicos podem ser subestimados, pois o registro de rotina do carcinoma basocelular muitas vezes não é realizado devido ao grande número de casos⁴.

O carcinoma basocelular ocorre com maior frequência em adultos e idosos, embora haja um aumento do número de casos em indivíduos com menos de 50 anos de idade⁴. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pele incluem exposição prolongada aos raios ultravioletas (UV), principalmente na infância e adolescência e características pigmentares, como cor de pele e cabelos claros, idade avançada, exposição a câmaras de bronzamento artificial, história familiar de câncer de pele e tratamento prévio com radioterapia^{4,5,10}. A imunossupressão, além de ser um fator de risco, é indicador de mau prognóstico^{7,11}. Algumas doenças genéticas podem predispor a ocorrência de carcinoma basocelular, como as genodermatoses e, principalmente, o xeroderma pigmentoso em idade precoce⁴.

O carcinoma basocelular é diagnosticado com base na história clínica, fatores de risco, exame completo do tegumento, exame físico, biópsia e possíveis exames de imagem^{10,11}. Sua apresentação clínica geralmente se inicia com uma pequena pápula, a qual cresce durante anos sem qualquer agressão, se tornando um nódulo ou uma placa, às vezes ulcerada. Esse crescimento lento implica em um tempo longo para diagnóstico e tratamento adequado⁴.

Além da avaliação clínica global, a dermatoscopia é importante para realização do diagnóstico, a qual também é útil na avaliação pré-operatória e não invasiva de resposta ao tratamento. O diagnóstico clínico com confirmação por dermatoscopia sem exame histopatológico é aceitável em algumas circunstâncias, como no subtipo nodular pequeno em locais típicos ou no superficial em troncos e extremidades. O exame histopatológico, além de ser utilizado para avaliação de margens cirúrgicas, também deve ser considerado nos casos de lesões ambíguas, ulceradas ou tumores grandes para os quais o diagnóstico é incerto^{4,11}.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os carcinomas basocelulares são classificados de acordo com risco de recorrência¹². Quanto às complicações, além das metástases, esse tipo de câncer também pode ser classificado como “localmente avançado” quando não tratado ou no caso de múltiplas recaídas após cirurgia ou procedimentos ablativos. Nesses casos, pode-se considerar difícil ou impossível curar o tumor através de cirurgia padrão ou através de radioterapia. No entanto, mais de 95% dos carcinomas basocelulares são fáceis de tratar através de cirurgia padrão durante os meses iniciais ou anos após o diagnóstico⁴.

4.2 Tratamento recomendado

A primeira linha de tratamento para o tratamento de carcinoma basocelular inclui terapia cirúrgica para remoção do câncer e do tecido que o circunda¹⁰. A excisão cirúrgica, tratamento considerado eficaz para o tratamento de carcinoma basocelular, é realizada através de uma excisão padrão de bisturi frio com margens de segurança e seu objetivo é eliminar tanto o tumor clinicamente aparente, como sua extensão microscópica na pele de aparência normal^{4,11}. O procedimento de excisão cirúrgica para o tratamento de carcinoma basocelular (CID C44 - Outras neoplasias malignas da pele) consta na tabela SIGTAP, sendo os mais frequentes os códigos¹³:

- 04.16.08.003-0: Excisão e sutura com plástica em Z na pele em oncologia;
- 04.16.08.012-0: Extirpação múltipla de lesão da pele ou tecido celular subcutâneo em oncologia;
- 04.01.02.005-3: Excisão e sutura de lesão na pele com plástica em Z ou rotação de retalho.

A radioterapia pode ser considerada em pacientes não elegíveis à cirurgia, devido a comorbidades, impossibilidade de realização de cirurgia por resultado estético muito ruim ou casos de doença localmente avançada⁴. O procedimento de radioterapia está disponível na tabela SIGTAP para o tratamento de carcinoma basocelular (CID C44 - Outras neoplasias malignas da pele) sob código 03.04.01.040-5¹³.

Para tumores de baixo risco e em pacientes inoperáveis, a terapia fotodinâmica também pode ser utilizada como alternativa à excisão cirúrgica¹¹. Terapias destrutivas, como eletrocoagulação, curetagem, crioterapia e ablação a laser são úteis nos tumores de baixo risco não faciais, principalmente localizados no tronco e extremidades^{4,7,10}. A quimioterapia pode ser empregada em casos selecionados e tem como objetivo interromper o crescimento de células cancerígenas¹⁰. As opções quimioterápicas incluem o tratamento tópico com 5-fluorouracil e imiquimode¹⁰. As cirurgias microscopicamente controladas, como a cirurgia micrográfica de Mohs, permitem avaliação mais precisa das margens cirúrgicas, representando um método seguro para confirmar a ressecção completa do tumor. Essa técnica proporciona resultados estéticos superiores, pois evita a reconstrução mais invasiva⁴. Nenhuma dessas alternativas terapêuticas está disponível no SUS.

4.3. Recomendações anteriores da Conitec

Anteriormente a essa submissão, a terapia fotodinâmica já foi avaliada pela Conitec para o tratamento de lesões de pele não melanoma em submissão realizada pelo Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF) da Universidade de São Paulo (USP)¹⁴ e discutida no Relatório Técnico nº 507 de fevereiro de 2020¹⁵. Quando comparada à submissão atual, a pergunta de pesquisa apresentada na submissão anterior envolveu pacientes não só com carcinoma basocelular, mas também com carcinoma espinocelular *in situ* (sCEC) ou doença de Bowen e queratose actínica. No entanto, os resultados apresentados tinham foco na população de pacientes com lesões de pele não melanoma do tipo tumores basocelulares, especificamente, de baixo risco - quando superficiais com diâmetro < 2 cm ou nodulares com infiltração < 2mm. No relatório, foi demonstrando que, embora a terapia fotodinâmica tenha chance em quase duas vezes para obtenção de bom desfecho cosmético quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia, a técnica é menos eficaz para a resolução total da lesão e pacientes tratados com terapia fotodinâmica apresentaram possibilidade de recidiva nas lesões em mais de doze vezes quando comparado ao grupo tratado com a cirurgia¹⁵.

Em relação a análise de custo efetividade, assim como na submissão atual, foram consideradas as possibilidades de tratamento em pacientes com tumores basocelulares de baixo risco tratados com a terapia fotodinâmica *versus* excisão cirúrgica. Comparando a terapia fotodinâmica à retirada cirúrgica nos casos de carcinomas basocelulares de baixo risco, foi relatado no relatório anterior uma razão de Custo-Efetividade Incremental de R\$ 7.145,11 utilizando como denominador o bom desfecho cosmético¹⁵. 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.

Os dados clínicos da submissão anterior foram baseados na revisão sistemática publica por Wang (2015)¹⁶, a qual considera, também, o fotossensibilizador ácido 5-aminolevulinico (ALA), não disponível no Brasil. Além disso, foi utilizado um fator de correção para ajustar os custos referentes ao gasto federal no custeio da cirurgia subestimando o valor do comparador, uma vez que a proporção do gasto federal das AIHs é menor que o seu valor total. Em comparação com a submissão atual, foram realizados novos cálculos considerando evidências relacionadas apenas ao fotossensibilizador

disponível no Brasil (cloridrato de aminolevulinato de metila – metil-ALA) e utilizados dados de custo baseados na produção hospitalar dos últimos três anos para o cálculo do custo da cirurgia.

Na análise de impacto orçamentário, foram construídos três cenários diferentes: (i) a terapia fotodinâmica foi considerada apenas para o tratamento de carcinoma basocelular superficial; (ii) o segundo estimou o impacto no orçamento caso os custos associados à intervenção fossem reduzidos em 48% e; (iii) foi utilizado apenas um subgrupo da população alvo que poderia se beneficiar do resultado cosmético em lesões superficiais do carcinoma basocelular localizadas na região da cabeça e do pescoço (39%). 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. O custo do tratamento com a intervenção foi estimado em R\$ 2.567,25 e da cirurgia de R\$ 629,33. Como resultados, foram estimados 19.870 casos de carcinoma basocelular superficial e 7.749 casos do subgrupo do carcinoma basocelular da cabeça e do pescoço. No primeiro cenário o impacto orçamentário de um ano foi estimado em R\$ 38.505.695,23, no segundo de R\$ 14.020.784,54 e no terceiro de R\$ 12.266.223,36¹⁵. Em comparação à submissão atual, a população considerada para a análise de impacto orçamentário, também, teve foco em pacientes com carcinoma basocelular superficial de baixo risco. Não foram feitas, no entanto, análises do subgrupo com lesões superficiais localizadas apenas na região da cabeça e do pescoço.

A Conitec recomendou a não incorporação da terapia fotodinâmica para pacientes com lesões de pele não melanoma do tipo tumores basocelulares de baixo risco - quando superficiais com diâmetro < 2 cm ou nodulares com infiltração < 2mm. A recomendação da comissão se baseou em resultados inferiores da terapia fotodinâmica em relação ao reaparecimento das lesões quando comparada à cirurgia¹⁷.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A terapia fotodinâmica é um tratamento em duas etapas que consiste na aplicação de um fotossensibilizador seguida por um período de incubação por irradiação¹¹. Nessa modalidade de tratamento, a lesão é preparada removendo-se crostas e escamas, com seguinte aplicação de um agente fotossensibilizante na área afetada e na margem de pele circundante. A luz é irradiada com um comprimento de onda adequado para ativar o fotossensibilizador, ocasionando a destruição do tumor¹⁸. O fotossensibilizador pode ser aplicado de forma intravenosa ou tópica, permitindo o tratamento de mais de uma lesão e a repetição da terapia. Os efeitos adversos costumam ser transitórios e o mais comum entre eles é a sensação de queimação na pele. Entre eventos raros estão ulcerações, alterações pigmentares, cicatrizes superficiais, dor, eritema, crostas, prurido, edema e bolhas. No geral, o procedimento é considerado seguro e bem tolerado^{11,18}.

A terapia fotodinâmica pode ser considerada em pacientes com carcinoma basocelular não agressivo e de baixo risco não superior a 2 mm de espessura, quando a cirurgia não é adequada ou contraindicada, devido, por exemplo, a idade, comorbidades, uso de medicamentos ou dificuldades logísticas. Nas variantes histológicas menos comuns de carcinoma basocelular, como pigmentadas ou micronodulares, bem como nas áreas de maior risco de sobrevivência tumoral e penetração profunda, a terapia fotodinâmica não é indicada^{4,11}. Nesses casos, as partes mais profundas dos tumores podem não ser alcançadas devido aos limites inerentes de penetração do procedimento e, dessa forma, a terapia deve ser evitada nos casos em que não se pode descartar uma invasão tecidual mais profunda e naqueles em que há risco aumentado de disseminação subclínica ou recorrência local⁴.

O principal fotossensibilizador utilizado para o tratamento do carcinoma basocelular é o PpIX, que é produzido endogenamente após a aplicação de um pró-fármaco no local da lesão^{19,20}. Após absorvido e metabolizado nas mitocôndrias, o fotossensibilizador ativo medeia resposta de dano celular e altera os processos de sinalização celular, necrose ou apoptose²⁰. Entre os pró-fármacos tópicos utilizados na terapia fotodinâmica estão o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e seu éster, o aminolevulinato de metila (metil-ALA). Entre eles, o metil-ALA é o único que possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), cuja indicação está regulamentada para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e/ou nodular, ceratose actínica não-espessa (não-hipertrófica) e não pigmentada e carcinoma espinocelular *in situ* (doença de Bowen)²¹. Esse fotossensibilizador não possui qualquer avaliação para incorporação ao SUS.

O equipamento regulamentado no Brasil para o procedimento de terapia fotodinâmica é o LINCE (Light in cell)[®], um dispositivo médico fabricado pela MM Optics LTDA. que utiliza luz emitida por LEDs para auxiliar na terapia fotodinâmica²². Atualmente, o dispositivo possui registro válido na Anvisa²³. As descrições técnicas do procedimento e do fotossensibilizador estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Ficha com a descrição técnica da tecnologia

	Procedimento de terapia fotodinâmica	Fotossensibilizador
Tipo	Procedimento clínico	Medicamento
Princípio do procedimento/ativo	Sistema LED para terapia fotodinâmica	Cloridrato de aminolevulinato de metila
Nome comercial	LINCE (Light in cell) [®]	METVIX [®]
Apresentação	Não se aplica	Creme com 160mg/g de aminolevulinato de metila – bisnaga com 2g
Fabricante	MM Optics LTDA	Galderma Brasil LTDA
Registro na Anvisa	80051429010	1291600650016
Indicação	Câncer de pele não melanoma	Tratamento de ceratose actínica e certos tipos de câncer de pele: carcinoma basocelular nodular ou superficial e carcinoma espinocelular in situ ou doença de Bowen
Contraindicações	O uso fotossensibilizador não é indicado para pacientes menores de 18 anos e o uso do creme não é recomendado em grávidas e lactantes. O recurso não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade, alergia ou intolerância aos componentes do creme ou porfirinas, sensibilidade a luz, diagnóstico de porfíria ou pacientes com diagnóstico de carcinoma basocelular esclerodermiforme ou morfeiforme. O equipamento não deve ser utilizado em regiões próximas do olho ou pálpebra, tecidos que não sejam pele, lesões do tipo melanoma, ceratoses espessas ou lesões altamente infiltrantes ou pigmentadas.	O medicamento é contraindicado para pacientes com alergia ao princípio ativo ou outros ingredientes da fórmula e pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular esclerodermiforme ou porfíria.
Cuidados e precauções	Sempre realizar assepsia antes e depois do uso. Apenas pessoas com habilitação devem operar o equipamento uma vez que o uso de controles não especificados pode resultar em exposição à radiação perigosa, além do risco de fogo e explosão se o LED for utilizado na presença de materiais inflamáveis. O operador deve sempre utilizar óculos de proteção adequados. Não utilizar cabo de rede de alimentação com isolamento danificado e, em caso de emergência, desconectar o plug da tomada. O equipamento não pode sofrer quedas.	O uso do creme não é recomendado em mulheres grávidas e pacientes com ceratose actínica espessa. O creme deve ser administrado apenas na presença de um médico. Não há experiência relatada quanto a utilização do creme para lesões pigmentadas, altamente infiltradas, localizadas na genitália ou lesões de Doença de Bowen maiores do que 40mm. O aminolevulinato de metila pode causar sensibilização através do contato na pele e qualquer terapia UV deve ser descontinuada antes do tratamento. Deve-se evitar contato direto com os olhos.
Eventos adversos	Fototoxicidade, sensações dolorosas na pele, ardor, sensação de queimação, sensação de picadas e de formigamento durante a iluminação. Podem ocorrer eritema, edema, formação de crostas, ulceração, bolhas, supuração, infecção, descamação,	Reações muito comuns são dor e ardor na pele que começam, geralmente, no momento da iluminação. Outras reações comuns incluem: dor de cabeça, aumento da lacrimação, infecção, úlcera ou inchaço na pele, bolha, sangramento da pele, coceira,

sangramento da pele, hipo/hiperpigmentação e descamação após o tratamento

esfoliação, calor na pele, extravasamento de líquido no local da aplicação e sensação de calor.

Fonte: instruções de uso do equipamento LINCE (light in cell)²² e bula do profissional da saúde do creme Metvix²¹

5.1. Preço proposto para incorporação

O demandante listou os equipamentos aprovados pela Anvisa indicados para o tratamento de carcinoma basocelular por terapia fotodinâmica na dermatologia (Quadro 2). No entanto, em busca nas empresas, foi encontrado apenas o equipamento LINCE disponível para compra no Brasil. No quadro 3 são apresentados os preços do único fotossensibilizador disponível no Brasil, o aminolevulinato de metila (metil-ALA), e no quadro 4 o valor do procedimento proposto pelo demandante da realização do procedimento em duas sessões de fototerapia. A quantidade do fotossensibilizador irá depender do tamanho da lesão e, como o maior custo do procedimento é relacionado ao fotossensibilizador, a quantidade utilizada dele impactará diretamente no custo total do procedimento. Por esse motivo, foram apresentados o custo total do procedimento quando utilizado 25% e 50% do tubo do fotossensibilizador por sessão.

Quadro 2 – Preço proposto – equipamento para terapia fotodinâmica

Nome do produto ¹	Empresa / Fabricante ¹	Registro ¹	Indicação ¹	Preço ²
Lince	MM Optics Ltda. / mm Optics Ltda. – Brasil	80051429010	CBC superficial e nodular, queratose actínica	R\$ 14.500,00
Sistema a LED para Terapia	Vydence medical – Indústria e Comércio Ltda. / Vydence medical – Indústria e Comércio Ltda. – Brasil	80058580009	CBC superficial e nodular, queratose actínica	Não localizado
Equipamento de Terapia a LED/Laser	Ibramed Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos – Eireli	10360310037	Dermatologia (não específica)	Não localizado
Sistema de Terapia Fotodinâmica Versalightesc Medical	MTI do Brasil Tecnologias Ltda./ ESC Medical Systems – Israel	10360000006	Sem indicação	Não localizado
Cerca	MM Optics Ltda./MM Optics Ltda.	80051420021	Lesão intraepitelial cervical – pode ser adaptado para pele.	Não localizado
Sistema para Terapia Fotodinâmica	MM Optics Ltda./MM Optics Ltda.	80051420002	Aplicação dermatológica	Não localizado

Fonte: 1) Material do demandante; 2) preço sugerido pelo demandante

Quadro 3 – Preço proposto para o fotossensibilizador

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda para o Governo (PMVG) 18%	Preço praticado em compras públicas
Medicamento tópico - aminolevulinato de metila - metil-ALA (tubo 2 g)	R\$ 1.182,56	R\$ 1.287,82	Não foram encontradas compras públicas

Notas: 1) preço baseado na Comprasnet Ata Hosp Naval DF vigente até 25/02/2019

Quadro 4 – Valor proposto pelo demandante para a realização do procedimento de terapia fotodinâmica – 2 sessões

Itens	Valor unitário	Quantidade por sessão	Valor/sessão (1 lesão)	Custo tratamento (2 sessões TFD/metil-ALA)	Pressupostos	Fonte
Fotossensibilizador						
Medicamento tópico - metil-ALA (tubo 2 g)	R\$ 1.287,82	0,25	R\$321,96	R\$643,91	25% do tubo de metil-ALA por sessão. Tratamento de 1 lesão em 2 sessões.	PMVG 18% Quantidade proposta pelo demandante
Medicamento tópico - metil-ALA (tubo 2 g)	R\$ 1.287,82	0,50	R\$643,91	R\$ 1.287,82	50% do tubo de metil-ALA por sessão. Tratamento de 1 lesão em 2 sessões.	PMVG 18%; Considerando uma dose de 1 mg/mm ²⁴ e lesão de tamanho médio de 1,8 (0,6-9)cm ²⁵
Demais componentes						
Aparelho (3432 dias úteis = 13 anos)	R\$ 14.500,00	20 min	R\$ 0,84	R\$ 1,69	Tratamento = 2 sessões de 20 min para 1 lesão (5 sessões de 20 min/dia por lesão = 100 min)	MMO Lince (Preço do aparelho R\$ 14.500,00) Duração do aparelho = 13 anos (3432 dias úteis)
Bisturi descartável (1 por sessão)	R\$ 2,25	1	R\$ 2,25	R\$ 4,50	1 por sessão	Comprasnet ata - INCA vigente até 23/05/2019 Código material 000232826
Gaze (1 pacote com 10 un/pcte por sessão)	R\$ 0,50	1	R\$ 0,50	R\$ 1,00	1 pacote/sessão	Comprasnet ata UFRN vigente até 24/01/2019 Código material 000269972
Álcool 70% 100 ml	R\$ 2,23	0,20	R\$ 0,45	R\$ 0,89	1 frasco/dia = 5 sessões	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código de material 000269941
Papel filme (rolo com 30 m - 0,5 m/sessão por pcte)	R\$ 3,11	0,20	R\$ 0,62	R\$ 1,24	0,5 metros/sessão	Comprasnet ata UFBA vigente até 14/05/2019 Código material 000232826
Micropore (rolo com 4,5m -0,5 m/sessão por pcte)	R\$ 5,50	0,50	R\$ 0,61	R\$ 1,22	0,5 metros/sessão	Comprasnet INC vigente até 28/12/2019 Código de material 000278500
Soro fisiológico 0,9% 100ml (1 frasco por sessão/ pcte)	R\$ 1,42	0,20	R\$ 0,28	R\$ 0,57	1 frasco/dia = 5 sessões	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código material 000268236
Médico (salário 40h semanais) = 160h ao mês	R\$ 11.972,00	1	R\$ 74,83	R\$149,65	1 hora de atendimento por sessão. Valor hora: R\$74,83	Ministério do planejamento - Salário mensal médico clínico especial III R\$ 11.972,00

Consulta Avaliação (30 dias)	R\$27,00	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	Consulta	SIGTAP – Procedimento 0301010072 – Consulta Médica em Atenção Especializada R\$10,00 com o Fator de Correção da tabela (x2.7) = R\$27,00
Custo total (utilização de 25% do tubo por sessão)			R\$ 831,68	-	-	
Custo total (utilização de 50% do tubo por sessão)			R\$ 1.475,59	-	-	

Notas: TFD: terapia fotodinâmica; metil-ALA: aminolevulinato de metila (metil-ALA)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Instituto de Física de São Carlos/Universidade de São Paulo (USP) sobre a efetividade e segurança da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, visando avaliar a sua incorporação de uso no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou duas perguntas de pesquisa em sua avaliação:

- 1) “a terapia fotodinâmica é custo-efetiva em relação à cirurgia para paciente com carcinoma basocelular?” e;
- 2) “para pacientes inoperáveis, a terapia fotodinâmica é a opção mais eficaz dentre as terapias tópicas?”

O detalhamento das perguntas de pesquisa é apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante

População	Pacientes com CBC Pacientes inoperáveis
Intervenção (tecnologia)	Terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila (metil-ALA)
Comparador	Cirurgia e métodos não cirúrgicos
Desfechos (Outcomes)	Resposta completa após o tratamento Recorrência após 12 meses Benefício cosmético Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática e meta-análises

CBC: carcinoma basocelular; metil-ALA: aminolevulinato de metila; TFD: terapia fotodinâmica.

Fonte: dossiê do demandante

No aspecto metodológico, para identificar as evidências (no caso, revisões sistemáticas e meta-análises) o demandante realizou busca nas bases Medline (via Pubmed), Embase e Cochrane Library. Não foi apresentada data da busca. No Pubmed, a estratégia utilizada foi com as palavras “basal cell carcinoma” ou “basal cell neoplasm” como

população, as palavras “photodynamic therapy” ou “photochemotherapy” como intervenção e o comparador foi variado usando “Surgery OR surgical excision”, “Cryotherapy OR Cryosurgery OR Cryoablation”, “Radiotherapy” e “Imiquimode”

Além disso, de acordo com o documento submetido, para o método químico “fluoracil foi utilizada a combinação dos termos: (((Photochemotherapy) AND ("Neoplasms, Basal Cell" OR "Carcinoma, Basal Cell")) AND (“5-fluorouracil” OR “fluorouracil”)) AND ("systematic” OR “systematic review” OR “meta-analysis” OR “meta analysis” OR "randomized" OR "randomised”).

No entanto, com relação aos métodos não cirúrgicos abordados pelo demandante, a crioterapia não está disponível no SUS para o tratamento da condição, assim como o imiquimode e fluoracil. No caso da radioterapia, sua indicação e uso atual estão restritos a lesões com invasão de inervação ou estruturas nobres, e tumores profundos, diferente da indicação da terapia fotodinâmica^{26,27}. A estratégia de busca utilizada foi pouco abrangente, não utilizou termos Mesh e os *entry terms* em sua composição.

Não foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade. O demandante apenas menciona que, para a comparação entre terapia fotodinâmica e cirurgia, foram encontradas 136 publicações e, após a exclusão quando havia repetição dos estudos, foram analisadas 18 revisões sistemáticas ou meta-análises. O documento menciona ainda resultados para a comparação entre terapia fotodinâmica e métodos não cirúrgicos (crioterapia: 179 publicações, excluindo as duplicatas restaram cinco; radioterapia: uma única revisão sistemática foi identificada; métodos químicos: 23 publicações, aplicando os critérios de elegibilidade restou um estudo). O demandante mencionou que foi escolhida a revisão sistemática de maior qualidade, porém não foram fornecidas mais informações a respeito, como: o método de avaliação, qual o critério/instrumento utilizado para isso, e não foram apresentados resultados referentes à avaliação de qualidade metodológica. Também não é possível identificar quais foram as demais revisões sistemáticas encontradas e avaliadas pelo demandante.

Na comparação da terapia fotodinâmica com a cirurgia, o demandante selecionou a revisão publicada por Wang et al. (2015)¹⁶, que relatou menor taxa de resolução total da lesão e maior taxa de recorrência na terapia fotodinâmica. A superioridade da terapia fotodinâmica em relação à cirurgia se deu apenas nos desfechos cosméticos. No entanto, ressalta-se que essa revisão envolveu outros fotossensibilizadores que não apenas o metil-ALA, disponível no Brasil.

Para a comparação entre terapia fotodinâmica e métodos não cirúrgicos, o demandante menciona as revisões realizadas por Wang et al. 2015¹⁶, por Fukumoto et al. 2019²⁸, que utilizou metanálise em rede para comparar os tratamentos e por Collier et al. 2018²⁹. Relata superioridade da radioterapia, do Imiquimode e do fluorouracil no que diz respeito a resolução total da lesão. Ressalta-se, porém, que essas terapias não possuem a mesma indicação da submissão de carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco ou não estão disponíveis no SUS.

Após a avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar como principais limitações: não foi demonstrado o fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade; não foram relatados os resultados da avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas; não foram feitas buscas de novos estudos clínicos na literatura e; foram utilizadas revisões sistemáticas que envolviam tecnologias não disponíveis no Brasil ou sem indicações para o tratamento no SUS. Além disso, o demandante não apresentou a avaliação

de risco de viés dos estudos incluídos nas revisões ou a avaliação da certeza da evidência. Sendo assim, foi realizada nova *overview* de revisões sistemática e nova busca de estudos clínicos recentes pela equipe no NATS-Unifesp Diadema (NUD), apresentadas no item a seguir.

6.2. Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Foram analisadas as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila (metil-ALA) para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, visando avaliar a possibilidade de incorporação de seu uso no SUS. Foram elencados os desfechos que podem ser considerados clinicamente relevantes e priorizadas as medidas objetivas de desfechos. Optou-se pela inclusão de revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos randomizados. Como comparador, foi utilizada apenas a excisão cirúrgica por ser o tratamento padrão e estar disponível no SUS.

A qualidade metodológica foi avaliada com o instrumento AMSTAR-2³⁰ para selecionar a RS de maior rigor metodológico. A RS de maior qualidade foi atualizada com nova busca na literatura para a identificação de estudos clínicos recentes.

6.2.1. Métodos e resultados da busca realizados pelo NATS

Foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa “A terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila (metil-ALA) é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de carcinoma basocelular quando comparada à excisão cirúrgica?”. O quadro 6 descreve a pergunta no formato PICOT.

Quadro 6 – Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo externo

População	Pacientes com carcinoma basocelular superficial e nodular
Intervenção (tecnologia)	Terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila (metil-ALA)
Comparador	Excisão cirúrgica
Desfechos (Outcomes)	Resolução clínica da lesão ou falha na terapia Taxa de recorrência Benefício cosmético Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados

Foram realizadas buscas sistematizadas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library e EMBASE para identificação revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. A estratégia combinou a população (pacientes com carcinoma basocelular), a intervenção (terapia fotodinâmica) e filtro para tipo de estudo (revisão sistemática). Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status da publicação (resumo ou texto completo). Todas as buscas foram conduzidas em 13 de outubro de 2022. A Tabela 1 detalha as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências para essa síntese, bem como o número de publicações encontradas em cada uma das bases.

Tabela 1 – Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para a identificação de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados sobre o uso de terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR (Basal Cell Carcinoma) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)) AND ("Photochemotherapy"[Mesh] OR (Photochemotherapies) OR (Photodynamic Therapy) OR (Therapy, Photodynamic) OR (Photodynamic Therapies) OR (Therapies, Photodynamic)) AND ((Systematic Review [Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR "Systematic Review" OR "Review, Systematic" OR "Systematic Reviews as Topic" OR "Systematic Review as Topic" OR "Review Systematic as Topic")	24 resultados
EMBASE	('basal cell carcinoma'/exp OR (basal AND cell AND cancer) OR (basal AND cell AND carcinogenesis) OR (basal AND cell AND carcinoma AND of AND the AND skin) OR (basal AND cell AND carcinomata) OR (basal AND cell AND epithelioma) OR (basal AND cell AND neoplasms) OR (basal AND cell AND skin AND cancer) OR (basal AND cell AND skin AND carcinoma) OR (basal AND cell AND tumor) OR (basal AND cell AND tumour) OR basalioma OR (basaloid AND tumor) OR (basaloid AND tumour) OR basaloma OR (basaloma AND terebrans) OR basiloma OR (basocellular AND carcinoma) OR (basocellular AND epithelioma) OR (carcinoma, AND basal AND cell) OR (epithelioma, AND basal AND cell) OR (metastatic AND basal AND cell) OR (neoplasms, AND basal AND cell) OR (skin AND basal AND cell AND carcinoma) OR (skin AND carcinoma, AND basal AND cell AND type)) AND ('photodynamic therapy'/exp OR (photodynamic AND treatment) OR (photosensitisation AND intentional) OR (photosensitization AND intentional) OR (therapeutic AND photosensitization) OR (therapy, AND photodynamic)) AND ('systematic review'/de) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))	14 resultados
Cochrane Library (Reviews)	#1 - MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees #2 - (Carcinomas, Basal Cell) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Rodent Ulcer) OR (Ulcer, Rodent) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Basal Cell Carcinoma) OR (Ulcers, Rodent) OR (Rodent Ulcers) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented) #3 - MeSH descriptor: [Photochemotherapy] explode all trees #4 - (Therapies, Photodynamic) OR (Photodynamic Therapy) OR (Photodynamic Therapies) OR (Photochemotherapies) OR (Therapy, Photodynamic) #5 - #1 OR #2 #6 - #3 OR #4 #7 - #5 AND #6	15 resultados

Fonte: elaboração própria

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³¹. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também por dois revisores independentes, mantendo-se revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que avaliassem a terapia fotodinâmica com metil-ALA para a indicação analisada. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores.

Para isso, foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (a) Tipos de participantes: pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular.
- (b) Tipo de intervenção: terapia fotodinâmica com metil-ALA.
- (c) Tipo de comparador: excisão cirúrgica.
- (d) Tipo de estudos: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando terapia fotodinâmica com metil-ALA a excisão cirúrgica.
- (e) Desfechos: resposta ao tratamento ou falha na terapia, taxa de recorrência, benefício cosmético e eventos adversos.
- (f) Idioma: foram mantidos apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídas revisões sistemáticas que incluíram outros delineamentos fora estudos clínicos randomizados.

Por meio das estratégias de busca apresentadas na Tabela 1, foram identificadas 53 publicações. Após exclusão das duplicatas (n=3) e de elegibilidade por título e resumo, 17 referências foram selecionadas para avaliação por texto completo. Foram identificadas três revisões sistemáticas que atendiam integralmente aos critérios de inclusão. A Figura 1 resume os resultados do processo de busca e seleção dos estudos e o Quadro 7 apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e os motivos de exclusão que foram: revisões sistemáticas incluindo outros delineamentos que não estudos clínicos randomizados (n=7), revisões que não apresentaram desfechos de interesse (n=3) e uma revisão desatualizada publicada pela Cochrane (n=1).

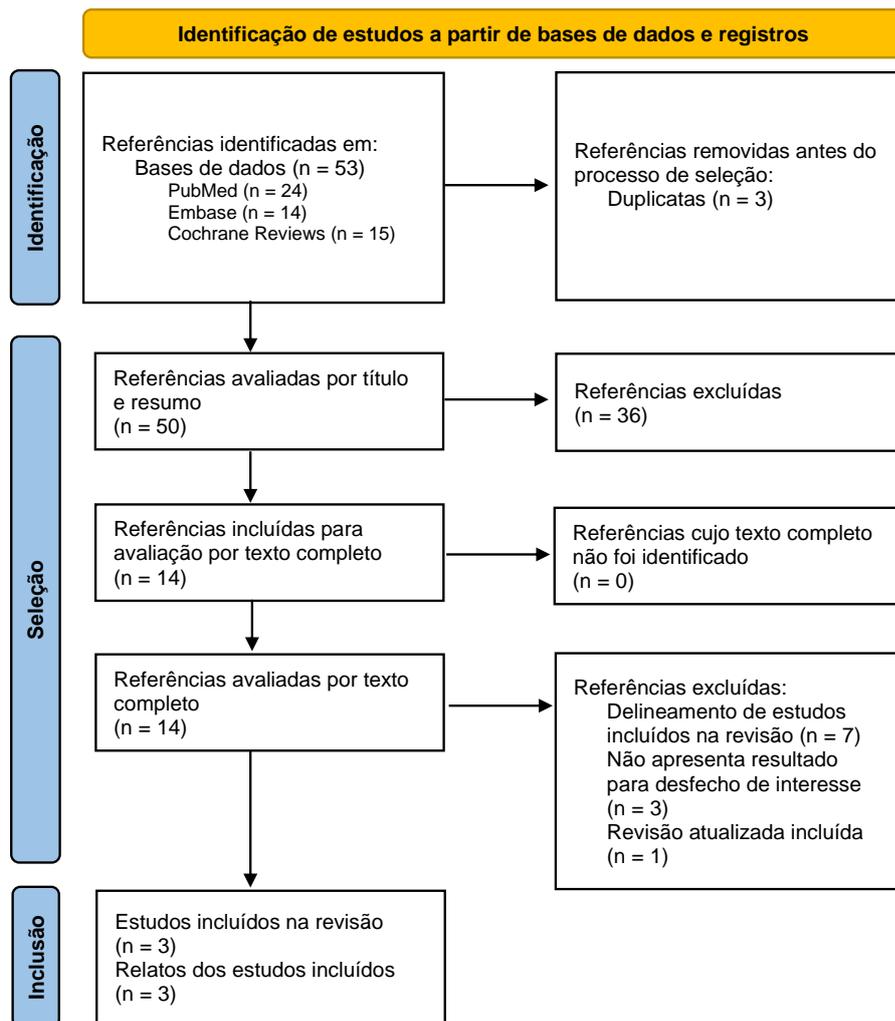


Figura 1 – Fluxograma com resultados de busca e seleção das revisões sistemáticas incluídas comparando a terapia fotodinâmica à excisão cirúrgica para o tratamento de carcinoma basocelular

Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Quadro 7 – Lista de referências excluídas na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão

Revisões sistemáticas incluindo outros delineamentos de estudo que não estudos clínicos randomizados	
1.	Ang JM, Riaz I Bin, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. <i>Photodiagnosis Photodyn Ther.</i> setembro de 2017;19:308–44.
2.	Wang BC, Fu C, Qin L, Zeng XY, Liu Q. Photodynamic therapy with methyl-5-aminolevulinatate for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Photodiagnosis Photodyn Ther.</i> março de 2020;29:101667.
3.	Mpourazanis G, Mpourazanis P, Stogiannidis G, Ntritsos G. The effectiveness of photodynamic therapy and cryotherapy on patients with basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Dermatol Ther.</i> novembro de 2020;33(6):e13881.
4.	Drucker AM, Adam GP, Rofeberg V, Gazula A, Smith B, Moustafa F, et al. Treatments of Primary Basal Cell Carcinoma of the Skin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> outubro de 2018;169(7):456–66.
5.	Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. <i>Arch Dermatol.</i> outubro de 1999;135(10):1177–83.
6.	Roozeboom MH, Arits AHM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. <i>Br J Dermatol.</i> outubro de 2012;167(4):733–56.

7. Ormerod A, Rajpara S, Craig F. Basal cell carcinoma. <i>BMJ Clin Evid.</i> abril de 2010.
Não apresenta resultados para desfechos de interesse
8. Tchanque-Fossuo C, Eisen DB. A systematic review on the use of cryotherapy versus other treatments for basal cell carcinoma. <i>J Investig Dermatology [Internet].</i> 2017;137(5):S64.
9. 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. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed.</i> janeiro de 2015;31(1):44–53.
10. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> novembro de 2019;33(11):2050–7.
Revisão sistemática atualizada já incluída nesta revisão
11. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. <i>Cochrane database Syst Rev.</i> janeiro de 2007;(1):CD003412.

Para todas as revisões sistemáticas incluídas, foi realizada avaliação da qualidade metodológica utilizando a ferramenta AMSTAR 2³⁰. A avaliação foi realizada por dois revisores independentes e divergências foram resolvidas por meio de consenso.

Foram encontradas três revisões sistemáticas que atenderam os critérios de seleção. A revisão sistemática que apresentou maior qualidade metodológica foi a da Cochrane, conduzida por Thomson e colaboradores (2020)³², cujo objetivo foi avaliar os efeitos das intervenções para o carcinoma basocelular em adultos (Quadro 8).

Quadro 8 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Revisão sistemática		
	Tchanque-Fossuo, 2018	Thomson et al., 2020	Collier et al., 2018
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2-A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Parcialmente sim	Sim	Parcialmente sim
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não	Não	Não
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?*	Parcialmente sim	Sim	Parcialmente sim
5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não	Sim	Sim
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	Não	Sim	Sim
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Sim	Sim
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de	Não foi realizada metanálise	Sim	Sim

resultados?*			
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não foi realizada metanálise	Sim	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não	Sim	Sim
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Sim	Não
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sem metanálise conduzida	Não	Não
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Não	Sim	Não
Avaliação Geral	Baixa	Alta	Moderada

*Domínios críticos

Fonte: elaboração própria

A revisão sistemática classificada como de melhor qualidade metodológica foi atualizada para identificação de novos ensaios clínicos randomizados que comparassem terapia fotodinâmica e excisão cirúrgica em pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular. Para isso, foram realizadas novas buscas sistemáticas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS (via BVS) e CINAHL (via EBSCO). A estratégia de busca combinou a população de interesse (pacientes com carcinoma basocelular), intervenção pretendida (terapia fotodinâmica), tipo de estudo (ensaios clínicos randomizados) e filtro de data de acordo com a data da busca da revisão eleita. Todas as buscas foram realizadas no dia 25 de outubro de 2022. As estratégias de busca para cada base estão descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para a atualização da revisão sistemática de melhor qualidade, conforme avaliação por meio da ferramenta AMSTAR 2

Bases de dados	Estratégias de busca	Filtro de data	Número de publicações encontradas
MEDLINE (via Pubmed)	("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR (Basal Cell Carcinoma) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)) AND ("Photochemotherapy"[Mesh] OR (Photochemotherapies) OR (Photodynamic Therapy) OR (Therapy, Photodynamic) OR (Photodynamic Therapies) OR (Therapies, Photodynamic)) AND ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized[tiab] OR randomised[tiab]) OR (placebo[tiab]) OR (drug therapy[sh]) OR (randomly[tiab]) OR (trial[tiab]) OR (groups[tiab])) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))	12/11/2019 a 25/10/2022	63 resultados

EMBASE	('basal cell carcinoma'/exp OR (basal AND cell AND cancer) OR (basal AND cell AND carcinogenesis) OR (basal AND cell AND carcinoma AND of AND the AND skin) OR (basal AND cell AND carcinomata) OR (basal AND cell AND epithelioma) OR (basal AND cell AND neoplasms) OR (basal AND cell AND skin AND cancer) OR (basal AND cell AND skin AND carcinoma) OR (basal AND cell AND tumor) OR (basal AND cell AND tumour) OR basalioma OR (basaloid AND tumor) OR (basaloid AND tumour) OR basaloma OR (basaloma AND terebrans) OR basiloma OR (basocellular AND carcinoma) OR (basocellular AND epithelioma) OR (carcinoma, AND basal AND cell) OR (epithelioma, AND basal AND cell) OR (metastatic AND basal AND cell) OR (neoplasms, AND basal AND cell) OR (skin AND basal AND cell AND carcinoma) OR (skin AND carcinoma, AND basal AND cell AND type)) AND ('photodynamic therapy'/exp OR (photodynamic AND treatment) OR (photosensitisation AND intentional) OR (photosensitization AND intentional) OR (therapeutic AND photosensitization) OR (therapy, AND photodynamic)) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'controlled study'/de OR 'evaluation study'/de OR 'human experiment'/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR 'intervention study':ab,ti OR 'experimental study':ab,ti OR 'comparative study':ab,ti OR trial:ab,ti OR trials:ab,ti OR compar*:ab,ti OR repeat*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'before and after':ab,ti OR 'interrupted time series':ab,ti) NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [12-11-2019]/sd NOT [25-10-2022]/sd	12/11/2019 a 25/10/2022	40 resultados
Cochrane CENTRAL	#1 - MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees #2 - MeSH descriptor: [Neoplasms, Basal Cell] explode all trees #3 - MeSH descriptor: [Basal Cell Nevus Syndrome] explode all trees #4 - (basal cell* next (cancer* or epithelioma* or carcinoma* or naev* or nev* or tumor* or tumour* or neoplasm*)):ti,ab,kw #5 - bcc:ti,ab,kw #6 - gorlin syndrome:ti,ab,kw #7 - (rodent next ulcer*):ti,ab,kw #8 - (jacob* next ulcer*):ti,ab,kw #9 - basalioma*:ti,ab,kw #10 - nmsc:ti,ab,kw #11 - (keratinocyte* and (cancer* or carcinoma*)):ti,ab,kw #12 - nonmelanoma skin cancer*:ti,ab,kw #13 - non melanoma skin cancer*:ti,ab,kw #14 - basal keratinocyte*:ti,ab,kw #15 - {or #1-#14} #16 - MeSH descriptor: [Photochemotherapy] explode all trees #17 - (Therapies, Photodynamic) OR (Photodynamic Therapy) OR (Photodynamic Therapies) OR (Photochemotherapies) OR (Therapy, Photodynamic) #18 - #16 AND #17 #19 - #15 AND #18	12/11/2022 a 25/10/2022	26 resultados
LILACS (via BVS)	(mh:"Carcinoma, Basal Cell" OR (carcinoma basocelular) OR (carcinoma, basal cell) OR (carcinoma basocelular) OR (carcinoma basocelular pigmentado) OR (epitelioma basocelular) OR (úlceras corrosivas) OR (basal cell) OR (basal cells) OR (rodentulcer) OR (rodentulcers) OR (jacobsulcer) OR (jacobsulcers) OR (basalioma) OR (nmsc) OR (non melanoma skin cancer) OR (non melanoma skin cancers) OR mh:c04.557.470.200.165* OR mh:c04.557.470.565.165*) AND (mh:"Photochemotherapy" OR (fotoquimioterapia) OR (photochemotherapy) OR (fotoquimioterapia) OR (terapia fotodinâmica) OR mh:e02.186.500* OR mh:e02.319.685* OR mh:e02.774.722*) AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2019 TO 2022])	2019 a 2022	0 resultados
CINAHL (via EBSCO)	S1 - TI basal cell and (cancer* or epithelioma* or carcinoma* or naev* or nev* or tumor* or tumour* or neoplasm*) or AB basal cell and (cancer* or epithelioma* or carcinoma* or naev* or nev* or tumor* or tumour* or neoplasm*)	11/2019 a 10/2022	3 resultados

	<p>S2 - (MH "Carcinoma, Basal Cell") OR (MH "Neoplasms, Basal Cell+")</p> <p>S3 - TI ((non melanoma or nonmelanoma) and skin cancer*) or AB ((non melanoma or nonmelanoma) and skin cancer*)</p> <p>S4 - "gorlin syndrome"</p> <p>S5 - Jacob* nr1 ulcer*</p> <p>S6 - (rodent next ulcer*)</p> <p>S7 - TI bcc or AB bcc</p> <p>S8 - TX basalioma*</p> <p>S9 - TI nmesc or AB nmesc</p> <p>S10 - TX (keratinocyte* nr2 (cancer* or carcinoma*))</p> <p>S11 - TI basal keratinocyte* or AB basal keratinocyte*</p> <p>S12 - S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11</p> <p>S13 - Photochemotherap* OR Photodynamic Therap*</p> <p>S14 - S12 AND S13</p> <p>S15 - (randomized controlled trials OR MH double-blind studies OR MH single-blind studies OR MH random assignment OR MH pretest-posttest design OR MH cluster sample OR TI (randomised OR randomized) OR AB (random*) OR TI (trial) OR (MH (sample size) AND AB (assigned OR allocated OR control)) OR MH (placebos) OR PT (randomized controlled trial) OR AB (control W5 group) OR MH (crossover design) OR MH (comparative studies) OR AB (cluster W3 RCT)) NOT ((MH animals+ OR MH animal studies OR TI animal model*) NOT MH human)</p> <p>S16 - S14 AND S15</p>		
--	---	--	--

Fonte: elaboração própria

A elegibilidade dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. A etapa de elegibilidade consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI³¹. As divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- (g) Tipos de participantes: pacientes diagnosticados com carcinoma basocelular.
- (h) Tipo de intervenção: terapia fotodinâmica com metil-ALA.
- (i) Tipo de comparador: excisão cirúrgica.
- (j) Tipo de estudos: ensaios clínicos randomizados comparando terapia fotodinâmica com metil-ALA a excisão cirúrgica.
- (k) Desfechos: resposta ao tratamento ou falha na terapia, taxa de recorrência, benefício cosmético e frequência de eventos adversos.
- (l) Idioma: foram mantidos apenas textos publicados em inglês, português ou espanhol.

Na atualização da revisão sistemática selecionada, não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado que atendesse integralmente aos critérios de inclusão estabelecidos. Dessa forma, não foram adicionados novos estudos na síntese de resultados. O fluxograma da busca e seleção dos estudos para a atualização da revisão sistemática está descrito no apêndice 1.

Para a apresentação dos resultados, quando necessário, novas meta-análises e avaliações de certeza das evidências foram realizadas.

6.2.2 Resultados da revisão sistemática selecionada pelo NATS

Para a comparação entre terapia fotodinâmica com metil-ALA e excisão cirúrgica, a revisão sistemática de melhor qualidade, publicada por Thomson e colaboradores (2020)³², considerou três ensaios clínicos randomizados. Os detalhes desses estudos são apresentados no quadro 9.

Quadro 9 – Características dos ensaios clínicos randomizados considerados na revisão sistemática

Estudo	Característica	Critérios de inclusão e exclusão	Total de participantes e total de lesões	Intervenção/comparador e número de participantes em cada grupo	Desfechos avaliados
Abbade et al., 2015* ³³	Único centro	Critérios de inclusão: carcinoma basocelular nodular primário na cabeça e pescoço com um diâmetro de até dois centímetros comprovado histologicamente. Critérios de exclusão: síndrome de Gorlin, contraindicação a ressecção cirúrgica ou terapia fotodinâmica.	N=57 participantes 68 lesões de carcinoma basocelular nodular	Protocolo padrão de terapia fotodinâmica com metil-ALA (duas sessões de tratamento com intervalo de uma semana, lesões raspadas antes do tratamento): n=33 Excisão cirúrgica (margem de 4 mm): n=35	Resposta clínica aos 3 meses, confirmada histologicamente, se considerado necessário. Recidiva confirmada histologicamente aos 6,12 e 18 meses ou mais.
Rhodes et al., 2004 ³⁴	Multicêntrico	Critérios de inclusão: carcinoma basocelular nodular previamente não tratado em adultos. Critérios de exclusão: mais de 10 lesões, região da face média/orbital/braço, lesões < 6 mm ou > 15 mm na face/escala, > 20 mm nos membros/pescoço ou > 30 mm no tronco, BCC pigmentado/morfema, porfiria, síndrome de Gorlin, exposição ao arsênico, envolvido em outros estudos, má adesão, imunossupressão, gravidez ou amamentação.	N= 103 participantes 105 lesões de carcinoma basocelular	Terapia fotodinâmica com metil-ALA (75J/cm ² de luz vermelha, 570 nm a 670 nm): n=52 Excisão cirúrgica (margem de 5mm): n=49	Melhora clínica em 3 meses Taxa de resposta sustentada em 12 e 24 meses Resultados cosméticos relatados por pacientes e avaliadores em 3, 12 e 24 meses em uma escala de 4 pontos.
Szeimies et al., 2008 ³⁵	Multicêntrico	Critérios de inclusão: adultos com carcinoma basocelular superficial histologicamente comprovados, adequados para a excisão, sem evidência de padrões de crescimento agressivo. Critérios de exclusão: mais de 5 lesões, lesões na região média da face, lesões com maior diâmetro < 8 mm ou > 20 mm, lesões recorrentes, lesões em áreas de danos	N=196 participantes 246 lesões de carcinoma basocelular superficial (1,4 lesões por participante)	Terapia fotodinâmica com metil-ALA: n=100 Excisão cirúrgica: n=96	Resposta clínica aos 3 e 12 meses Resultado cosmético avaliado pelo investigador de acordo com uma escala de 4 pontos aos 3, 6 e 12 meses. Eventos adversos

		solares graves, lesões próximas à corrente/anteriores SCC, lesões pigmentadas/morfoformas/lesões infiltrativas, gravidez ou amamentação, contraindicações a TFDmetil-ALA			
--	--	--	--	--	--

Notas: metil-ALA: aminolevulinato de metila; TFD: terapia fotodinâmica *Apenas resumo disponível.

Fonte: elaboração própria

6.3. Risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática selecionada pelo NATS

Para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, a revisão sistemática selecionada utilizou o método Cochrane “*Risk of bias*” (RoB)³⁶. Todos os estudos foram julgados como tendo risco de viés de seleção e de atrito baixos ou incertos e risco de viés de performance, detecção e de relato como incertos. A avaliação detalhada é apresentada no quadro 10.

Quadro 10 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados sobre terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular, de acordo com a revisão sistemática realizada por Thomson e colaboradores (2015)³²

ECR	Geração da sequência de randomização (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Mascaramento dos participantes e equipe (viés de performance)	Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)
Abbade et al., 2015* (29)	Baixo	Incerto ^a	Incerto ^a	Incerto ^b	Incerto ^a	Incerto ^c
Rhodes et al., 2004 (30)	Baixo	Baixo	Incerto ^d	Incerto ^b	Incerto ^e	Incerto ^f
Szeimies et al., 2008 (31)	Baixo	Baixo	Incerto ^g	Incerto ^d	Baixo	Incerto ^f

a. Informações insuficientes para julgar; **b.** Incapaz de cegar devido à natureza das intervenções, mas não claro se isso influenciaria os resultados do estudo; **c.** Estudo não registrado prospectivamente; **d.** Incapaz de cegar devido à natureza das intervenções, mas não claro se isso influenciaria. Para os resultados cosméticos, no entanto, foi sentido que haveria um alto risco de viés; **e.** Grande número de desistências, mas não claro se relacionadas a intervenções de estudo; **f.** Estudo não registrado. Todos os resultados esperados da seção de métodos relatados; **g.** Incapaz de cegar devido à natureza dos tratamentos, mas não claro se isso influenciaria o desempenho.

*Apenas resumo disponível; Fonte: adaptado de Thomson et al., 2020³².

6.4. Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos de eficácia/efetividade apresentados pelo demandante foram resposta completa ao tratamento e benefício cosmético, semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS.

Resolução clínica

A revisão sistemática selecionada apresentou resultado para o desfecho de falha terapêutica. Nesta avaliação o desfecho de interesse foi resolução clínica e foram considerados os resultados reportados como resposta clínica. Para os estudos que forneceram resultados de falha terapêutica, esta quantidade foi subtraída do número de participantes para então obter a quantidade de pacientes que apresentaram resolução clínica. Os resultados relatados pelos estudos primários para esse desfecho são apresentados no **quadro 11**.

Quadro 11 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de resolução clínica

Estudo	Grupo tratado com terapia fotodinâmica	Grupo tratado com a cirurgia
Abbade et al., 2015* ³³	3 lesões (9%) não apresentaram resposta após 3 meses de terapia, foram submetidos à excisão cirúrgica que confirmou a presença de tumor residual por análise histopatológica.	Nenhum paciente apresentava lesões clínicas suspeitas de tumor residual após três meses.
Rhodes et al., 2004 ³⁴	48 das 53 lesões (91%) tratadas apresentaram resposta clínica completa.	51 das 52 lesões (98%) tratadas apresentaram resposta clínica completa.
Szeimies et al., 2008 ³⁵	118 de 128 (92,2%) apresentaram resposta clínica completa	117 de 118 (99,2%) apresentam resposta clínica completa

*Apenas resumo disponível
Fonte: elaboração própria

Foi realizada nova meta-análise considerando os dados provenientes dos três estudos, o resultado indicou que a terapia fotodinâmica com metil-ALA foi menos eficaz que a excisão cirúrgica. O risco relativo obtido foi de 0,92 [IC 95% 0,88 a 0,96]. Também, foi realizada análise considerando o subgrupo confirmado por análise histológica, que compreendeu apenas um ensaio clínico randomizado, conforme apresentado na **figura 2**.

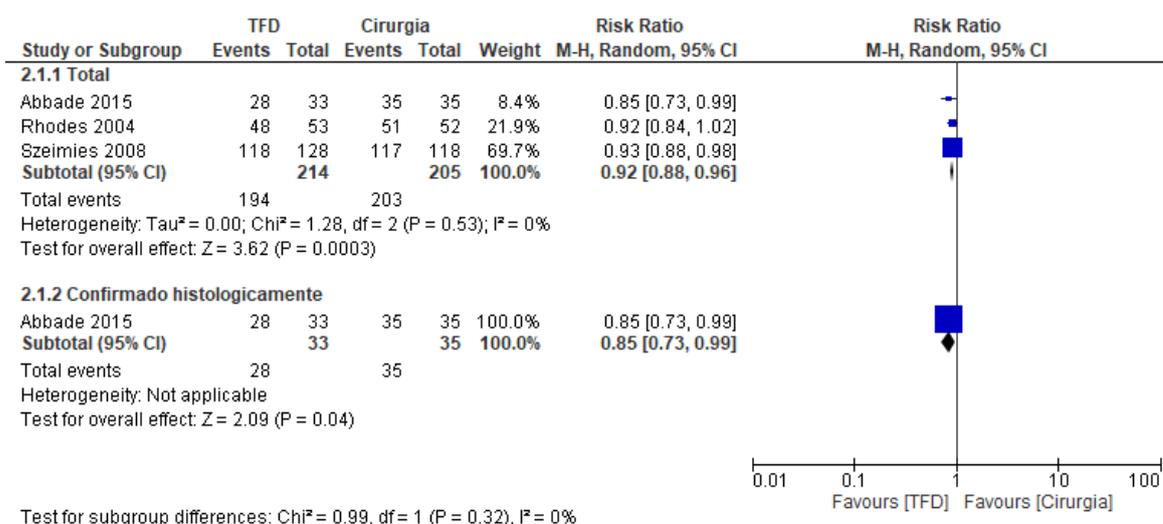


Figura 2 – Forest plot para o desfecho de resolução clínica

Fonte: elaboração própria

Para esse desfecho o demandante apresentou o resultado reportado pela revisão sistemática selecionada por ele (Wang et al., 2015)¹⁶ que incluiu e considerou na meta-análise dois estudos (Berroeta et al., 2007; Roozeboom et al., 2013) que tinham como intervenção a terapia fotodinâmica como ALA (ácido 5-aminolevulínico) e, portanto, não seriam elegíveis. E um estudo (Abbade et al., 2015)³³ presente na revisão sistemática realizada pela Cochrane, que foi a selecionada pelo NATS, não foi considerado na revisão sistemática relatada pelo demandante. Esse estudo estava disponível apenas como resumo.

Benefício cosmético

Dois estudos avaliaram esse desfecho utilizando uma escala de quatro pontos. Os resultados reportados por esses estudos são apresentados no **quadro 12**.

Quadro 12 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de benefício cosmético (bom/excelente) em 12 meses

Estudo	Grupo tratado com terapia fotodinâmica	Grupo tratado com cirurgia
Rhodes et al., 2004 ³⁴	Relatado pelo participante: 41 de 42 (98%) Relatado pelo observador: 33 de 42 (79%)	Relatado pelo participante: 36 de 43 (84%) Relatado pelo observador: 17 de 45 (38%)
Szeimies et al., 2008 ³⁵	Relatado pelo participante: 98% Relatado pelo observador: 77 dos 83 pacientes (92,8%)	Relatado pelo participante: 82,6% Relatado pelo observador: 44 de 86 pacientes (51,2%)

Fonte: elaboração própria

Agrupando os resultados dos dois estudos que avaliaram esse desfecho e considerando o período de um ano, a avaliação de benefício cosmético bom/excelente favoreceu a terapia fotodinâmica com metil-ALA sobre a excisão cirúrgica, seja avaliado por observador ou pelo próprio paciente, como demonstra a **figura 3**.

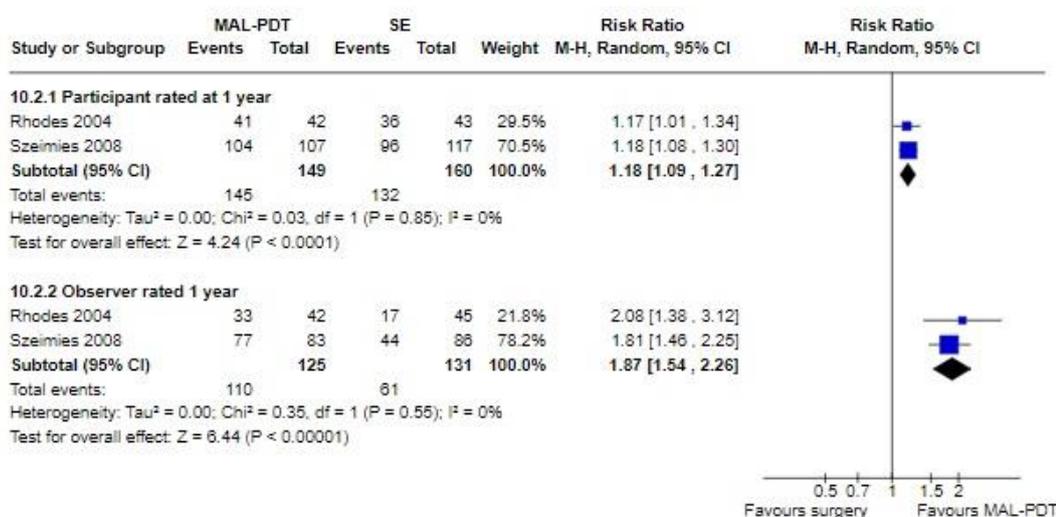


Figura 3 – Forest plot para o desfecho de benefício cosmético no período de um ano

Fonte: Thomson et al., 2020³²

O demandante apresentou o resultado para o benefício cosmético avaliado pelo observador, que foi igual ao obtido pelo NATS.

6.5. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos elencados pelo demandante foram recorrência em um ano e eventos adversos, semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS.

Taxa de recorrência em um ano

Os três estudos clínicos considerados na revisão publicada pela Cochrane³² forneceram resultados para o desfecho de recorrência da lesão em um ano. Em todos, foram relatadas taxas de recorrências em pacientes que foram tratados com terapia fotodinâmica, enquanto não foi observada recorrência em nenhum participante tratado com excisão cirúrgica. Os resultados reportados por esses estudos são apresentados no quadro 13.

Quadro 13 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de taxa de recorrência no período de um ano

Estudo	Grupo tratado com terapia fotodinâmica	Grupo tratado com cirurgia
Abbade et al., 2015* ³³	12 recorrências (36,4%): 5 lesões aos 6 meses, 2 em 12 meses, 3 em 18 meses e 2 tiveram recorrência posteriores (mais de três anos) de seguimento.	Não houve recidiva.
Rhodes et al., 2004 ³⁴	Duas lesões que apareceram completamente resolvidas aos 3 meses, apresentaram evidência da doença aos 12 meses.	Todas as lesões eliminadas pela cirurgia permaneceram livres da doença aos 12 meses.
Szeimies et al., 2008 ³⁵	11 de 118 (9,3%)	0 de 117 (0%)

*Apenas resumo disponível

Fonte: elaboração própria

Foi realizada meta-análise, considerando os resultados fornecidos pelos três estudos e o risco relativo obtido foi de 12,89 com IC 95% entre 2,44 e 68,02, como demonstrado na figura 4.

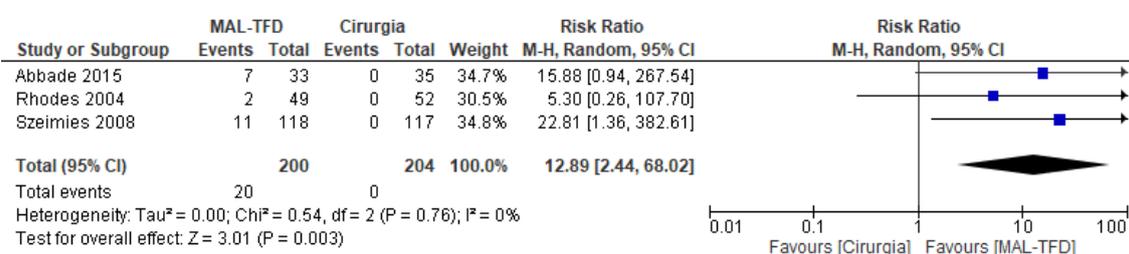


Figura 4 – Forest plot para o desfecho de taxa de recorrência considerando o período de um ano

Fonte: elaboração própria

A revisão sistemática selecionada elencou o mesmo desfecho, mas considerou um período de três anos³². De acordo com essa revisão, os resultados indicam que o tratamento com terapia fotodinâmica com metil-ALA pode resultar em maior taxa de recorrência em três anos em comparação com a excisão cirúrgica (12/33 (36,4%) versus 0/35 (0%), respectivamente). Esse resultado considerou apenas 68 pacientes de um único estudo³³ e apresentou o RR de 26,47; IC95% de 1,63 a 429,92.

Para esse desfecho o demandante apresentou o resultado reportado pela revisão sistemática selecionada por ele (Wang et al., 2015)¹⁶ que incluiu e considerou na meta-análise um estudo (Roozeboom et al., 2013) que tinha como intervenção a terapia fotodinâmica como ALA (ácido 5- aminolevulínico) e, portanto, não seria elegível. E um estudo (Abbade et al., 2015)³³ presente na revisão sistemática realizada pela Cochrane, que foi a selecionada pelo NATS, não foi considerado na revisão sistemática relatada pelo demandante.

Eventos adversos

Os eventos adversos relacionados com intervenções cirúrgicas podem incluir infecções de feridas e sangramento pós-operatório. Efeitos adversos locais como prurido, dor e vermelhidão podem ocorrer com o uso da terapia fotodinâmica. Os dois estudos que avaliam a ocorrência de eventos adversos indicam que eles são mais frequentes quando o tratamento é a terapia fotodinâmica com metil-ALA se comparado à excisão cirúrgica, com risco relativo de RR 2,12 [IC95% 1,46 a 3,09]. No quadro 14 são apresentados os resultados dos estudos que realizaram a comparação de interesse e avaliaram o desfecho elencado e na figura 5 os resultados da meta-análise considerando os eventos adversos totais dos dois tratamentos.

Quadro 14 – Resultados relacionados a eventos adversos relatados por Thomson e colaboradores (2020)³²

Estudo	EAs associados ao tratamento levando à descontinuação do tratamento/participação	EAs comuns (número/início/duração)	Outros resultados notáveis (número/início/duração)	Comentários
Rhodes et al., 2004 ³⁴	Uma descontinuação devido a EA no grupo tratado com terapia fotodinâmica com metil-ALA	<p><u>Eritema</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 7 Excisão cirúrgica = 1</p> <p><u>Infecção da pele</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 0 Excisão cirúrgica = 3</p> <p><u>Sensação de queimação</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 16 Excisão cirúrgica = 0</p> <p><u>Dor</u></p>	Houve três óbitos, todos não relacionados ao tratamento (um paciente do grupo tratado com terapia fotodinâmica e dois pacientes tratados com cirurgia).	Mais pacientes tratados com terapia fotodinâmica com metil-ALA experimentaram efeitos adversos (52%; 27/52) em comparação com pacientes tratados com excisão cirúrgica (29%; 14/49). A maioria dos EA foram reações locais transitórias comumente associadas ao tratamento, como sensação de queimação na pele, dor ou eritema.

		<p>Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 7 Excisão cirúrgica = 3</p> <p><u>Crosta</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 2 Excisão cirúrgica = 0</p> <p><u>Coceira</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 2 excisão cirúrgica = 0</p>		
Szeimies et al., 2008 ³⁵	2 pacientes no grupo de terapia fotodinâmica com metil-ALA e um no grupo de excisão cirúrgica (nenhum tratamento relacionado).	<p><u>Reações de fotossensibilidade</u> terapia fotodinâmica com metil-ALA = 31 Excisão cirúrgica = 0</p> <p><u>Infecção da ferida</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 0 Excisão cirúrgica = 5.</p> <p><u>Eritema</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 0 Excisão cirúrgica = 3</p> <p><u>Dor pós-procedimento</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 0 Excisão cirúrgica = 3</p> <p><u>Dor</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 2 Excisão cirúrgica = 1</p> <p><u>Milia</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 2 Excisão cirúrgica = 0</p> <p><u>Deiscência da ferida</u> Terapia fotodinâmica com metil-ALA = 0 Excisão cirúrgica = 2</p>	21 EAs graves foram relatados; nenhum foi considerado relacionado a qualquer um dos dois tratamentos. Ocorreram duas descontinuações, nenhuma relacionada ao tratamento recebido (dois pacientes do grupo tratado com terapia fotodinâmica e um paciente tratado com cirurgia).	<p>Os EAs relacionados ao tratamento foram maiores no grupo de terapia fotodinâmica com metil-ALA do que no grupo de excisão cirúrgica: 37% (37/100) versus 14,6% (14/96).</p> <p>Todos os EAs foram de gravidade leve a moderada, exceto uma infecção grave da ferida no grupo de excisão cirúrgica.</p>

EA: eventos adversos; Fonte: Thomson et al., 2020³²

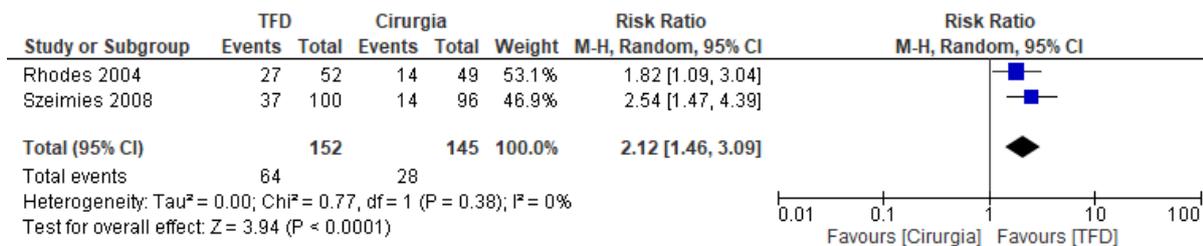


Figura 5 – Forest plot para o desfecho de eventos adversos

Fonte: elaboração própria

O demandante não apresentou e não conduziu meta-análise para esse desfecho.

6.6. Certeza geral das evidências (GRADE) de acordo com o NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema da abordagem GRADE^{37,38}. O quadro 15 apresenta detalhes da avaliação.

Quadro 15 – Avaliação da certeza das evidências para os estudos que avaliaram o uso da terapia fotodinâmica com metil-ALA no tratamento do carcinoma basocelular, de acordo com o NATS

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	terapia fotodinâmica com metil-ALA	excisão cirúrgica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Resolução clínica											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	194/214 (90.7%)	203/205 (99.0%)	RR 0,92 (0,88 para 0,96)	79 menos por 1.000 (de 119 menos para 40 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada
Benefício cosmético (seguimento: 1 ano; avaliado pelo paciente)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	145/149 (97.3%)	132/160 (82.5%)	RR 1.18 (1.09 para 1.27)	148 mais por 1.000 (de 74 mais para 223 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Benefício cosmético (seguimento: 1 ano; avaliado pelo observador)											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	110/125 (88.0%)	61/131 (46.6%)	RR 1.87 (1.54 para 2.26)	405 mais por 1.000 (de 251 mais para 587 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada
Recorrência (seguimento: 1 anos)											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	20/200 (10.0%)	0/204 (0.0%)	RR 12.89 (2.44 para 68.02)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa

Avaliação da certeza das evidências							Nº de pacientes		Efeito		Certeza geral da evidência
Estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	terapia fotodinâmica com metil-ALA	excisão cirúrgica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	64/152 (42%)	28/145 (19%)	RR 2,12 (1,46 para 3,09)	216 mais por 1.000 (de 89 mais para 404 mais)	⊕⊕○○ Baixa
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	--------------	--------------	---------------------------------	--	---------------

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Muitas incertezas a respeito da presença de vieses; **b.** Incertezas sobre a presença de vieses. Considerando o desfecho, a incapacidade de cegamento devido à natureza das intervenções e que se trata de um desfecho subjetivo avaliado pelo próprio participante entende-se que esse domínio deve ser rebaixado; **c.** Incertezas sobre a presença de vieses. Incapacidade de realizar cegamento devido à natureza das intervenções e desfecho subjetivo; **d.** Intervalo de confiança muito amplo, o intervalo de confiança de dois estudos cruza a linha de nulidade e poucos eventos; **e.** quantidade de eventos limitada.

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos incluídos demonstram que tanto a terapia fotodinâmica com metil-ALA quanto a excisão cirúrgica promovem resolução clínica das lesões. Os resultados, no entanto, sugerem que a terapia fotodinâmica é menos eficaz na resolução clínica que a cirurgia, com RR de 0,92 (IC95% 0,88; 0,96) e certeza da evidência julgada como moderada. Em relação a recorrência, os resultados também desfavorecem a terapia fotodinâmica em comparação à cirurgia, uma vez que a terapia apresenta maior taxa de recorrência em um ano, com RR de 12,89 (IC19% 2,44; 68,02), com certeza da evidência baixa. Em relação à segurança, os pacientes tratados com a terapia fotodinâmica com metil-ALA apresentam mais eventos adversos que aqueles submetidos à excisão cirúrgica RR 2,12 (IC19% 1,46 a 3,09), com certeza da evidência baixa.

Foi encontrada superioridade da terapia fotodinâmica à cirurgia apenas em relação ao desfecho cosmético bom ou ótimo na avaliação em um ano. O benefício cosmético superior da terapia fotodinâmica foi observado tanto quando esse era avaliado por um observador (RR 1,87; IC95% 1,54 a 2,26) quanto pelo próprio paciente (RR 1,18; IC95% 1,09 a 1,27). Em ambos os casos a certeza da evidência foi considerada como moderada. Sendo assim, a terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa à retirada cirúrgica em tumores do tipo carcinoma basocelular de baixo risco nas situações em que o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de árvore de decisão comparando a terapia fotodinâmica no tratamento de pacientes com tumores basocelulares de baixo risco em relação à cirurgia. Outros comparadores fora a cirurgia não foram considerados, uma vez que os medicamentos tópicos, crioterapia e radioterapia são menos efetivos que a cirurgia³².

A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde³⁹. Além disso, é apresentada uma análise de custo-efetividade alternativa àquela submetida pelo demandante.

7.1 Análise crítica da avaliação de custo-efetividade apresentada pelo demandante

O demandante apresentou dois modelos para a avaliação de custo-efetividade. Uma análise crítica de cada parâmetro utilizado nos modelos está descrita no Quadro 16.

Quadro 16 – Características do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Terapia Fotodinâmica x cirurgia	Adequado
População em estudo e subgrupos	População com tumores basocelulares de baixo risco, com estadiamento 0 e 1, que são os superficiais de até 2 cm de diâmetro e nodular até 2 mm de infiltração.	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Modelo 1) Escore ponderado de resposta completa, resultado cosmético e efeitos adversos Modelo 2) Resposta Completa	Modelo 1) Inadequado. 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. Tais valores carecem de interpretação clínica como consequências em modelos econômicos. Além disso, os dados foram baseados em apenas um estudo clínico e não nos dados obtidos na revisão sistemática Modelo 2) Parcialmente adequado. Apesar da resposta completa ser um desfecho pertinente para o carcinoma basocelular, o demandante não considera a taxa de recidiva para a construção do modelo. Além disso, os dados foram baseados em apenas um estudo clínico e não nos dados obtidos na revisão sistemática
Horizonte temporal	Modelo 1) 5 anos Modelo 2) 5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não foram aplicadas taxas de desconto	Adequado. Dado o curto horizonte e o caráter agudo dos eventos, pode-se optar por não adotar taxas de desconto anuais.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado
Medidas da efetividade	O demandante não deixa claro	Inadequado. Os resultados da relação custo-efetividade incremental não são apresentados por desfecho clínico
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicada	Não aplicada
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos oriundos dos custos da intervenção (incluindo o custo do procedimento proposto para a incorporação) e custos do acompanhamento da doença.	Parcialmente adequado. A quantidade de utilização do fotossensibilizador pode estar subestimada. Aplicação de um fator de correção no custo da cirurgia que não reflete o que é pago pelo SUS, o qual deve ser baseado na tabela publicada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não aplicável	Não aplicável
Método de modelagem	Árvore de decisão	Adequado

Pressupostos do modelo	A cirurgia foi considerada como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Não foram considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as estratégias nestes quesitos.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Não realizada	Inadequado. Não foram apresentadas análises de sensibilidade

Fonte: elaboração própria a partir do dossiê apresentado pelo demandante.

No Modelo 1, a medida de efetividade apresentada foi baseada em um escore ponderado, construído pelo próprio demandante e sem respaldo da literatura. Nele foram relacionados a taxa de resposta completa (%R), os resultados cosméticos (%RC) e os eventos adversos (%EA) das duas terapias, com pesos diferentes para cada desfecho, conforme a equação:

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

(Equação 1)

Fonte: dossiê do demandante

No Modelo 2, considerou apenas o desfecho “Resposta Completa”, conforme demonstrado na figura 6.

Para os dois modelos, os dados de taxa completa de resposta foram baseados nos dados de taxa de recidiva obtidos em apenas um estudo clínico⁴⁰. Para o modelo 1, os resultados cosméticos ótimos ou bons e os eventos adversos também foram baseados no mesmo estudo^{34,40}.

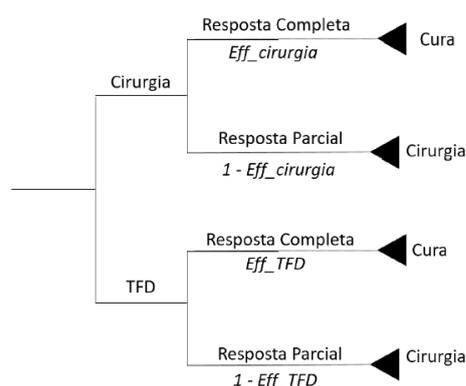


Figura 6 – Estrutura do Modelo 2 apresentado pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante

Como pressupostos, o demandante adotou a cirurgia como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Não foram considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as duas estratégias.

Os custos do procedimento de terapia fotodinâmica foram estimados, pelo demandante, a partir do microcusteio descrito na tabela 3. Por lesão, considerou um ciclo de duas sessões, totalizando um valor de R\$779,05 por ciclo.

Para o custeio da cirurgia, consultou os valores de Autorização de Internações Hospitalares (AIH) para os dois principais procedimentos de retirada cirúrgica realizados no SUS: Excisão e sutura com plástica em Z na pele em oncologia (código 0416080030) e Extirpação múltipla de lesão da pele ou tecido celular subcutâneo em oncologia (código 0416080120). Os valores da AIH tiveram média de R\$ 609,29, variando entre R\$ 356,81 e R\$ 7.219,19. No entanto, o demandante adotou um fator de correção por considerar a perspectiva do SUS pagador (Federal) para a construção do modelo. O fator de correção utilizado foi de 2,58, 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 dia⁴¹. Dessa forma, utilizou um valor médio ajustado de internação para a retirada cirúrgica na perspectiva do SUS de R\$ 1.573,39.

Tabela 3 – Cálculo de custo do procedimento de terapia fotodinâmica apresentado pelo demandante

Itens	Valor unitário	Quantidade por sessão	Valor/sessão (1 lesão)	Custo tratamento (2 sessões TFD/metil-ALA)	Pressupostos	Fonte
Medicamento tópico - metil-ALA (tubo 2 g)	R\$ 1.182,56	0,25	R\$ 295,64	R\$ 591,28	1 tubo para 4 lesões. Tratamento de 1 lesão em 2 sessões	Comprasnet Ata Hosp Naval DF vigente até 25/02/2019
Aparelho (3432 dias úteis = 13 anos)	R\$ 14.500,00	20 min	R\$ 0,84	R\$ 1,69	Tratamento = 2 sessões de 20 min para 1 lesão (5 sessões de 20 min/dia por lesão = 100 min)	MMO Lince (Preço do aparelho R\$ 14.500,00) Duração do aparelho = 13 anos (3432 dias úteis)
Bisturi descartável (1 por sessão)	R\$ 2,25	1	R\$ 2,25	R\$ 4,50	1 por sessão	Comprasnet ata - INCA vigente até 23/05/2019 Código material 000232826
Gaze (1 pacote com 10 unidade/paciente por sessão)	R\$ 0,50	1	R\$ 0,50	R\$ 1,00	1 pacote/sessão	Comprasnet ata UFRN vigente até 24/01/2019 Código material 000269972
Álcool 70% 100 ml	R\$ 2,23	0,20	R\$ 0,45	R\$ 0,89	1 frasco/dia = 5 sessões	Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código de material 000269941
Papel filme (rolo com 30 m - 0,5)	R\$ 3,11	0,20	R\$ 0,62	R\$ 1,24	0,5 metros/sessão	Comprasnet ata UFBA vigente até 14/05/2019 Código material 000232826

m/sessão por paciente)								
Micropore (rolo com 4,5m -0,5 m/sessão por paciente)	R\$ 5,50	0,50	R\$ 0,61	R\$ 1,22	0,5 metros/sessão			Comprasnet INC vigente até 28/12/2019 Código de material 000278500
Soro fisiológico 0,9% 100ml (1 frasco por sessão/paciente)	R\$ 1,42	0,20	R\$ 0,28	R\$ 0,57	1 frasco/dia = 5 sessões			Comprasnet ata INCA vigente até 25/07/2019 Código material 000268236
Médico (salário 40h semanais) = 160h ao mês	R\$ 11.972,00	1	R\$ 74,83	R\$149,65	1 hora de atendimento por sessão. Valor hora: R\$74,83			Ministério do planejamento - Salário mensal médico clínico especial III R\$ 11.972,00
Consulta Avaliação (30 dias)	R\$27,00	1	R\$ 27,00	R\$ 27,00	Consulta			SIGTAP – Procedimento 0301010072 – CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA R\$10,00 com o Fator de correção da tabela (x2.7) = R\$27,00
Custo total								R\$779,05

Notas: TFD: terapia fotodinâmica; metil-ALA: aminolevulinato de metila (metil-ALA).

Os resultados obtidos na análise apresentada pelo demandante, considerando o Modelo 1 e o Modelo 2 estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4 – Resultados da razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentados pelo demandante

Análise	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade Incremental	Custo incremental	RCEI
Custo-efetividade (Modelo 1)	Cirurgia	1633,80	0.672	0,01536	-630,08	Dominante
	TFD/metil-ALA	1003,73	0.688			
Custo-efetividade (Modelo 2)	Cirurgia	1633,80	0.9676	- 0,1044	-630,08	Não relata*
	TFD/metil-ALA	1003,73	0.8572			

Notas: metil-ALA: aminolevulinato de metila; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TFD: terapia fotodinâmica.

*O demandante considerou, no modelo 2, a terapia fotodinâmica também como dominante, mesmo com sua efetividade menor e não demonstrou o resultado obtido considerando esse desfecho.

Fonte: elaboração própria a partir dos resultados relatados pelo demandante

Após a avaliação crítica do modelo, constatou-se a inviabilidade da interpretação da análise de custo-efetividade apresentada pelo demandante e, portanto, a aplicação de seus resultados no presente contexto. Pode-se apontar como principais limitações a construção do desfecho de efetividade baseado em um escore sem embasamento científico no Modelo 1, a utilização de um fator de correção para o custo do comparador (cirurgia) que não reflete o custo do SUS

pagador, e o não relato dos resultados para o Modelo 2. Além disso, os dados clínicos que embasaram a análise provêm de apenas um estudo clínico e não foram apresentadas análises de sensibilidade pelo demandante.

Considerando inadequado os modelos apresentados pelo demandante, foi realizada nova análise de custo-efetividade pela equipe no NATS-Unifesp Diadema (NUD), apresentada no item a seguir.

7.2 Avaliação de custo-efetividade realizada pelo NATS

Foi realizada nova análise de custo-efetividade baseada no modelo proposto no Relatório nº 507 de 2020. Sendo um contexto clínico de eventos agudos, foi construída uma árvore de decisão para comparar os custos e consequências da terapia fotodinâmica em relação à cirurgia (**Quadro 17**).

Quadro 17 – Características do modelo da análise alternativa de custo-efetividade comparando a terapia fotodinâmica com cirurgia para o tratamento de carcinoma basocelular

Objetivos	Avaliar se a terapia fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular, em comparação à cirurgia, é custo-efetiva sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Terapia fotodinâmica com metil-ALA
População-alvo	Pacientes com carcinoma basocelular superficial e nodular de baixo risco
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Cirurgia
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicada
Medidas de efetividade	- Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético (avaliado por observador) Cenários alternativos: - Resolução adicional da lesão sem recidiva - Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético (avaliado pelo paciente)
Estimativa de custos	Custos diretos
Moeda	Reais (R\$)
Análise	Custo-efetividade
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística e probabilística
Desfechos utilizados	Resolução da lesão, desfecho cosmético e recidivas da lesão

População

O modelo considera a população com tumores basocelulares de baixo risco, onde poderia haver algum benefício estético dos tratamentos não cirúrgicos da lesão. Além disso, considerou-se tanto a população com tumores basocelulares superficiais quanto com nodulares.

Tecnologia e comparador

O procedimento avaliado é a terapia fotodinâmica utilizando o fotossensibilizador aminolevulinato de metila a 160 mg/g (MAL). Não foram considerados, na análise, fotossensibilizadores utilizando o ácido 5-aminolevulinico (ALA) por não estarem disponíveis no Brasil.

Como comparador, foi utilizado apenas a retirada cirúrgica das lesões, por ser o tratamento padrão com resultados consolidados nas taxas de cura sem recorrência e recomendado para o tratamento das lesões de baixo risco^{11,42}. Outros comparadores não foram considerados, uma vez que os medicamentos tópicos, crioterapia e radioterapia são menos efetivos que a cirurgia³².

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

Sendo um contexto clínico de eventos agudos e os dados disponíveis de recorrência de lesões no seguimento de pacientes com carcinoma basocelular, foi adotado um horizonte temporal de até 5 anos para a construção do modelo^{33-35,40}.

Estrutura do modelo

A partir da estratégia escolhida, o indivíduo segue o curso de eventos sequenciais 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 7**). 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®.

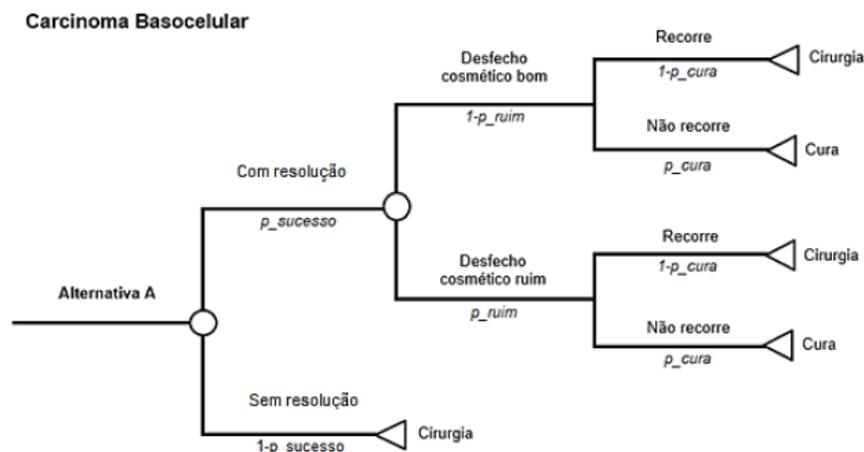


Figura 7 – Representação da estrutura do modelo de decisão

Fonte: Relatório nº 507 de 2020¹⁵

Escolha dos desfechos

Foram considerados os desfechos de resolução da lesão, desfecho cosmético e recidivas da lesão. Não foram considerados dados de mortalidade, assumindo a equivalência entre as estratégias nestes quesitos. As evidências foram baseadas nos ECRs apresentados na revisão sistemática publicada pela Cochrane (2020)³². Os dados dos ECR disponíveis demonstram inferioridade da terapia fotodinâmica na resolução da lesão em comparação ao tratamento cirúrgico com risco relativo de 0,93 (IC95%: 0,89; 0,97)³³⁻³⁵. É demonstrado, também, um maior risco de recidiva da lesão em 1 ano no uso da terapia fotodinâmica quando comparado à cirurgia: RR 12,89 (IC95% 2,44; 68,02)³³⁻³⁵. Apesar disso, a terapia fotodinâmica apresenta desfecho cosmético bom ou excelente superior ao tratamento cirúrgico com risco Relativo: 1,87 (IC95% 1,54; 2,26) na avaliação do observador³². As taxas de recorrência nos anos subsequentes para as duas tecnologias também foram consideradas e baseadas apenas em um estudo⁴⁰. A descrição detalhada de cada parâmetro está apresentada na tabela 5.

Foram realizados dois cenários alternativos, o primeiro considerando apenas desfechos de resolução da lesão e as taxas de recidiva e desconsiderando desfechos cosméticos e o segundo considerando dados de desfecho cosmético bom ou excelente relatado por pacientes. A segunda análise é justificada uma vez que o desfecho cosmético, quando avaliado pelo paciente, tem risco relativo menor do que o utilizado no caso base (avaliado por um observador): RR: 1,18 (IC95% 1,09; 1,27)³².

Dados de custos

Os custos diretos considerados no modelo foram: custos de tratamento com as terapias selecionadas e custo de uma nova cirurgia. Como pressupostos, foi adotado a cirurgia como segunda intervenção em todos os casos de recidiva,

independente do tratamento anterior. Os custos indiretos não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas Diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde⁴³.

Os custos relevantes em cada alternativa de tratamento, foram levantados na moeda brasileira (R\$), adotando-se a perspectiva do SUS. Para isso, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de aquisição e ressarcimento de procedimentos no SUS. Os recursos para o microcusteio do procedimento da terapia fotodinâmica foram baseados naqueles enviados pelo demandante, com atualização da quantidade de fotossensibilizador utilizado por sessão: 0,5 tubo por sessão, considerando uma dose de 1 mg/mm²²⁴ e lesão de tamanho médio de 1,8 (0,6-9)cm²²⁵, totalizando R\$698,66 por sessão. Em consonância com os ECRs, foram consideradas duas sessões por cada ciclo, totalizando o valor de R\$1.397,33. Além disso, foi considerada a proporção de 76% de pacientes que fazem apenas um ciclo de tratamento e 24% que necessitam de dois ciclos, baseadas nos estudos clínicos^{34,35}.

Para levantar os custos com a retirada cirúrgica da lesão, foram consultados os valores da produção de AIH relacionados com a categoria C44 da CID-10 (Outras neoplasias malignas da pele). Após consulta inicial, pode-se identificar uma frequência média de 39.402 AIHs por ano realizadas entre 2019 e 2021, envolvendo 234 diferentes tipos de procedimentos na categoria C44 da CID-10. Os três principais procedimentos realizados eram consistentes com o caso base do modelo e corresponderam por 57% do total de procedimentos. O quarto e quinto procedimentos foram desconsiderados da análise de custo por serem procedimentos mais complexos relacionados com enxerto e reconstrução com retalho subcutâneo e, portanto, destinados a casos mais graves. Os três procedimentos mais frequentes entre 2019 e 2021 foram:

- 416080030 - Excisão e sutura com plástica em Z na pele em oncologia;
- 0416080120 - Extirpação múltipla de lesão da pele ou tecido celular subcutâneo em oncologia;
- 0401020053 - Excisão e sutura de lesão na pele com plástica em Z ou rotação de retalho.

Foi então realizada a extração das informações individualizadas dos valores envolvendo os três procedimentos descritos. Nesse conjunto, observam-se valores de internação com média de R\$ 576,88 ± R\$ 233,25.

O mesmo custo de tratamento da cirurgia de R\$ 576,88 foi utilizado como segunda intervenção em casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Além desse, foi considerado, também, o custo de acompanhamento adicional para a cirurgia de recidiva.

Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística apenas para o caso base. Os valores dos parâmetros, suas variações e fontes considerados no modelo estão descritos na **tabela 5**. Para os dois cenários

alternativos construídos (“Resolução adicional da lesão sem recidiva” e “Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético avaliado pelo paciente”) não foram conduzidas análises de sensibilidade.

Tabela 5 – Parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo de decisão

Descrição do parâmetro	Cenário base	Limite Inferior	Limite Superior	Fonte
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com retirada cirúrgica	0,990	0,977	1,000	Abbade 2015 ³³ , Rhodes 2004 ³⁴ , Szeimies 2008 ³⁵
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com TFD/metil-ALA	0,907	0,868	0,946	Abbade 2015 ³³ , Rhodes 2004 ³⁴ , Szeimies 2008 ³⁵
Probabilidade de desfecho cosmético bom/excelente com retirada cirúrgica	0,466	0,399	0,532	Thomson, 2020 ³²
Probabilidade de desfecho cosmético bom/excelente com TFD/metil-ALA	0,738	0,679	0,797	Thomson, 2020 ³²
Recorrência com cirurgia - ano 1	0,000	0,000	0,020	Abbade 2015 ³³ , Rhodes 2004 ^{34,44} , Szeimies 2008 ³⁵ / mínimo e máximo: pressuposto
Recorrência com TFD/metil-ALA - ano 1	0,212	0,157	0,267	Abbade 2015 ³³ , Rhodes 2004 ³⁴ , Szeimies 2008 ³⁵
Probabilidade de recorrência anual - Cirurgia	0,010	0,003	0,016	Rhodes, 2007 ⁴⁰ ; Fleurence 2007 ⁴⁵
Probabilidade de recorrência anual - TFD	0,026	0,016	0,036	Rhodes, 2007 ⁴⁰ ; Fleurence 2007 ⁴⁵
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$ 576,88	R\$ 343,63	R\$ 810,13	AIH ⁴⁶
Custo do acompanhamento	R\$ 28,40	R\$ 22,72	R\$ 34,08	SIGTAP ¹³
Fotossensibilizador (MAL) ácido metil aminolevulinico (tubo de 2 gr)	R\$ 1.182,56	R\$ 1.056,01	R\$ 1.287,82	Preço submetido pelo demandante - Comprasnet Ata Hosp Naval DF vigente até 25/02/2019; Mínimo: PMVG 0% Máximo: PMVG 18% ⁴⁷
Número de bisnagas por sessão	0,5	0,25	1,00	Uma dose de 1 mg/mm ² ²⁴ e lesão de tamanho médio de 1,8 (0,6-9)cm ² ²⁵
Proporção de pacientes com 1 ciclo	0,76	0,71	1,00	Rhodes 2004 ³⁴ , Szeimies 2008 ³⁵

Notas: metil-ALA: aminolevulinato de metila; TFD: terapia fotodinâmica

Taxa de desconto

Dado o curto horizonte e o caráter agudo dos eventos, não foram adotadas taxas de desconto anuais.

Pressupostos

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

Resultados

Considerando o horizonte temporal de cinco anos e os potenciais benefícios clínicos entre as terapias, a razão de custo-efetividade incremental da terapia fotodinâmica em comparação à retirada cirúrgica foi de R\$ 6.456,20 por resolução adicional com bom desfecho cosmético no caso base (Tabela 6). Quando desconsiderado o desfecho cosmético (cenário alternativo 1), a terapia fotodinâmica é dominada, uma vez que possui efetividade menor em relação à cirurgia e custo superior. No cenário alternativo 2, onde o desfecho cosmético é considerado, mas os dados são baseados na avaliação feita pelos pacientes, a RCEI é de R\$ 20.303,61 por resolução adicional com bom desfecho cosmético.

Tabela 6 – Sumário dos custos e consequências do caso base

Medida de efetividade	Estratégia	Custos	Efetividade	Efetividade incremental	Custo incremental	RCEI																
Caso base-Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético ^a	Cirurgia	R\$ 702,26	0,46	0,21	R\$ 1.343,88	R\$ 6.456,20																
	TFD/metil-ALA	R\$ 1.982,98	0,67				Cenário alternativo 1-Resolução adicional da lesão sem recidiva	Cirurgia	R\$ 702,26	0,95	-0,31	R\$ 1.343,88	Dominada	TFD/metil-ALA	R\$ 1.982,98	0,64	Cenário alternativo 2-Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético ^b	Cirurgia	R\$ 702,26	0,82	0,07	R\$ 1.343,88
Cenário alternativo 1-Resolução adicional da lesão sem recidiva	Cirurgia	R\$ 702,26	0,95	-0,31	R\$ 1.343,88	Dominada																
	TFD/metil-ALA	R\$ 1.982,98	0,64				Cenário alternativo 2-Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético ^b	Cirurgia	R\$ 702,26	0,82	0,07	R\$ 1.343,88	R\$ 20.303,61	TFD/metil-ALA	R\$ 1.982,98	0,88						
Cenário alternativo 2-Resolução adicional da lesão com bom desfecho cosmético ^b	Cirurgia	R\$ 702,26	0,82	0,07	R\$ 1.343,88	R\$ 20.303,61																
	TFD/metil-ALA	R\$ 1.982,98	0,88																			

Notas: a) desfecho cosmético bom ou excelente avaliado por observador; b) desfecho cosmético bom ou excelente avaliado por paciente. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; metil-ALA: aminolevulinato de metila; TFD: terapia fotodinâmica.

Foram realizadas análises de sensibilidade apenas para o caso base, ou seja, que considerou o desfecho cosmético avaliado por um observador. Na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros que mais impactaram o resultado foram a quantidade utilizada de fotossensibilizador e as probabilidades de desfecho cosmético bom ou excelente (**Tabela 7; Figura 8**). Considerando as variações possíveis, o modelo se apresentou robusto frente a uma amplitude da RCEI de R\$ 2.933,86 a R\$ 13.500,89.

Tabela 7 – Resultados na análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com retirada cirúrgica	R\$6.235,65	R\$6.690,14
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com TFD/metil-ALA	R\$7.585,77	R\$5.601,14
Probabilidade de desfecho cosmético bom/excelente com retirada cirúrgica	R\$4.898,69	R\$9.465,80
Probabilidade de desfecho cosmético bom/excelente com TFD/metil-ALA	R\$8.683,59	R\$5.138,22

Recorrência com cirurgia - ano 1	R\$6.456,20	R\$6.400,79
Recorrência com TFD/metil-ALA - ano 1	R\$6.326,39	R\$6.586,02
Taxa de recorrência anual - Cirurgia	R\$6.528,52	R\$6.385,72
Taxa de recorrência anual - TFD	R\$6.377,45	R\$6.531,77
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$7.228,59	R\$5.683,81
Custo do acompanhamento	R\$6.447,72	R\$6.464,68
Preço do medicamento - ácido metil aminolevulinico (tubo de 2 gr) por sessão	R\$5.702,33	R\$7.083,25
Número de bisnagas por sessão	R\$2.933,86	R\$13.500,89
Proporção de pacientes com 1 ciclo	R\$6.791,85	R\$4.845,09

Notas: metil-ALA: aminolevulinato de metila; TFD: terapia fotodinâmica

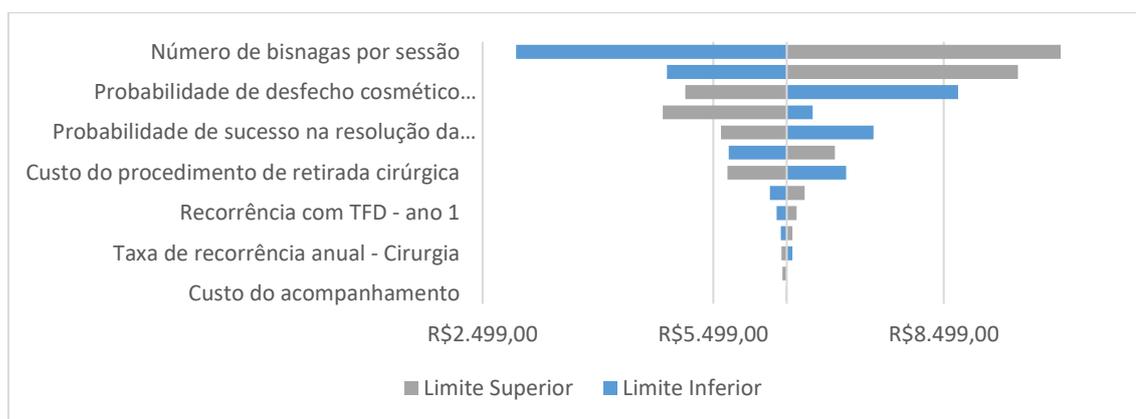


Figura 8 – Representação gráfica do resultado da Análise de sensibilidade determinística
 Fonte: elaboração própria

Pela análise de sensibilidade probabilística, 95% dos valores de RCEI estão dentro de R\$16.221,98 por resolução adicional com bom desfecho cosmético (Figura 9).

Para a construção de uma curva de aceitabilidade, foram estabelecidos valores preestabelecidos de disposição a pagar. Nela, observou-se que, a intervenção alternativa, a terapia fotodinâmica, tem 100% de probabilidade de ser a mais custo-efetiva quando a disposição a pagar é R\$ 26.000,00 por resolução adicional com bom desfecho cosmético (Figura 10).

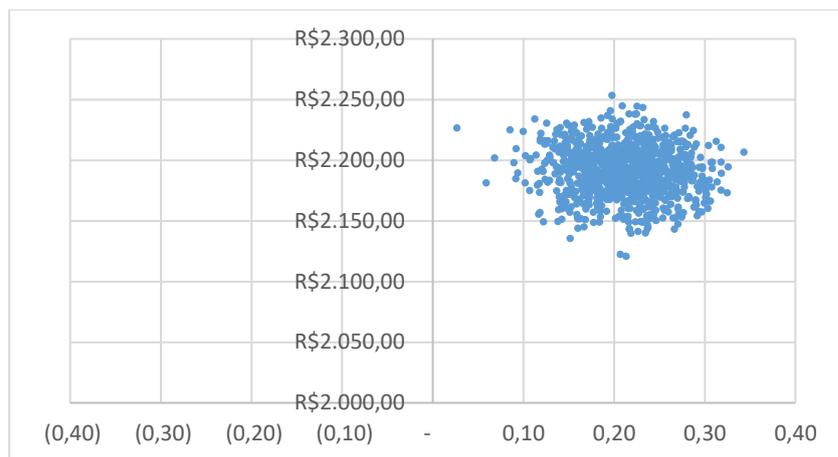


Figura 9 – Representação gráfica do resultado da análise de sensibilidade probabilística
 Fonte: elaboração própria

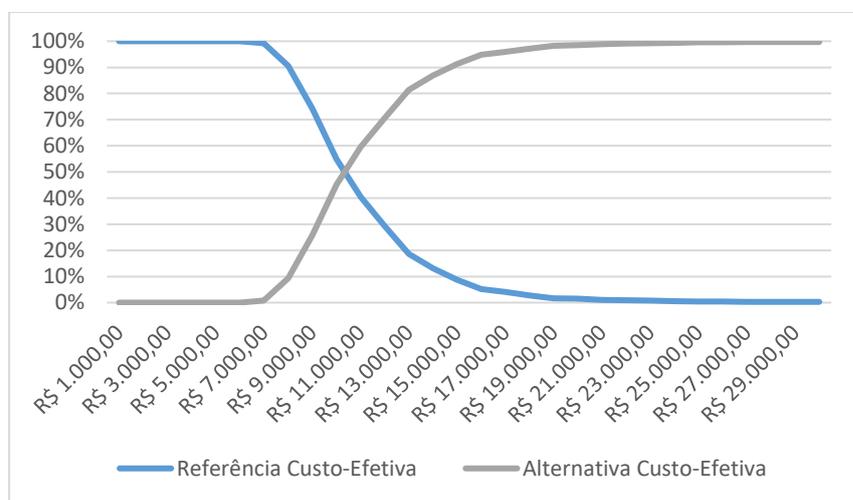


Figura 10 – Curva de aceitabilidade conforme disposição a pagar após com 1000 simulações
 Fonte: elaboração própria

Limitações

As principais limitações da análise de custo-efetividade são os pressupostos adotados no modelo, como a retirada cirúrgica como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior. Além disso, não foram considerados dados de complicações e efeitos adversos dos tratamentos, assumindo a equivalência entre as estratégias nestes quesitos. 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.

Outras limitações foram relacionadas às medidas de efetividade, as quais foram baseadas em desfechos oriundos de dois ou três estudos clínicos com certeza geral da evidência consideradas baixas ou moderadas.

7.3 Impacto orçamentário

7.3.1 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

Na análise do impacto orçamentário (AIO) enviada pelo demandante, foram consideradas lesões superficiais ou nodulares em estadiamento 0 ou 1. Para o cálculo da população, consideraram a incidência de 176.930 casos de câncer de pele não melanoma (CPNM) na população brasileira em 2020, divulgado pelo INCA. Outros dados considerados foram o de 70% dos CPNMs são correspondentes ao carcinoma basocelular, 84% dos carcinomas basocelular são referentes a lesões superficiais e nodulares e 75,4% se encontravam nos estágios iniciais da lesão (estadiamento clínico 0 e I). Os dados e as fontes consideradas na estimativa da população são descritos na tabela 8.

Tabela 8 – Estimativa da população elegível para terapia fotodinâmica enviada pelo demandante

Descrição	População	Fonte ¹
Câncer de Pele não melanoma	176.930	https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-nao-melanoma
Carcinoma basocelular (70%) Nodular e Superficial (84%)	123.851 104.035	https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf https://www.scielo.br/jj/abd/a/X5CFWD8dFJgpc-mFsR5YhyBS/?lang=en&format=pdf
Estágios 0 e 1 (75.4%)	78.442	Relatório epidemiológico do Hospital Amaral Carvalho

Notas: referências citadas pelo demandante, mas não encontradas.

Fonte: relatório do demandante

Considerando o custo da terapia fotodinâmica como sendo R\$779,05 e o custo da cirurgia como sendo R\$ 1.573,39, o demandante demonstrou um impacto negativo, com uma economia de R\$ 62.309.618,28 para o SUS em um ano, considerando a incorporação da terapia fotodinâmica.

Após a avaliação crítica da análise de impacto orçamentário enviada pelo demandante constatou-se a inviabilidade da aplicação de seus resultados no presente contexto. Pode-se apontar como principais limitações a apresentação dos resultados apenas para um ano e não para cinco anos, como orientado pela diretriz do Ministério da Saúde, a não consideração dos dados de recidiva, a utilização de um fator de correção para o custo do comparador, superestimando os custos com a cirurgia e a não apresentação de análise de sensibilidade para a avaliação de cenários alternativos. Considerando insuficientes as informações enviadas pelo demandante para se embasar a tomada de decisão, foi realizada nova análise de impacto orçamentário pela equipe no NATS-Unifesp Diadema (NUD), apresentada no item a seguir.

7.3.2 Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS

Foi conduzida nova análise do impacto orçamentário, adotando-se a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde⁴³. O impacto foi calculado para 5 anos (2023-2027).

População elegível

Para o cálculo da população elegível ao tratamento com a terapia fotodinâmica, foram construídos dois cenários, um adotando uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível e outro considerando a produção hospitalar média associada ao capítulo C44 da CID-10 entre os anos de 2019 e 2021 no SUS. Para os dois cenários, foram estimados pacientes com carcinoma basocelular superficiais ou nodulares de baixo risco.

No cenário 1, foram consideradas informações de projeção da população brasileira do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁴⁸, bem como de mortalidade e estimativa de casos novos de pele não melanoma no Brasil, publicadas pelo INCA⁴⁹. Dados de proporção de pacientes com carcinoma basocelular e quantidade de pacientes em carcinoma basocelular de baixo risco foram extraídos de estudo brasileiro⁵⁰, assim como as proporções dos subtipos de carcinoma basocelular (nodular e superficial)⁵¹. Os estudos incluídos na revisão sistemática foram utilizados para estabelecer a taxa de cura utilizando cirurgia e terapia fotodinâmica³³⁻³⁵. Os dados utilizados para o cálculo da população elegível estão descritos no quadro 18.

Quadro 18 – Dados utilizados para o cálculo da população elegível (cenário 1)

Informações	Caso-base	Fonte
Estimativa de incidência de câncer de pele não melanoma no Brasil – Homens	96,44	INCA, 2022 ⁴⁹
Estimativa de incidência de câncer de pele não melanoma no Brasil - Mulheres	107,21	INCA, 2022 ⁴⁹
Proporção de pacientes com carcinoma basocelular	70%	Souza, 2011 ⁵⁰
Proporção de carcinoma nodular	74,53%	Godoy, 2017 ⁵¹
Proporção de carcinoma superficial	16,75%	Godoy, 2017 ⁵¹
Proporção de pacientes com carcinoma basocelular de baixo risco	79,60%	Souza, 2011 ⁵⁰
Resolução clínica – cirurgia	99%	Revisão Sistemática: Abbade, 2015 ³³ ; Rhodes, 2004 ³⁴ ; Szeimies, 2008 ³⁵
Resolução clínica – terapia fotodinâmica	91%	Revisão Sistemática: Abbade, 2015 ³³ ; Rhodes, 2004 ³⁴ ; Szeimies, 2008 ³⁵
Recorrência em um ano – cirurgia	1,0%	Rhodes, 2004 ³⁴
Recorrência em um ano – terapia fotodinâmica	2,6%	Rhodes, 2004 ³⁴
Óbito	0,92/100.000	INCA, 2022 ⁴⁹

Foram estimados 120.854 novos casos de carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco em 2023. Os resultados da população elegível estimada para cada ano estão apresentados na tabela 9.

Com base em um estudo multicêntrico internacional⁵², foi simulada uma difusão da tecnologia inicial de 7,1% e progressiva ao longo dos anos de 10% para 2024, 15% para 2025, 20% para 2026 e 25% para 2027. Na tabela 9 estão as estimativas da população para um cenário atual (apenas com a cirurgia) e de um cenário alternativo, considerando a

incorporação progressiva da terapia fotodinâmica. São apresentadas, também, a estimativa de pacientes que não tiveram resolução clínica e aqueles que recidivaram com o tratamento das duas tecnologias.

Tabela 9 – Estimativa da população elegível (cenário 1)

População por sexo	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	105.681.529	106.345.043	106.981.304	107.589.495	108.168.830
Mulheres	110.602.740	111.339.419	112.047.789	112.727.035	113.376.404
Incidência não melanoma Brasil	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	101.919	102.559	103.173	103.759	104.318
Mulheres	118.577	119.367	120.126	120.855	121.551
Incidência CB Brasil	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	71.343	71.791	72.221	72.632	73.023
Mulheres	83.004	83.557	84.089	84.598	85.086
Incidência CB nodular e superficial	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	64.209	64.612	64.999	65.368	65.720
Mulheres	74.704	75.201	75.680	76.138	76.577
Incidência CB nodular e superficial de baixo risco	2023	2024	2025	2026	2027
Homens	55.862	56.213	56.549	56.870	57.177
Mulheres	64.992	65.425	65.841	66.240	66.622
Total de casos novos	120.854	121.638	122.390	123.111	123.799
Cenário atual (apenas cirurgia)	2023	2024	2025	2026	2027
Casos remanescentes do ano anterior	0	1.178	1.186	1.193	1.200
Casos de recidiva	0	1.156	1.164	1.171	1.178
Total de pacientes	120.854	123.972	124.740	125.475	126.177
Cenário alternativo (cirurgia + terapia fotodinâmica)	2023	2024	2025	2026	2027
Cirurgias – participação no mercado	92,9%	90,0%	85,0%	80,0%	75,0%
Casos novos (cirurgias)	112.273	109.474	104.032	98.489	92.849
Casos remanescentes (cirurgias)	0	1.094	1.067	1.014	960
Casos de recidivas (cirurgias)	0	1.074	1.048	996	942
Total de cirurgias	112.273	111.643	106.146	100.498	94.751
Terapia Fotodinâmica – participação no mercado	7,1%	10,0%	15%	20,0%	25,0%
Casos novos (TFD)	8.581	12.164	18.359	24.622	30.950
Casos remanescentes (TDF) (TFD)	0	802	1.137	1.716	2.301
Casos de recidivas	0	225	319	482	646
N de terapia fotodinâmica	8.581	13.191	19.814	26.820	33.897

No cenário 2, utilizando o programa Tabwin, foram extraídos dados do número de AIHs relacionadas com algum dos três procedimentos selecionados (0416080030 – Excisão e sutura com plástica em Z na pele em oncologia; 0416080120 – Extirpação múltipla da lesão da pele ou tecido celular subcutâneo em oncologia e; 0401020053 – Excisão e sutura de lesão na pele c/ plástica em Z ou rotação de retalho) entre os anos de 2019 e 2021. Foram consideradas apenas as AIHs que possuíam apenas um procedimento atrelado, para se aproximar dos tratamentos direcionados à população de baixo risco. Os resultados da produção hospitalar estão descritos na tabela 10.

Considerando a média dos três anos, 24.254 procedimentos por ano foram realizados para o tratamento cirúrgico associados ao CID44.

Estima-se que 70% dos casos de câncer de pele não melanoma sejam referentes ao carcinoma basocelular e, desses, 90% são referentes aos subtipos nodular e superficial^{50,53}. Sendo assim, foi aferido que 16.978 procedimentos eram relacionados ao carcinoma basocelular e 14.261 relacionados aos subtipos nodular e superficial.

Tabela 10 – Produção hospitalar de procedimentos selecionados relacionados com o capítulo C44 do CID-10

Anos	Procedimentos			Total
	416080120	416080030	401020053	
2019	7813	13286	7449	28548
2020	5234	10298	5102	20634
2021	6433	11575	5573	23581
Média	6493	11720	6041	24.254

Fonte: elaboração própria a partir dos dados do DataSUS

Com base em um estudo multicêntrico internacional, foi simulada uma difusão da tecnologia inicial de 7,1% e progressiva ao longo dos anos de 10% para 2024, 15% para 2025, 20% para 2026 e 25% para 2027, correspondendo a realização de 1.085 procedimentos de terapia fotodinâmica em 2023, 1.528 em 2024, 2.292 em 2025, 3.056 em 2026 e 3.820 em 2027.

Custo dos tratamentos

Foi utilizado o custo do tratamento com a terapia fotodinâmica de R\$1.397,33 por, 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. Para a cirurgia, foi estimado um custo médio de R\$ 576,88 ± R\$ 233,25, baseado na média dos três procedimentos mais frequentes utilizados nas AIHs relacionadas com a categoria C44 da CID-10 (outras neoplasias malignas da pele) entre os anos de 2019 e 2021. O mesmo custo de tratamento da cirurgia de R\$ 576,88 foi utilizado como segunda intervenção em casos de recidiva, independente do tratamento anterior.

Análise de sensibilidade

Para os dois cenários construídos, foi realizada análise de sensibilidade determinística, na qual um único parâmetro por vez é variado, mantendo-se os demais parâmetros constantes. As variações dos parâmetros foram baseadas na literatura e, quando não encontradas, adotou-se pressupostos. Os dados para a análise de sensibilidade para o cenário 1 estão descritos na tabela 11 e para o cenário 2 na tabela 12.

Tabela 11 – Parâmetros para o caso base, mínimos e máximos para a análise de sensibilidade – Cenário 1

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Fonte
Incidência câncer de pele não melanoma Brasil (Homens)	0,00077	0,00096	0,00116	INCA; Mínimo/Máximo: 20%
Incidência câncer de pele não melanoma Brasil (Mulheres)	0,00086	0,00107	0,00129	INCA; Mínimo/Máximo: 20%
Proporção de carcinoma basocelular	0,68	0,70	0,84	Base: Souza, 2011 ⁵⁰ ; Mínimo: Oliveira, 2021 ⁵⁴ ; Máximo: Neto, 2020 ⁵⁵
Proporção de carcinoma basocelular e nodular	0,88	0,90	0,91	Base: Lenzi, 2017 ⁵³ ; Mínimo: Neto, 2020 ⁵⁵ ; Máximo: Godoy, 2017 ⁵¹
Proporção de carcinoma de baixo risco	0,80	0,87	0,88	Base: Souza, 2011 ⁵⁰ ; Mínimo: Ciążyńska, 2021 ⁵⁶ ; Máximo: Messina, 2005 ⁵⁷
Difusão da tecnologia_2023	0,05	0,07	0,30	Base: Philipp-Dormston ⁵² Mínimo/Máximo: pressuposto
Difusão da tecnologia_2024	0,05	0,10	0,30	
Difusão da tecnologia_2025	0,05	0,15	0,30	
Difusão da tecnologia_2026	0,05	0,20	0,30	
Difusão da tecnologia_2027	0,05	0,25	0,30	
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$ 343,63	R\$ 576,88	R\$ 810,13	AIH
Custo terapia fotodinâmica	R\$ 779,05	R\$ 1.397,33	R\$ 2.567,25	Mínimo: proposto pelo demandante Máximo: Relatório nº 507 de 2020 ¹⁵

Tabela 12 – Parâmetros para o caso base, mínimos e máximos para a análise de sensibilidade – Cenário 2

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo	Fonte
Proporção de carcinoma basocelular	0,68	0,70	0,84	Base: Souza, 2011 ⁵⁰ ; Mínimo: Oliveira, 2021 ⁵⁴ ; Máximo: Neto, 2020 ⁵⁵
Proporção de carcinoma basocelular e nodular	0,88	0,90	0,91	Base: Lenzi, 2017 ⁵³ ; Mínimo: Neto, 2020 ⁵⁵ ; Máximo: Godoy, 2017 ⁵¹
Difusão da tecnologia_2023	0,05	0,07	0,30	Base: Philipp-Dormston ⁵² Mínimo/Máximo: pressuposto
Difusão da tecnologia_2024	0,05	0,10	0,30	
Difusão da tecnologia_2025	0,05	0,15	0,30	
Difusão da tecnologia_2026	0,05	0,20	0,30	
Difusão da tecnologia_2027	0,05	0,25	0,30	
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$ 343,63	R\$ 576,88	R\$ 810,13	AIH
Custo terapia fotodinâmica	R\$ 779,05	R\$ 1.397,33	R\$ 2.567,25	Mínimo: proposto pelo demandante Máximo: Relatório nº 507 de 2020 ¹⁵

Resultados – análise de impacto orçamentário

No cenário 1, considerando o número de casos novos por ano, os casos remanescentes e os casos de recidivas, os custos associados às tecnologias e a difusão progressiva da terapia fotodinâmica, estima-se um impacto de R\$ 81,4 milhões em cinco anos. Os resultados detalhados estão descritos na tabela 13.

Tabela 13 – Impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 1

	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual (cirurgia)					
N de cirurgia	120.854	123.972	124.740	125.475	126.177
Impacto Atual (R\$)	R\$ 69.718.320,12	R\$ 71.517.062,89	R\$ 71.959.937,74	R\$ 72.384.034,67	R\$ 72.788.848,59
Cenário alternativo					
N de Cirurgia	112.273	111.643	106.146	100.498	94.751
N de terapia fotodinâmica	8.581	13.191	19.814	26.820	33.897
Impacto alternativo	R\$ 76.758.307,81	R\$81.993.699,74	R\$87.726.559,49	R\$93.648.372,57	R\$99.607.284,09
Impacto orçamentário	R\$7.039.987,69	R\$10.476.636,85	R\$15.766.621,75	R\$21.264.337,90	R\$26.818.435,49
Total de cinco anos					R\$81.366.019,69

Fonte: elaboração própria

Foi realizada análise de sensibilidade determinística com o objetivo de estimar diferentes cenários por meio da alteração de parâmetros utilizados no modelo. Para isso, adotou-se a variação dos limites inferior de superior de cada parâmetro. A análise de sensibilidade demonstrou variação entre R\$23 milhões e R\$192 milhões do impacto orçamentário em 5 anos na incorporação da terapia fotodinâmica no SUS. O parâmetro que mais impactou o modelo foi o custo da terapia fotodinâmica. Os resultados da análise de sensibilidade estão descritos na tabela 14 e na figura 11.

Tabela 14 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 1

Parâmetros	Mínimo	Máximo
Incidência câncer de pele não melanoma Brasil (Homens)	R\$ 73.848.041,67	R\$ 88.883.997,71
Incidência câncer de pele não melanoma Brasil (Mulheres)	R\$ 72.610.793,78	R\$ 90.121.245,61
Proporção de carcinoma basocelular	R\$ 79.041.276,27	R\$ 97.639.223,63
Proporção de carcinoma basocelular nodular e superficial	R\$ 79.557.885,92	R\$ 82.270.086,58
Proporção de carcinoma de baixo risco	R\$ 74.640.136,99	R\$ 82.675.357,94
Difusão da tecnologia_2023	R\$ 79.136.808,31	R\$ 105.675.039,10
Difusão da tecnologia_2024	R\$ 76.023.959,06	R\$ 102.734.262,23
Difusão da tecnologia_2025	R\$ 70.615.795,94	R\$ 97.491.355,33
Difusão da tecnologia_2026	R\$ 65.145.740,01	R\$ 92.179.539,48
Difusão da tecnologia_2027	R\$ 61.051.887,16	R\$ 86.444.552,83
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$101.956.918,38	R\$ 60.775.121,01
Custo TFD	R\$ 22.830.470,84	R\$ 192.127.987,27

Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com retirada cirúrgica	R\$ 80.881.897,91	R\$ 81.724.671,00
Probabilidade de sucesso na resolução da lesão com TFD	R\$ 82.799.684,29	R\$ 79.932.355,09
Probabilidade de recorrência anual - Cirurgia	R\$ 81.601.310,92	R\$ 81.132.239,22
Probabilidade de recorrência anual - TFD	R\$ 80.994.406,24	R\$ 81.733.815,01

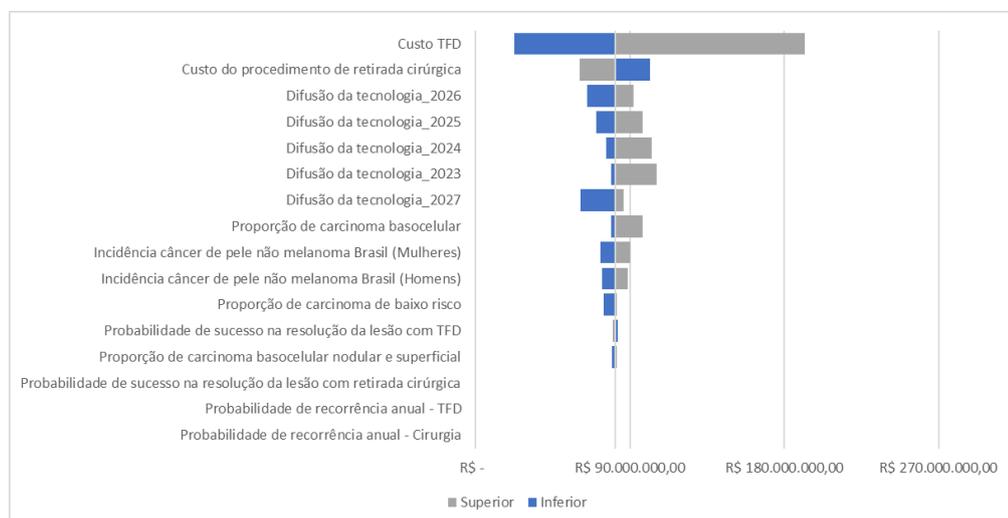


Figura 11 – Gráfico de tornado – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 1) Fonte: elaboração própria

No cenário 2, considerando a produção média de 14.261 cirurgias relacionadas com o carcinoma basocelular nodular e superficial por ano, os custos associados às tecnologias e a difusão progressiva da terapia fotodinâmica, estima-se um impacto de R\$ 9,7 milhões em cinco anos. Os resultados detalhados estão descritos na **tabela 15**.

Tabela 15 – Impacto orçamentário da incorporação da terapia fotodinâmica para o carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco (2023-2027) – Cenário 2

	2023	2024	2025	2026	2027
Cenário atual (cirurgia)					
N de Cirurgia	15.280	15.280	15.280	15.280	15.280
Impacto Atual (R\$)	R\$ 8.814.737,94				
Cenário alternativo					
N de Cirurgia	14.195	13.752	12.988	12.224	11.460
N de terapia fotodinâmica	1.085	1.528	2.292	3.056	3.820
Impacto alternativo	R\$ 9.704.828,90	R\$10.068.387,18	R\$10.695.211,80	R\$11.322.036,42	R\$11.948.861,04
Impacto orçamentário	R\$890.090,96	R\$1.253.649,24	R\$1.880.473,86	R\$2.507.298,48	R\$3.134.123,10
Total de cinco anos					R\$9.665.635,65

Fonte: elaboração própria

A fim de estimar cenários diferentes, os parâmetros utilizados no modelo foram variados utilizando-se limites inferiores e superiores. A análise de sensibilidade demonstrou variação entre R\$2,4 milhões e R\$23,4 milhões do impacto

orçamentário em 5 anos na incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (Tabela 16; Figura 12). O parâmetro que mais impactou o modelo foi o custo da terapia fotodinâmica, que quando considerado o custo de R\$ 2.567,25, o impacto em 5 anos chegou em R\$23.448.340,82.

Tabela 16 – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 2)

Parâmetros	Mínimo	Máximo
Proporção de carcinoma basocelular	R\$9.389.474,63	R\$11.598.762,78
Proporção de carcinoma basocelular nodular e superficial	R\$9.450.843,74	R\$9.773.031,60
Difusão da tecnologia_2023	R\$3.134.123,10	R\$18.804.738,61
Custo do procedimento de retirada cirúrgica	R\$ 12.413.529,50	R\$6.917.741,79
Custo da terapia fotodinâmica	R\$2.381.743,63	R\$23.448.340,82

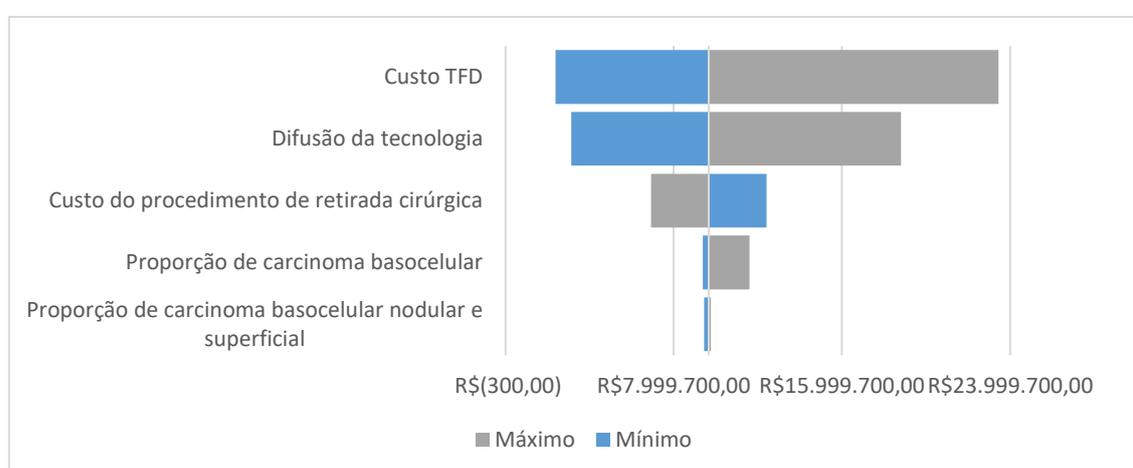


Figura 12 – Gráfico de tornado – Resultado da análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário – incorporação da terapia fotodinâmica no SUS (cenário 2)

Fonte: elaboração própria

Limitações

Algumas limitações das análises de impacto orçamentário são relacionadas aos pressupostos adotados, como a retirada cirúrgica como segunda intervenção em todos os casos de recidiva, independente do tratamento anterior, e a equivalência dos eventos adversos das duas terapias. A principal limitação, no entanto, é relacionada à adoção da difusão da tecnologia baseada em apenas um estudo internacional, o que pode não refletir a realidade brasileira. Na tentativa de mitigar essa limitação, outros cenários variando a adoção da tecnologia foram demonstrados nas análises de sensibilidade. Outras limitações são referentes à definição da população de interesse. Para a sua estimativa, foram utilizadas duas metodologias, a epidemiológica, que pode ter superestimado a população elegível ao tratamento, e a de demanda aferida, que pode ter subestimado.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tanto o procedimento de terapia fotodinâmica como o seu fotossensibilizador, metil-ALA (Metvix®), possuem registro válido na Anvisa, mas não estão incorporados ao SUS para o tratamento de carcinoma basocelular ou para outras condições clínicas.

A Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer, instituída em 2013, promoveu alterações no cuidado oncológico no país com o objetivo de reduzir a mortalidade, incapacidade e incidência do câncer. Segundo a política, a atenção oncológica no país deve ser regionalizada e descentralizada e o cuidado deve ser oferecido por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon)⁵⁸. De acordo com o Ministério da Saúde, há cerca de 317 unidades e centros de assistência habilitados no tratamento do câncer⁵⁹.

Em 2010, o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) financiou um projeto com o objetivo de promover e implementar a utilização da terapia fotodinâmica em centros nacionais⁶⁰. O projeto foi coordenado pelo CePOF do Instituto de Física de São Carlos, com participação do Departamento de Pele do Hospital Fundação Amaral Carvalho e envolveu profissionais da saúde, empresas (MM Optics® e PDT Pharma®) e pacientes com câncer de pele⁶¹. Em 6 anos de projeto, um total de 72 centros foram treinados para utilização da terapia fotodinâmica, dos quais 4 na região norte, 6 na região nordeste, 6 na região centro-oeste, 11 no Sul e 40 na região Sudeste. De todos os centros treinados, 54% relataram experiência prévia com o procedimento e 22 estavam relacionados a universidades ou centros de pesquisa. Em 2019, 42 dos centros treinados continuavam ativos. A estimativa para o mesmo ano era que havia 4 dermatologistas por 100.000 habitantes entre todos os médicos registrados no Brasil e o número de médicos por 1.000 habitantes variou entre 1,16 na região norte e 2,81 na região sudeste⁶¹.

A eventual incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular deve considerar a avaliação do número e distribuição de centros habilitados para o tratamento de câncer, assim como centros especializados na utilização da terapia fotodinâmica, de forma a fornecer acesso aos pacientes elegíveis à terapia.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar demais dispositivos médicos usados como terapia fotodinâmica no tratamento do carcinoma basocelular. A busca foi realizada nos dias 28/02/2023 e 01/03/2023, utilizando-se as bases de dados *Clinical Trials* e *Cortellis*. Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir⁶²⁻⁶⁵:

Descritores: “Carcinoma, Basal Cell” OR “Basal Cell Carcinoma” OR “Basal Cell Carcinomas” OR “Carcinomas, Basal Cell” OR “Rodent Ulcer” OR “Rodent Ulcers” OR “Ulcers, Rodent” OR “Ulcer, Rodent” OR “Epithelioma, Basal Cell” OR

“Basal Cell Epithelioma” OR “Basal Cell Epitheliomas” OR “Epitheliomas, Basal Cell” OR “Carcinoma, Basal Cell, Pigmented” AND “Photochemotherapy” OR “Photochemotherapies” OR “Photodynamic Therapy” OR “Therapy, Photodynamic” OR “Photodynamic Therapies” OR “Therapies, Photodynamic”.

Filtros utilizados:

a) Clinical Trials

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
- II. Study Type: *Interventional (Clinical Trials), Observational;*
- III. Study Phase: *Phase 3 e 4.*

b) Cortellis

- I. Status: *Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed;*
- II. Phase: *Phase 3.*

No Quadro 19 são apresentados os resultados encontrados sobre o dispositivo identificado nas pesquisas das bases de dados do *Clinical Trials* e *Cortellis*, assim como informações sobre os registros sanitários ANVISA e *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*.

Quadro 19 – Dados encontrados sobre o dispositivo.

Modelo	Fabricante	Registro ANVISA	Representante legal	Notificação / Aprovação FDA
BF-RhodoLED	BIOFRONTERA PHARMA GMBH	Não possui registro sanitário no Brasil.		Não há registro da aprovação sanitária no FDA.

Fonte: CLINICAL TRIALS, CORTELLIS, ANVISA e FDA 2022. Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

Os resultados das buscas identificaram apenas um estudo clínico, iniciado em 25 de setembro de 2018, ainda em fase de recrutamento, onde a intervenção inclui a utilização da terapia fotodinâmica em conjunto com o medicamento.

O estudo busca testar a segurança e a eficácia da terapia fotodinâmica realizada com a lâmpada BF-RhodoLED juntamente com a terapia farmacológica, em comparação com o respectivo tratamento placebo para carcinoma basocelular superficial, também incluindo a mesma lâmpada. Não há resultados publicados até o momento e o término do estudo está programado para fevereiro de 2027.

As pesquisas nas bases de dados nacionais não identificaram registro na ANVISA para a lâmpada de LED para terapia fotodinâmica - BF-RhodoLED. Ainda em pesquisa no FDA, não foram encontrados dados sobre o dispositivo

médico, apenas sobre a terapia farmacológica utilizada em conjunto com a terapia fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Após passar por avaliação do *Scottish Medicines Consortium* (SMC) em julho de 2003, o metil-ALA (Metvix®) não foi recomendado para uso no *National Health Service* (NHS) da Escócia⁶⁶. Mesmo reconhecendo que a terapia fotodinâmica com metil-ALA poderia ter bons resultados estéticos para pacientes com carcinoma basocelular superficial ou nodular com morbidades relacionadas ao tratamento ou resultados estéticos ruins decorrentes de outras alternativas terapêuticas, o demandante não apresentou informações relevantes sobre avaliação econômica que fornecessem suporte à recomendação do fotossensibilizador⁶⁶. Em novembro de 2003, após resubmissão de análise, o metil-ALA (Metvix®) passou a ser recomendado como uso restrito para o tratamento de carcinoma basocelular em pacientes nos quais cirurgia ou crioterapia são contraindicadas⁶⁷.

Em 2006, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicou um guia de orientação de procedimentos intervencionistas sobre terapia fotodinâmica para tumores de pele não melanoma (IPG155)¹⁸. Nele, a terapia fotodinâmica é indicada para o tratamento de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, doença de Bowen e queratose actínica. Os especialistas destacaram preocupações em relação à taxa de recorrência e reforçaram sua indicação para lesões grandes e superficiais nas quais o reparo cirúrgico seria extenso. O procedimento foi considerado seguro e bem tolerado¹⁸. Em 2011, o mesmo instituto publicou um guia de orientação sobre tecnologias médicas para uma nova modalidade de terapia fotodinâmica, chamada de Terapia Fotodinâmica *Ambulight*⁶⁸. Essa técnica requer um equipamento diferente da terapia fotodinâmica padrão e tem por objetivo permitir a execução do procedimento em locais diferentes daqueles associados ao sistema de saúde, como, por exemplo, a casa dos pacientes⁶⁸.

O *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (CADTH) publicou, em 2017, um resumo de evidências sobre o uso de imiquimode para o tratamento de carcinoma basocelular ou espinocelular⁶⁹. Esse documento estabelece que, entre os tratamentos não cirúrgicos considerados, a terapia fotodinâmica seria a alternativa maior probabilidade cumulativa de recorrência de câncer quando comparada a fluorouracil, imiquimode e crioterapia. Em relação à eficácia, o imiquimode foi considerado o tratamento não cirúrgico mais eficaz, seguido, em ordem, por crioterapia, terapia fotodinâmica, fluorouracil e placebo. Apesar das terapias tópicas com imiquimode e fluorouracil parecerem mais eficazes e menos onerosas quando comparada à terapia fotodinâmica com metil-ALA, a relação custo-benefício a longo prazo não foi bem estabelecida pela agência⁶⁹.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o resultado apresentado seja favorável à terapia fotodinâmica em relação ao desfecho cosmético bom ou ótimo tanto pela avaliação por observador (RR de 1,87; IC95% 1,54 a 2,26), quanto pelo paciente (RR de 1,18; IC95% 1,09 a 1,27), os resultados obtidos sugerem que a terapia fotodinâmica com metil-ALA é menos eficaz na resolução clínica quando comparada à cirurgia, com RR de 0,92 (IC95% 0,88 a 0,96) – certeza moderada. Para o desfecho de recorrência, os resultados também desfavorecem a terapia fotodinâmica, que apresenta maior taxa de recorrência no período de um ano (RR de 12,89; IC95% 2,44 a 68,02) – certeza baixa. Além disso, para o desfecho de segurança, os pacientes tratados com terapia fotodinâmica com metil-ALA apresentaram mais eventos adversos do que os pacientes submetidos à cirurgia (RR de 2,12; IC95% 1,46 a 3,09) – certeza baixa.

O custo da terapia fotodinâmica (R\$ 779,05 a R\$ 2.567,25) é superior ao custo da excisão cirúrgica (média de R\$576,88), o qual é impactado especialmente pelo preço do fotossensibilizador e a sua quantidade utilizada por sessão, que varia de acordo com o tamanho da lesão.

Na análise de custo-efetividade, considerando o melhor benefício cosmético da terapia fotodinâmica em comparação à cirurgia, a RCEI foi de R\$ 6.456,20 por resolução adicional com bom desfecho cosmético quando esse avaliado por um observador e de R\$ 20.303,61 por resolução adicional com bom desfecho cosmético quando o desfecho cosmético é avaliado pelos pacientes. Quando considerada a medida de efetividade de resolução adicional da lesão sem recidiva (desconsiderando o desfecho cosmético) a terapia fotodinâmica apresenta maior custo e menor efetividade em um horizonte temporal de cinco anos. Isso é explicado pelo maior benefício clínico da terapia fotodinâmica ser observado apenas no desfecho cosmético, enquanto é inferior na resolução clínica da lesão e possui maior taxa de recidiva quando comparada à cirurgia. Assim, exceto pela situação em que se é considerado o benefício cosmético da resolução, 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.

Utilizando dados sob perspectiva epidemiológica para a determinação da população, estimou-se um impacto orçamentário de R\$81.366.019,69 em cinco anos da incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular nodular e superficial de baixo risco no SUS. Quando utilizados dados de produção hospitalar no SUS, estimou-se um impacto orçamentário da incorporação de R\$9.665.635,65 em cinco anos.

Embora o benefício clínico da terapia fotodinâmica em comparação à cirurgia seja observado apenas no desfecho cosmético e seu custo seja superior, considerando que já há centros no Brasil que realizam a terapia fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular, a terapia fotodinâmica pode ser uma alternativa à retirada cirúrgica em tumores do tipo carcinoma basocelular de baixo risco nas situações em que o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta Chamada Pública nº 44/2022, durante o período de 16/12/2022 a 06/01/2023, para interessados em participar da Perspectiva do Paciente para este tema. Entretanto, não houve inscrições.

13. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE PRODUTOS E PROCEDIMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Durante discussão após à apreciação inicial da demanda, os membros do comitê de produtos e procedimentos da Conitec consideraram que, embora os resultados apresentados sejam favoráveis à terapia fotodinâmica com metil-ALA em relação ao desfecho cosmético bom ou ótimo quando comparado à cirurgia, a terapia é menos eficaz na resolução clínica das lesões e os pacientes submetidos a ela apresentam maior taxa de recorrência no período de um ano. Os membros do comitê de produtos e procedimentos da Conitec, entretanto, questionaram a importância da tecnologia para aqueles pacientes que não são elegíveis para a cirurgia e para aqueles em que o desfecho cosmético tenha impacto sobre a escolha dos tratamentos. Para tanto, solicitou que seja levantado se há situações em que os pacientes não são elegíveis para a excisão cirúrgica das lesões e se a terapia fotodinâmica tem o potencial de cobrir a necessidade desses pacientes.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do comitê de produtos e procedimentos presentes na 116ª reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 15 de março de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento do carcinoma basocelular nodular e superficial no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15. Consulta Pública

A consulta pública nº 16 ficou vigente no período entre 12/05/2023 e 31/05/2023. Foram recebidas 51 contribuições, sendo 35 pelo formulário técnico-científico e 16 contribuições pelo formulário de experiência ou opinião. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas pelo período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta. Ele é estruturado em cinco blocos de perguntas: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec e; aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta. Ele está estruturado em três blocos de perguntas: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com a tecnologia em análise; e a experiência prévia do participante com outras tecnologias para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os dois formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Das 35 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 32 (91,4%) foram analisadas, uma vez que as demais (n=3; 8,6%) forneceram comentários acerca de outra tecnologia/condição. Todas as contribuições (n=35; 100%) discordaram da recomendação inicial da Conitec de não incorporar a terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento do carcinoma basocelular nodular e superficial no SUS.

15.1.1 Perfil dos participantes

Grande parte dos contribuintes foram profissionais de saúde (n=15; 42,9%) e interessados no tema (n=13; 37,1%). Os detalhes podem ser observados na **Tabela 17**.

Tabela 17 – Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº16/2023, de acordo com a origem

Origem das contribuições	n (%) (n = 35)
Paciente	1 (2,9)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (2,9)
Profissional de saúde	15 (42,9)
Interessado no tema	13 (37,1)
Empresa	3 (8,6)
Organização da sociedade civil	2 (5,7)

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, 30 (85,7%) eram do sexo feminino, 26 (74,2%) de cor branca e 30 (85,7%) da região Sudeste do Brasil. Mais informações podem ser observadas na **Tabela 18**.

Tabela 18 – Características sociodemográficas dos participantes da Consulta Pública nº16/2023, no formulário técnico-científico

Características	n (%) (n = 35)
Sexo	
Feminino	30 (85,7)
Masculino	5 (14,3)
Cor ou etnia	
Amarelo	4 (11,4)
Branco	26 (74,2)
Indígena	-
Pardo	4 (11,4)
Preto	1 (2,9)
Faixa etária	
< 18 anos	-
18 a 24 anos	1 (2,9)
25 a 39 anos	2 (5,7)
40 a 59 anos	2 (5,7)
≥ 60 anos	-
Sem informação	30 (85,7)
Regiões brasileiras/País estrangeiro	
Norte	-
Nordeste	3 (8,6)
Sul	1 (2,9)
Sudeste	30 (85,7)
Centro-Oeste	1 (2,9)
País estrangeiro	-
Sem informação	-
Como ficou sabendo da Consulta Pública	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	22 (62,9)
Associação/entidade de classe	-
Diário Oficial da União	-
E-mail	2 (5,7)
Site da Conitec	4 (11,4)
Redes sociais	3 (8,6)
Outros meios	4 (11,4)

14.1.2 Síntese e análise das contribuições técnico-científicas

Das 35 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 20 confirmaram ter anexado algum documento, quatro contribuintes enviaram mais de um documento, totalizando 24 anexos. Entre os documentos enviados: um foi elaborado por uma empresa que declarou que pedirá o registro de fotossensibilizador na Anvisa e continha informações acerca da tecnologia, dois foram enviados pela empresa responsável pelo equipamento e continham informações sobre

ele, uma publicação do DOU, dez documentos com considerações acerca da tecnologia e dez anexos contendo 16 publicações, em geral, revisões narrativas ou revisões sistemáticas.

A seguir, apresentamos uma síntese e análise das ideias centrais apresentadas nos campos relativos à evidência clínica, avaliação econômica, análise de impacto orçamentário e outros aspectos além dos citados.

14.1.2.1 Contribuições quanto à evidência clínica

As contribuições relativas ao tópico de evidências citaram os benefícios da terapia fotodinâmica, destacam-se as citações:

“Há momentos em que a cirurgia não é adequada, como em pacientes com lesões extensas, inaptos para terapia invasiva, cicatrização frágil, alto risco de deformação, vascularização comprometida, uso de anticoagulantes, imunossupressão ou diabetes. Nestes casos, a TFD pode ser uma alternativa benéfica.”
(Interessado no tema)

“O carcinoma basocelular é um tipo de câncer de pele e não deve ser considerado inofensivo. O risco de desenvolver a doença em pessoas de pele branca é próximo de 30%. A possui TFD é uma excelente opção terapêutica e poucos efeitos adversos quando considerado a gravidade, duração e morbidade.” (Empresa)

“O resultado cosmético da TFD é um aspecto muito importante quando se trata do tratamento de lesões que possam causar mutilações a pacientes submetidos à cirurgia. E a literatura aponta para uma resposta cosmética muito superior da TFD em comparação à cirurgia.” (Interessado no tema)

“É preciso analisar as evidências clínicas de comparação da cirurgia e da TFD. O índice de tratamento dos artigos selecionados após 3 meses foi sempre superior aos 90% (Abbade, Rhodes e Szeimeis). Ou seja, ainda que a cirurgia tenha uma taxa de tratamento maior, se realizada TFD, mais de 90% pode apresentar resolução completa. Uma técnica de fácil aplicação, que pode ser realizada em ambulatório, requer pouca infraestrutura e sem a necessidade de um cirurgião, que é mão de obra extremamente especializada, pode resolver 90% dos casos após 3 meses do procedimento.” (Interessado no tema)

“O efeito cosmético, especialmente em regiões onde cicatrizes não são bem-vindas é de extrema importância quando falamos de câncer de pele.” (Interessado no tema)

“Mesmo uma análise leiga permite avaliar que “efeitos adversos” não são parâmetros meramente numeráveis. É preciso levar em conta a gravidade, duração e morbidade das mesmas.” (Interessado no tema)

14.1.2.2 Contribuições para o tópico “Avaliação Econômica”

As contribuições relativas à avaliação econômica

“Comparado à cirurgia, especialmente considerando infra-estrutura, a TFD se torna uma opção mais viável, por ser um método ambulatorial e com menores efeitos colaterais associados.” (Profissional de saúde)

“Comparado com a cirurgia a TFD minimiza os gastos com que envolvem internação hospitalar, anestesia e equipe cirúrgica. Além de requerer menores custos de tratamento e cuidados de acompanhamento, e não requer a necessidade de cirurgia reconstrutiva.” (Interessado no tema)

“por poder ser realizada de maneira ambulatorial e já no momento do diagnóstico, ela pode desonerar o sistema de saúde, reduzindo as viagens ao serviço e sem a necessidade de uso de centro cirúrgico e consequentemente mão de obra especializada.” (Profissional de saúde)

“A estimativa de uso da medicação é fica bem acima da demanda real com base nas evidências clínicas, e a durabilidade do equipamento está avaliada no mínimo, quando a durabilidade média favoreceria o custo. Considerar adequadamente ambos tornariam a técnica mais acessível financeiramente.” (Interessado no tema)

“A EMIPHARMA projeta um custo/grama do medicamento M-ALA de aproximadamente de R\$ 140,00/grama, o que acarretaria a redução do custo da técnica em 58%. Estes custos podem ainda serem menores a depender da adoção da tecnologia pelo SUS.” (Empresa)

14.1.2.3 Contribuições para o tópico “Análise de impacto orçamentário”

Entre as contribuições que argumentaram acerca do impacto orçamentário

“A inclusão da TFD para CBC no SUS tem o potencial de reduzir as filas de espera para a cirurgia, assim como disponibilizar o tratamento em municípios que não possuem centros especializados, reduzindo também os custos relacionados ao transporte de pacientes ou de uma cirurgia de lesão mais extensa.” (Profissional de saúde)

“Apesar de envolver o uso de um equipamento e de um fármaco, o custo da TFD é menor que da cirurgia se levarmos em consideração o fácil e rápido treinamento dos profissionais da saúde e a não-necessidade de internação hospitalar.” (Interessado no tema)

“O impacto orçamentário é mais alto nos primeiros 5 anos, pela aquisição do equipamento. Entretanto, dada a baixíssima necessidade de manutenção de equipamentos feitos a LED de modo geral, esse impacto tende a diminuir ao longo dos anos, sendo uma contribuição ainda maior a longo prazo.” (Interessado no tema)

14.1.2.4 Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Todas as contribuições enviadas via formulário técnico-científico (n=35; 100%) discordaram da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da tecnologia. Dentre as principais argumentações para a discordância estavam:

“Acredito que novas técnicas devem ser empregadas sempre que trazem o bem para sociedade. A terapia fotodinâmica tem ótimos resultados para o tratamento de câncer de pele, principalmente para pessoas que não podem fazer a cirurgia. Além disso, é muito menos invasivo, sem efeitos colaterais.” (Interessado no tema)

“Eu concordo totalmente com que a TFD seja incorporada no SUS como alternativa para o tratamento do câncer de pele não melanoma que se enquadrem com as características adequadas (i.e., tamanho e infiltração do tumor) para ser tratadas com essa técnica.” (Profissional de saúde)

“A TFD já usada no mundo para o tratamento de carcinoma basocelular. É uma técnica de simples aplicação e, por isso, pode contribuir de imediato para levar tratamento quando a cirurgia não é uma opção viável, seja por falta de R.H e infraestrutura, seja por problemas de saúde no paciente.” (Interessado no tema)

“A inclusão da terapia fotodinâmica no SUS oferece uma alternativa acessível e menos invasiva para o tratamento do câncer de pele não melanoma. Sendo uma técnica ambulatorial viável, ela facilita sua expansão pelo SUS, alcançando regiões distantes dos centros urbanos.” (Interessado no tema)

14.1.2.5 Contribuições para o tópico “Além dos aspectos citados”

Entre outros aspectos citados estavam:

“Pela nossa experiência, o tempo de aprendizado da técnica é rápido, assim como a TFD já é abordada na residência médica em Dermatologia.” (Profissional de saúde)

“A TFD tem algumas vantagens sobre a excisão cirúrgica por ser tecnicamente mais fácil e mais rápida favorecendo sua utilização por maior número de profissionais para diminuir as filas e tempos de espera para o tratamento.” (Profissional de saúde)

14.1.3 Anexos enviados

14.1.3.1 Publicações em jornais e revistas científicas ou livros

Em relação aos dez anexos enviados, foram mencionadas as seguintes publicações:

- 1) Ou-Yang Y, Zheng Y and Mills KE (2023) Photodynamic therapy for skin carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 10:1089361. doi: 10.3389/fmed.2023.1089361 – Publicação posterior a data da busca realizada no relatório, além disso, observando os estudos incluídos nessa publicação recente não foram identificados estudos adicionais que realizaram a comparação de interesse (terapia fotodinâmica com Metil-ALA versus cirurgia).
- 2) Aguilar M, de Troya M, Martin L, Benítez N, González M. A cost analysis of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and imiquimod compared with conventional surgery for the treatment of superficial basal cell carcinoma and Bowen's disease of the lower extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Dec;24(12):1431-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03664.x. PMID: 20456549. – Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 3) Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, Martin GM, Munavalli GS. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatol Surg.* 2016 Jul;42(7):804-27. doi: 10.1097/DSS.0000000000000800. Erratum in: *Dermatol Surg.* 2017 Feb;43(2):319. PMID: 27336945. – Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 4) Mpourazanis, G, Mpourazanis, P, Stogiannidis, G, Ntritsos, G. The effectiveness of photodynamic therapy and cryotherapy on patients with basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dermatologic Therapy.* 2020; 33:e13881. <https://doi.org/10.1111/dth.13881> - Comparação entre terapia fotodinâmica e crioterapia.
- 5) Collier NJ, Rhodes LE. Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: The Clinical Context for Future Research Priorities. *Molecules.* 2020 Nov 18;25(22):5398. doi: 10.3390/molecules25225398. PMID: 33218174; PMCID: PMC7698957. – Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 6) 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;31(1):44-53. doi: 10.1111/phpp.12148. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25377432. – Publicação já mencionada no relatório.
- 7) Yanovsky, RL, Bartenstein, DW, Rogers, GS, Isakoff, SJ, Chen, ST. Photodynamic therapy for solid tumors: A review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019; 35: 295– 303. <https://doi.org/10.1111/phpp.12489> - Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 8) Naidoo C, Kruger CA, Abrahamse H. Photodynamic Therapy for Metastatic Melanoma Treatment: A Review. *Technol Cancer Res Treat.* 2018 Jan 1;17:1533033818791795. doi: 10.1177/1533033818791795. PMID: 30099929; PMCID: PMC6090489. – Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 9) Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol.* 2009; 84(5):445-59. – Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 10) Morton, C.A., Szeimies, R.-M., Basset-Séguin, N., Calzavara-Pinton, P.G., Gilaberte, Y., Hædersdal, M., Hofbauer, G.F.L., Hunger, R.E., Karrer, S., Piaserico, S., Ulrich, C., Wennberg, A.-M. and Braathen, L.R. (2020),

- European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol, 34: 17-29. <https://doi.org/10.1111/jdv.16044> - Publicação não incluída devido ao delineamento.
- 11) Matei C, Tampa M, Poteca T, Panea-Paunica G, Georgescu SR, Ion RM, Popescu SM, Giurcaneanu C. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma. J Med Life. 2013 Mar 15;6(1):50-4. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23599819; PMCID: PMC3624646. – Publicação não incluída devido ao delineamento (revisão narrativa).
- 12) Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Royuela A, Jaén P. Six years of experience in photodynamic therapy for Basal cell carcinoma: results and fluorescence diagnosis from 191 lesions. J Skin Cancer. 2014;2014:849248. doi: 10.1155/2014/849248. Epub 2014 Sep 14. PMID: 25302123; PMCID: PMC4180200. – Publicação não incluída devido ao delineamento (observacional).
- 13) Lim HW. Shedding light on photodynamic therapy for basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2018 Dec;179(6):1240-1241. doi: 10.1111/bjd.17187. PMID: 30508235. – Publicação não incluída devido ao delineamento (editorial).
- 14) Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J. Photodynamic therapy of cancer: an update. CA Cancer J Clin. 2011 Jul-Aug;61(4):250-81. doi: 10.3322/caac.20114. Epub 2011 May 26. PMID: 21617154; PMCID: PMC3209659. – Publicação não incluída devido ao delineamento (revisão narrativa).
- 15) Rodrigues da Silva, Eduardo, Pereira dos Santos, Elisabete, Ricci-Júnior, Eduardo. (2009). Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações. Revista Brasileira de Farmácia. 90. 211-217.- Publicação não incluída devido ao delineamento (revisão narrativa).
- 16) Terapia fotodinâmica dermatológica: Programa TFD Brasil. Ebook...São Carlos (SP) IFSC-USP, 2023. Disponível em: www.even3.com.br/anais/terapia-fotodinamica-dermatologica-programa-tfd-brasil-309087 - Tipo de publicação

14.1.3.2 Documentos com considerações acerca da tecnologia

Entre os anexos recebidos com considerações sobre a tecnologia destacam-se:

O anexo enviado por farmacêutica responsável pela empresa Emipharma, neste documento é informado que a empresa tem como objetivo contribuir com a disponibilização de fármacos nacionais para a implementação da terapia fotodinâmica e como estratégia regulatória revalidará e pleiteará o registro do M-ALA como genérico/similar ao METVIX e também solicitará o registro do ALA. De acordo com o documento, a perspectiva da empresa em um horizonte temporal de dois anos é a aprovação do processo produtivo, o cadastro dos insumos farmacêuticos e a petição do registro dos medicamentos junto à ANVISA. Ainda, a empresa informa no anexo que projeta um custo de aproximadamente R\$

140,00/grama do medicamento M-ALA, o que acarretaria uma redução do custo do procedimento e que estes custos podem ser ainda menores a depender da adoção da tecnologia no SUS. Como o medicamento não possui registro no país e nem preço regulado não é possível considerar esse custo informado pela empresa na avaliação econômica deste relatório.

A empresa MM Optics, detentora da patente do produto LINCE, enviou documento com informações a respeito da sua atuação, informação de que é a primeira empresa brasileira a desenvolver um equipamento para tratamento de câncer por terapia fotodinâmica, reforçando que o produto LINCE possui certificado de conformidade emitido pelo INMETRO, assim como cadastro junto à ANVISA. Informa ainda que, uma série de equipamentos foram comercializados desde 2012 e estão sendo utilizados em centros de tratamento em todo território nacional com baixíssimo índice de retorno para manutenção. Além disso, em relação a vida útil da tecnologia, informa que o produto atua com emissores de luz LED, tanto para a evidenciação das lesões quanto para o tratamento, tais emissores oferecem eficiência luminosa adequada e vida útil superior a 50.000 horas de funcionamento.

Uma participante que contribuiu como profissional de saúde enviou a Resolução N°08, de 8 de abril de 2019, que dispõe sobre a matriz de competências dos Programas de Residência Médica em Dermatologia no Brasil para reforçar que entre as competências está listado avaliar as principais indicações do uso de aparelhos para tratamentos físicos como terapia fotodinâmica e dominar o manejo geral desses aparelhos.

Em três anexos recebidos foi comentado sobre os tipos de eventos adversos identificados em cada uma das técnicas, ressaltando a diferença de gravidade entre eles. De fato, o dossiê submetido não planejou classificar/avaliar os eventos adversos de acordo com a gravidade, e conseqüentemente a análise crítica também não. Apesar disso, o quadro 14 do relatório descreve os eventos adversos relatados pelos estudos. De acordo com o relatado no estudo Rhodes (2004), a maioria dos eventos adversos foram reações locais transitórias associadas a modalidade de tratamento da terapia fotodinâmica e três pacientes tratados com cirurgia tiveram infecção de pele, enquanto nenhum paciente tratado com terapia fotodinâmica apresentou esse evento adverso. O estudo Szeimies (2008) relata que todos os eventos adversos foram de gravidade leve ou moderada, exceto uma infecção grave de ferida relatada no grupo tratado com técnica cirúrgica. Todas essas informações foram apresentadas no relatório, exceto as informações a respeito do tratamento desses eventos adversos. De acordo com o estudo Szeimeis (2008) entre 37 pacientes com eventos adversos relacionados à terapia fotodinâmica, apenas 4 (11%) precisaram de tratamento para esses eventos, principalmente uso de medicamento analgésico ou antisséptico, em comparação com 8 dos 14 pacientes (57%) que relataram evento adverso relacionado à cirurgia, necessitando principalmente de 1 a 2 semanas de antibioticoterapia sistêmica (cinco pacientes) ou ingestão repetida de analgésico (três pacientes).

Uma contribuição realizou considerações sobre a avaliação econômica apresentada no relatório, principalmente em relação a quantidade de creme utilizada, inicialmente foi considerada a necessidade de até meio tubo de 2g de creme por lesão. O contribuinte informa o valor de 300mg. Na análise econômica e na análise de impacto orçamentário

conduzidas pelo NATS, no caso base, foi considerada a quantidade de 1 g de fotossensibilizador por sessão e, na análise de sensibilidade, a quantidade de 0,5 g de fotossensibilizador (sugerida pelo demandante). Considerando a quantidade de 0,3 g por sessão, sugerida na CP, os resultados da análise de custo-efetividade ficariam na ordem de R\$ 1.524,92 por resolução de lesão com bom desfecho cosmético. O impacto orçamentário em 5 anos, considerando 0,3 g por sessão, seria de R\$ 2.995.148,92. É importante ressaltar que a quantidade a ser utilizada de fotossensibilizador por sessão dependerá do tamanho da lesão e esse é um dos parâmetros que mais impactou as avaliações econômicas, juntamente com o seu preço.

Outro ponto comentado na contribuição foi que o tempo de vida médio do dispositivo pode ser considerado maior do que o reportado no relatório, no entanto, cabe ressaltar que nas análises apresentadas esse aspecto não foi considerado.

15.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

15.2.1 Metodologia

A análise qualitativa das contribuições ao formulário de consulta pública foi realizada por meio de análise de conteúdo temática. A análise considerou a estrutura do formulário, que contém os seguintes tópicos: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com o procedimento em análise; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda fase ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação utilizando o software New NVivo®. Os critérios de codificação foram: 1. Identificar os argumentos utilizados pelos participantes da consulta para justificar a incorporação da terapia fotodinâmica no SUS; 2. Identificar as experiências positivas e negativas com o procedimento e com outras tecnologias e 3. Identificar os núcleos temáticos emergentes. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da consulta.

15.2.2 Resultados da Consulta Pública

15.2.2.1 Perfil dos Pacientes

Observou-se que o segmento de interessados no tema (50%; n=5) foi o que apresentou mais contribuições, seguido pelos segmentos de pacientes (20%; n=2), profissionais de saúde (20%; n=2) e familiares, amigos ou cuidadores de paciente (10%; n=1), conforme apresentados na Tabela 1. Houve contribuições de cinco mulheres (50%) e cinco homens (50%), tendo a maioria se declarado branca (90%; n=9) e os participantes da região Sudeste apresentaram maior presença nesta consulta (90%; n=9). Com base nos dados apresentados na Tabela 1, nota-se a pouca heterogeneidade dos participantes da consulta pública.

Tabela 19. Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 16/2023 - Terapia fotodinâmica para tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, maio, 2023, Brasil, (n=10).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	5	50
Mulher cisgênero	5	50
Outro	0	0
Cor ou Etnia		
Amarelo	0	0
Branco	9	90
Indígena	0	0
Pardo	1	10
Preto	0	0
Região		
Centro-Oeste	0	0
Nordeste	0	0
Norte	0	0
Sul	1	10
Sudeste	9	90
Contribuição por segmento		
Paciente	2	20
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	10
Profissional de saúde	2	20
Interessado no tema	5	50
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	10	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0

15.2.2.2 Contribuições sobre experiência e recomendação preliminar

Todos os participantes (100%; n=10) responderam que a tecnologia deve ser incorporada no SUS. Quanto à experiência com a terapia fotodinâmica, 60% (n=6) declarou possuir experiência com a tecnologia e 40% (n=4) declarou não possuir experiência. Com relação a ter experiência com outro (s) medicamento (s), produto (s) ou procedimento (s) seis (60%) respondentes declararam ter experiência e 4 (40%) declararam não ter experiência.

15.2.2.3 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Todos os participantes (100%; n=10) expressaram sua oposição à recomendação preliminar da Conitec, considerando que a terapia fotodinâmica deve ser incorporada ao SUS. Como argumentos, foram enfatizados o acesso ao medicamento enquanto direito à saúde e uma opção de tratamento; adesão ao tratamento pela característica não invasiva, qualidade de vida; e considerando os poucos eventos adversos e a baixa toxicidade.

15.2.2.3.1 Acesso ao medicamento

No que diz respeito ao acesso ao medicamento, houve ênfase quanto ao direito à saúde, na qual os respondentes apontaram que a terapia fotodinâmica deve estar disponível para acesso por meio do Sistema Único de Saúde, bem como que as tecnologias que se voltam para a saúde devem ser implementadas.

“O método tem um bom prognóstico e aparenta ter um custo bom, não tem motivos para não estar disponível na rede pública de saúde”. (Interessado no tema)

“Se já foi comprovado resultado positivo e redução nos custos públicos, não há razão para que o tratamento não seja incorporado”. (Interessado no tema)

“Todos devem ter acesso a esse tratamento”. (Paciente)

“Acho que devemos sim fazer tudo que pudermos para salvar essas vidas, são pessoas que estão lutando por uma vida, elas deveriam ter esse direito sem nenhuma sombra de dúvida”. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

15.2.2.3.2 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento foi apontada a partir da consideração de que a terapia fotodinâmica é uma tecnologia menos invasiva em comparação com outras para tratamento de carcinoma basocelular e que em decorrência da facilidade quanto ao uso dessa tecnologia, traz benefícios para a qualidade de vida das pessoas que necessitam do tratamento.

No que se refere a outras tecnologias mais invasivas, um paciente descreveu que utiliza a terapia fotodinâmica há pelo menos dez anos no tratamento de lesões. Considera que o procedimento evitou o que ele chama de “mutilações”, ressaltando a manutenção estética do corpo e qualidade de vida que ganhou. Profissionais de saúde apontaram que obtêm “excelentes resultados” com a escolha pela tecnologia em avaliação.

“É um procedimento realizado na instituição na qual trabalho, observo que vários pacientes se sentem beneficiados com esse tratamento, não necessitando de intervenção cirúrgica, facilitando a adesão ao tratamento e diminuindo tempo de espera para tratar a lesão”. (Profissional de saúde)

“Há 10 anos venho tratando lesões CBC (câncer de pele). Já tratei mais de 30 lesões. Se não fosse a PDT, estava com o corpo todo mutilado. Recomendo incorporar a técnica no SUS”. (Paciente)

A qualidade de vida que o tratamento pode proporcionar é abordada por um interessado no tema como um investimento em saúde, considerando que é possível salvar e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

“Um investimento com potencial de salvar ou melhorar a qualidade de vida de muitos brasileiros”. (Interessado no tema)

15.2.2.3.3 Segurança

A efetividade e segurança da terapia fotodinâmica são também abordadas pelos respondentes. Foi explicitado que a terapia fotodinâmica é uma opção como tratamento de tumores não operáveis, com poucos eventos adversos e baixa toxicidade, e assim, acreditam que essa tecnologia é mais vantajosa que outras convencionais para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular.

“A terapia fotodinâmica é uma ótima opção que permite o tratamento de tumores não operáveis, com alta taxa de eficiência e poucos efeitos colaterais quando comparada a outras metodologias. É um investimento com potencial de salvar ou melhorar a qualidade de vida de muitos brasileiros”. (Interessado no tema)

“Eu trabalho com Terapia Fotodinâmica no mestrado e vejo de perto as incontáveis vantagens que esta técnica apresenta frente aos tratamentos convencionais, apresentando baixa toxicidade sistêmica e podendo ser direcionada totalmente ao alvo de tratamento, sem afetar outros locais do corpo”. (Interessado no tema)

15.2.2.4 Experiência com a tecnologia em avaliação

Ao considerar a experiência com a tecnologia em avaliação, os respondentes apontaram como efeitos positivos e facilitadores: a remissão da doença, adesão ao tratamento e a efetividade. Os efeitos negativos e dificuldades foram: evento adverso, pouco acesso ao tratamento e nenhum efeito negativo. Sendo importante salientar que foram poucos respondentes.

15.2.2.4.1 Efeitos positivos e facilidades

Os respondentes que declararam ter experiência com a terapia fotodinâmica (50%; n=5) listaram como pontos positivos: a remissão da doença, pouco ou nenhum evento adverso e a efetividade.

A remissão da doença foi apontada por um interessado no tema que enfatiza que em casos de tumores extensos, a terapia fotodinâmica é um tratamento com capacidade de gerar a remissão.

“Em casos de tumores muito extensos, é a única opção de tratamento capaz de preservar a saúde do paciente e causar a remissão do tumor”. (Interessado no tema)

Os poucos eventos adversos e a eficácia são destacados pelos respondentes. A terapia fotodinâmica é descrita como um tratamento pouco invasiva, sem dor, e comparada aos demais tratamentos para carcinoma, é uma menos invasiva e com pouco desconforto. Também aumenta a qualidade de vida considerando a manutenção da estética na região das lesões, o impulsiona a adesão ao tratamento. A seguir algumas respostas ilustrativas:

“A terapia é pouco invasiva e não gera grandes desconfortos para os pacientes. Os efeitos colaterais são poucos ou nulos, e a taxa de eficiência é alta”. (Interessado no tema)

“Tratamento sem dor, sem cirurgia, sem cicatriz. Sem internação. 100% resolvido”. (Paciente)

15.2.2.4.2 Efeitos negativos e dificuldades

Quanto aos aspectos negativos relacionados à experiência com a tecnologia em avaliação incluem a dificuldade de acesso, uma vez que a terapia fotodinâmica está disponível em poucos hospitais. Um paciente relata que a pele fica machucada no local, sendo esse um evento adverso do tratamento, e as demais contribuições à consulta não descrevem aspectos negativos no uso desta tecnologia.

“Baixa acessibilidade pois poucos hospitais disponibilizam o tratamento”. (Interessado no tema)

“O medicamento deixa a pele machucada nos locais onde pode evoluir para um carcinoma”. (Paciente)

“Não tenho pontos negativos”. (Paciente)

15.2.2.5 Experiência com outras tecnologias

Ao considerar a experiência com outras tecnologias para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular, os respondentes apresentam experiências com cirurgias, radioterapia, quimioterapia, criocirurgia e cauterização química. Quanto aos efeitos positivos e facilitadores foi apontado a remissão das lesões, e quanto aos efeitos negativos e dificuldades: riscos e efeitos de tratamento invasivo e recidivas.

15.2.2.5.1 Efeitos positivos e facilitadores

Os respondentes apontaram que houve remissão das lesões quando realizado tratamento com as tecnologias citadas acima, como pode ser observado nos seguintes comentários:

“Todos com remissão positiva das lesões. (Criocirurgia; Cauterização química” - Profissional de Saúde)

“A comparação de outro procedimento (cirúrgico) em ponto positivo, é que também tratou a lesão”. (Paciente)

15.2.2.5.2 Efeitos negativos e dificuldades

Os pontos negativos apresentados referem-se a recidivas, eventos adversos que dificultam a adesão, e, principalmente, dificuldades advindas de intervenções cirúrgicas como a necessidade de internação, o uso de medicamentos relacionados ao período pós-cirúrgico (não especificados), o manejo dos pontos de sutura, com eventual deiscência da sutura cirúrgica, abertura e infecções da ferida e dificuldades de cicatrização. Ainda foi dado destaque à redução da qualidade de vida dos pacientes idosos submetidos a estes procedimentos. Eis alguns exemplos de respostas nesse sentido:

“Grande desconforto para o paciente, por vezes o tratamento era tão intenso que fragilizava completamente a saúde do acometido pela doença. Já vi pessoas cogitarem não tratar a doença por conta dos colaterais”. (Interessado no tema)

“Cirurgias (totalmente invasivas, que causam desconforto e podem apresentar problemas de cicatrização, deixando feridas abertas que ficam vulneráveis a infecções). Radioterapia e quimioterapia, que desgastam muito a saúde e ferem o bem estar do paciente, acima de tudo pacientes mais idosos (que são uma quantidade expressiva dos casos de câncer) que tem o organismo mais enfraquecido e não conseguem lidar com os efeitos colaterais”. (Interessado no tema)

“Dificuldade de cuidar da incisão cirúrgica, dor após o procedimento cirúrgico, incômodo, dificuldade na retirada de pontos na unidade básica de saúde, medo do procedimento, risco de infecção aumentado e risco de deiscência”. (Profissional de saúde)

14.3 Avaliação global das contribuições e informações adicionais

Todas as contribuições da consulta pública foram contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da terapia fotodinâmica com metil-ALA para o tratamento de carcinoma basocelular superficial e nodular no SUS. De forma geral, as contribuições destacaram aspectos como efetividade, segurança do procedimento em comparação com outras intervenções, pontuaram sobre o bom resultado cosmético da terapia fotodinâmica, a sua importância para os casos em que a intervenção cirúrgica não é recomendada e, por se tratar de um procedimento

ambulatorial, não demanda grande infraestrutura. Apesar dos artigos enviados pelos formulários da consulta pública, as informações não alteraram o conteúdo preliminar deste relatório em relação à síntese de evidências, que já demonstrava superioridade da tecnologia frente à cirurgia apenas no desfecho relacionado com a resposta cosmética. Em relação às avaliações econômicas, sugeriu-se que fosse realizada a análise com 0,3 g de sensibilizador por sessão, o que resultou numa razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.524,92 por resolução de lesão com bom desfecho cosmético e um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 2.995.148,92. Ressalta-se, no entanto, que a quantidade a ser utilizada de fotossensibilizador por sessão dependerá do tamanho da lesão e esse é um dos parâmetros que mais impactou as avaliações econômicas, juntamente com o seu preço.

Sobre a disponibilidade do fotossensibilizador no país, há apenas o registro de um medicamento na Anvisa, o Metvix® (cloridrato de aminolevulinato de metila), o qual não tem sido comercializado no país desde 2019. A Galderma, empresa detentora do registro, enviou um ofício ao Ministério da Saúde confirmando o seu compromisso em estudar a viabilidade de retomar a comercialização do produto no Brasil. Ressalta que, para que sua importação seja feita novamente, será necessário checar a adequação de todos os requisitos de qualidade, transporte, dentre outros processos que garantem a sua efetividade e conformidade. Foi, também, enviado um anexo na CP pela empresa Emipharma que descreve que revalidará e pleiteará o registro do M-ALA como genérico/similar ao Metvix® e solicitará o registro do ALA. De acordo com o documento, a perspectiva da empresa, em um horizonte temporal de dois anos, é a aprovação do processo produtivo, o cadastro dos insumos farmacêuticos e a petição do registro dos medicamentos junto à ANVISA.

Sobre o equipamento, a empresa MM Optics, detentora da patente do produto LINCE, informou na CP que o equipamento é comercializado desde 2012 e que a sua vida útil é superior a 50.000 horas de funcionamento.

16. Avaliação das contribuições da consulta pública pelos membros do Comitê de Produtos e Procedimentos

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Comitê de Produto e Procedimentos da Conitec entendeu que a terapia fotodinâmica já é utilizada na prática clínica no país e que há uma capacidade de fornecimento do equipamento e, por se tratar de um procedimento ambulatorial, não demanda grande infraestrutura para a sua realização. Entenderam a terapia fotodinâmica como uma alternativa terapêutica ao tratamento do CBC superficial e nodular, relataram que a cirurgia é o padrão ouro no tratamento do CBC superficial e nodular, embora seja mais agressiva e envolva maiores riscos para o pacientes, que a comparação entre a terapia fotodinâmica e a cirurgia é indevida, considerando que não são substitutivos e ressaltaram a necessidade de protocolos e critérios de inclusão que identifiquem os pacientes que mais se beneficiariam com a terapia fotodinâmica. Reconheceram a ausência de evidências robustas que demonstrem maior percentual de recidiva das lesões tratadas com a terapia fotodinâmica em relação à

cirurgia e ressaltaram que os benefícios cosméticos com a terapia fotodinâmica não devem estar dissociados dos ganhos com a manutenção da funcionalidade em determinadas regiões do corpo contendo lesões, e por fim, consideraram o potencial de continuação na crescente capacitação de centros especializados no Brasil ao longo dos anos, da disseminação da técnica da terapia fotodinâmica entre os profissionais da saúde e a expectativa de garantir o fornecimento e a difusão do aparelho e do metil-ALA utilizados na terapia fotodinâmica em todo o país.

17. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos da Conitec, presentes na 120ª Reunião Ordinária, realizada no dia 28 de junho de 2023, deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação no SUS da Terapia Fotodinâmica para o tratamento do carcinoma basocelular nodular e superficial conforme protocolo de uso.

Para essa recomendação os membros consideraram as contribuições da consulta pública, a explicação da médica especialista do INCA sobre o benefício clínico da tecnologia e seu lugar na terapia do CBC, a atual capacidade instalada dessa terapia nos serviços de saúde e a boa expectativa quanto ao fornecimento e difusão da tecnologia em todo o país. A médica especialista esclareceu que as recidivas estariam mais relacionadas com as características do CBC do que com a estratégia terapêutica empregada e que, desde que devidamente indicada, a terapia fotodinâmica possui alta proporção, superior à 90%, de resposta clínica completa. Explicou a importância da terapia para os pacientes em idade avançada e sem indicação cirúrgica, seja pelas condições de saúde ou pelo número de lesões, e que mesmo para os pacientes que seriam inelegíveis à TFD devido ao tamanho e a profundidade das lesões, essa terapia traz benefícios clínicos nos casos em que as questões estéticas e o comprometimento funcional inviabilizam a cirurgia em determinadas regiões do corpo, como na face e nos membros inferiores. O Comitê compreendeu, então, que a terapia fotodinâmica não é substitutiva em relação à cirurgia e que os benefícios cosméticos estão associados à manutenção funcional de determinadas regiões do corpo, principalmente aquelas contendo múltiplas lesões. O Comitê reconheceu, também, a importância e o benefício clínico para o paciente da TFD como alternativa terapêutica, quando indicada corretamente.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 832/2023.

18. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 46, DE 5 DE SETEMBRO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial e nodular, conforme Protocolo de Uso do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.123847/2022-14

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a terapia fotodinâmica para tratamento de câncer de pele não melanoma do tipo carcinoma basocelular superficial e nodular, conforme Protocolo de Uso do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

19. REFERÊNCIAS

1. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13–24.
2. Tanese K. Diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(2).
3. Basset-Seguín N, Herms F. Update on the management of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(100-year theme: Skin malignancies):284–90.
4. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019;118:10–34.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. 2019.
6. Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol [Internet].* 2018;36(2):167–76. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.008>
7. Vílchez-Márquez F, Borregón-Nofuentes P, Barchino-Ortiz L, Ruíz-de-Casas A, Palacios-Álvarez I, Soria-Rivas A, et al. Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline. *Actas Dermosifiliogr [Internet].* 2020;111(4):291–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.006>

8. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 de abril de 2019;144(8):1941–53.
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. novembro de 2018;68(6):394–424.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Basal Cell Skin Cancer. NCCN Guidel Patients. 2022;
11. Bichakjian C, Armstrong A, Baum C, Bordeaux JS, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):540–59.
12. Elder D, Massi S, Scolyer R, Willemze R, editors. WHO classification of skin tumors. Vol. 4th editio, Lyon: IARC. 2018.
13. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). 2022.
14. Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CePOF) da Universidade Federal de São Paulo. Submissão à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Incorporação de Produto/Procedimento: Terapia Fotodinâmica para tratamento de lesões de pele do tipo não melanoma. 2018;1–95.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação No 507. Terapia Fotodinâmica para lesões de pele não melanoma. 2020;63.
16. 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*. janeiro de 2015;31(1):44–53.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório para Sociedade No 166. Terapia fotodinâmica para lesões de pele não melanoma. 2020.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions) (IPG155) [Internet]. 2006. Disponível em: www.nice.org.uk/ipg155
19. Collier NJ, Rhodes LE. Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: The Clinical Context for Future Research Priorities. *Molecules*. novembro de 2020;25(22).
20. Ibbotson S, McKenna K. Principles of Photodynamic Therapy. In: *Rook’s Textbook of Dermatology*. 2016. p. 1–27.
21. [Bula para o profissional da saúde] Metvix®. Aminolevulinato de metila. Creme 160mg/g. 2017;1–10.
22. MM Optics LTDA. LINCE (Light in cell)®. Instruções de uso. 2017;(30.02959):17.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas - Produtos para Saúde. LINCE (Light in cell)® [Internet]. 2022 [citado 1 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351432634201194/>
24. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methyl aminolaevulinate-based photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):784–90.
25. Aguilar M, De Troya M, Martin L, Benítez N, González M. A cost analysis of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and imiquimod compared with conventional surgery for the treatment of superficial basal cell carcinoma and Bowen’s disease of the lower extremities. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(12):1431–6.
26. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatologic Surg* [Internet]. 1 de novembro de 2015 [citado 22 de dezembro de 2022];41(11):1214–40. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2015/11000/Consensus_for_Nonmelanoma_Skin_Cance

r_Treatment,.3.aspx

27. Čeović R, Petković M, Mokos ZB, Kostović K. Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol*. 1 de março de 2018;36(2):177–87.
28. Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N. Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1 de novembro de 2019 [citado 22 de dezembro de 2022];33(11):2050–7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15796>
29. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH, Morton CA, Ibbotson SH, McKenna KE, et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de dezembro de 2018 [citado 22 de dezembro de 2022];179(6):1277–96. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.16838>
30. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado 3 de novembro de 2022];358:4008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
31. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
32. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11).
33. Abbade L, Gige T, Amaral V, Aquino S, Miot H. Higher recurrence rates of head and neck nodular basal cell carcinoma treated with topical photodynamic therapy (MAL-PDT) compared to surgical excision: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):AB185.
34. Rhodes LE, de Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic Therapy Using Topical Methyl Aminolevulinate vs Surgery for Nodular Basal Cell Carcinoma. *Arch Dermatol*. janeiro de 2004;140(1).
35. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, De Berker D, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate 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;22(11):1302–11.
36. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.
38. Holger Schünemann, Jan Brożek, Gordon Guyatt AO. GRADE Handbook. 2013;
39. Saúde. M de. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas.
40. 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*. setembro de 2007;143(9).
41. Ministério da Saúde (Brasil). Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. Ministério da Saúde and Fiocruz, organizador. 2018.
42. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S125–32.
43. Ministério de Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica - 2ª edição. Diretrizes Metodológicas. 2014.

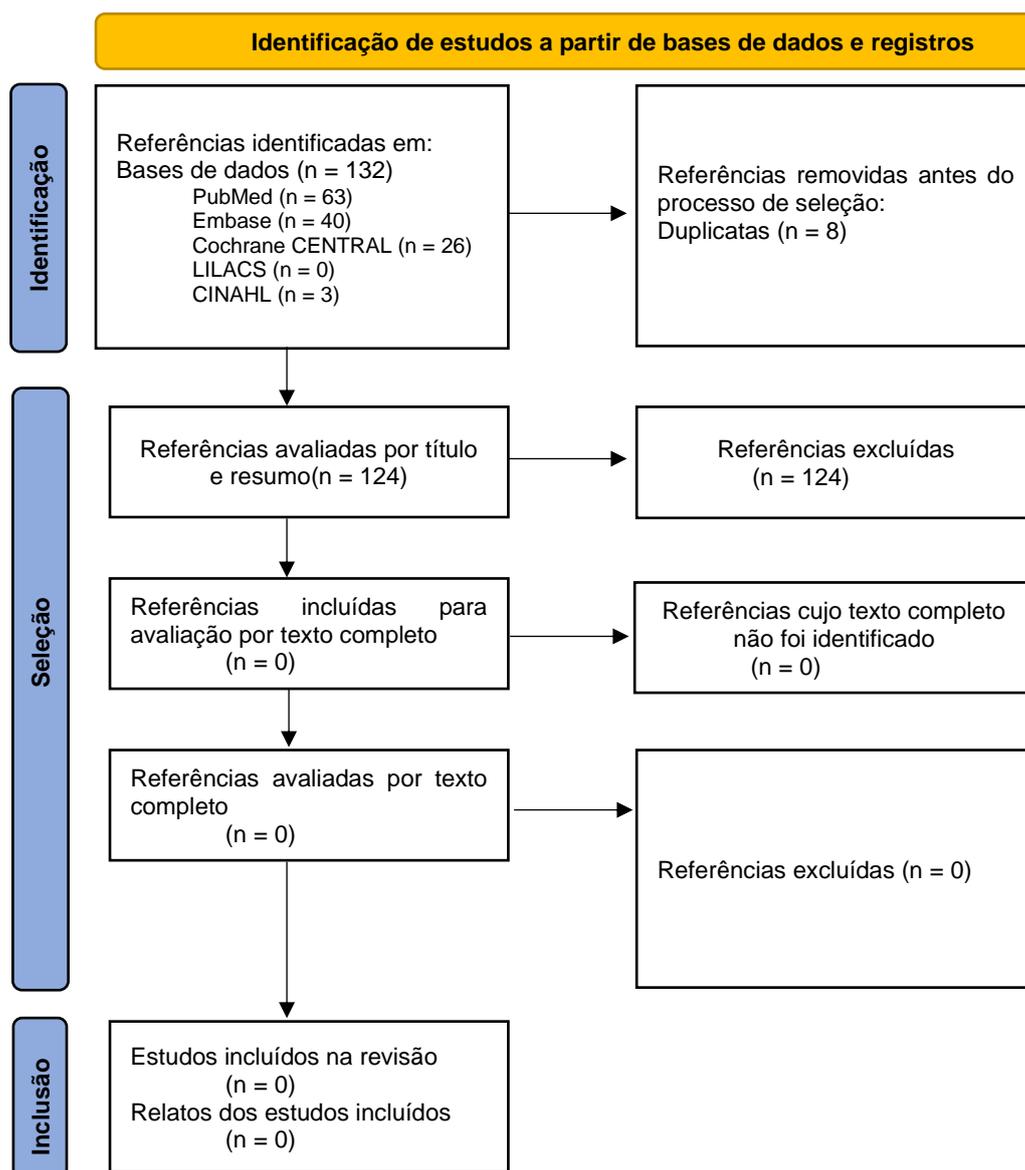
44. Rhodes LE, De Rie M, Enström Y, Groves R, Morken T, Goulden V, et al. Photodynamic Therapy Using Topical Methyl Aminolevulinate vs Surgery for Nodular Basal Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Randomized Prospective Trial. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):17–23.
45. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3–6.
46. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Hospitalar(SIH) - Autorização de Internação Hospitalar. 2022.
47. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Lista de Preços de Medicamentos. 2022.
48. Projeções da População [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2022 [citado 22 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
49. Brasil - estimativa dos casos novos [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2022 [citado 22 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>
50. de Souza RJSAP, Mattedi AP, Corrêa MP, Rezende ML, Ferreira ACA. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de são paulo - Brasil. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):657–62.
51. de Godoy CAP, de Oliveira Neta AL, Leão SS de S, Dantas RL, Carvalho VOF, da Silva SF. Evaluation of surgical margins according to the histological type of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):226–30.
52. Philipp-Dormston WG, Müller K, Novak B, Strömer K, Termeer C, Hammann U, et al. Patient-reported health outcomes in patients with non-melanoma skin cancer and actinic keratosis: results from a large-scale observational study analysing effects of diagnoses and disease progression. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(7):1138–46.
53. Lenzi TCR, Reis CMS, Novaes MRCG. Epidemiological profile of elderly patients with non-melanoma skin cancer seen at the dermatology outpatient clinic of a public hospital. *An Bras Dermatol.* 2017;92(6):882–4.
54. Oliveira TP, Andrade HS, Pegas JR, Bechara CSR. Prevalência dos diagnósticos anatomopatológicos e perfil epidemiológico dos pacientes com lesões suspeitas de câncer de pele não melanoma Artigo Original. *Surg Cosmet Dermat.* 2021;13(e20210031).
55. Neto AV de RF, Yamamoto HG, Macedo JLS, Curado CGF, Neto JL de O, Carvalho MAP de, et al. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de câncer de pele atendidos no Hospital Regional da Asa Norte/DF - Brasil. *Rev Bras Cir Plást.* 2020;35(3):316–21.
56. Ciążyńska M, Winciorek GK, Lange D, Lewandowski B, Reich A, Sławińska M, et al. The incidence and clinical analysis of non - melanoma skin cancer. *Sci Rep.* 2021;1–10.
57. Messina MC de L. Análise da correlação entre tipos histológicos de carcinoma basocelular encontrados nas biópsias pré-operatórias e respectivas peças cirúrgicas. Teses - Universidade de São Paulo. São Paulo; 2005.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [Internet]. 2013 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html
59. Brasil. Ministério da Saúde. Câncer de pele: saiba como prevenir, diagnosticar e tratar [Internet]. 2022 [citado 3 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/dezembro/cancer-de-pele-saiba-como-prevenir-diagnosticar-e-tratar>
60. Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES). Projetos apoiados - Terapia Fotodinâmica [Internet]. 2022 [citado 4 de novembro de 2022]. Disponível em: <https://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/desenvolvimento->

sustentavel/resultados/projetos/projetosapoiados/terapia_fotonica/terapia_fotonica

61. Buzzá HH, Moriyama LT, Vollet-Filho JD, Inada NM, da Silva AP, Stringasci MD, et al. Overall Results for a National Program of Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: A Multicenter Clinical Study to Bring New Techniques to Social Health Care. *Cancer Control*. 2019;26(1):1–12.
62. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta – produtos para a saúde [Internet]. 2023 [citado 27 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>
63. Clarivate Analytics. Cortellis [Internet]. 2023. [citado 28 de fevereiro de 2023]. Available at: <https://www.cortellis.com>
64. Food and Drug Administration (FDA). Medical Devices [Internet]. 2023 [citado 01 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices>
65. Clinical Trials. Database [Internet]. 2021 [citado 01 de março de 2023]. Disponível em <https://www.clinicaltrials.gov>
66. Scottish Medicines Consortium (SMC). Summary of Recommendation. Methyl aminolevulinate 160mg/g cream (Metvix®) (No. 51/03).
67. Scottish Medicines Consortium (SMC). Summary of Recommendation. Methyl aminolevulinate cream (Metvix®) (No 51/03).
68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ambulight PDT for the treatment of non-melanoma skin cancer (MTG6). 2011.
69. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). A Summary of the Evidence. Imiquimod for the Treatment of Basal Cell or Squamous Cell Carcinoma: A Review. CADTH Evid Driven. 2017;1–2.

Apêndice 1

Fluxograma com resultados de busca e seleção de estudos clínicos para a atualização da revisão sistemática selecionada sobre a terapia fotodinâmica em comparação à excisão cirúrgica para o tratamento de carcinoma basocelular (Thomson e colaboradores, 2020 ³²)



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136