

Citologia em meio líquido
para rastreamento de câncer de colo
de útero e lesões precursoras

Nº 497

Dezembro/2019



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Citologia em meio líquido
para rastreamento de câncer de colo
de útero e lesões precursoras

Brasília – DF
(2019)



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –

CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Hospital Moinhos de Vento

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Edison Vieira de Melo Junior

Priscilla Magalhães Loze

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora - DGITIS/SCTIE/MS



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	11
4.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	11
4.2.	AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA	12
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1.	DESCRIÇÃO	13
5.2.	FICHA TÉCNICA	13
5.3.	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	15
6.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	15
6.2.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA	16
6.2.1.	Evidência clínica	16
6.2.2.	Considerações adicionais sobre evidência	18
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	18
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	24
9.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	26
10.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	27
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	28
12.	CONSULTA PÚBLICA	29
12.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	29
12.2.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	31
13.	RECOMENDAÇÃO FINAL	33
14.	DECISÃO	33
15.	REFERÊNCIAS	34
	ANEXO 1	35
	ANEXO 2	37



1. CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 30/04/2019 pela Capricorn Technologies do Brasil LTDA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da Citologia em meio líquido para rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Método de Citologia em Meio Líquido (Liqui-PREP®).

Indicação: Detectar anormalidades celulares endocervicais, por meio do método de Papanicolaou, através da Citologia em Meio Líquido.

Demandante: Capricorn Technologies do Brasil Ltda.

Introdução: O câncer do colo de útero (CCU) mata mais de 250 mil mulheres por ano no mundo. Na América Latina, a incidência do câncer do colo do útero é considerada uma das maiores do mundo, correspondendo a até 25% de todos os tipos de câncer em mulheres (1). No Brasil, em 2018, estima-se 16.370 casos novos de câncer do colo do útero (2). Para combater o câncer de colo uterino, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem concentrado esforços na prevenção secundária, com o rastreamento por meio do exame Papanicolaou colhido através do Método de Citologia Convencional (CC) na população feminina sexualmente ativa. A recomendação seguida pelo Ministério da Saúde, desde 1988 é da Organização Mundial da Saúde (OMS), que propõe a realização do exame a cada três anos, para mulheres de 25 a 64 anos, ou antes desta faixa etária, caso já tenha iniciado a atividade sexual, e após dois acompanhamentos anuais negativos (Instituto Nacional de Câncer, 2016). O método de Citologia em Meio Líquido (CML), aprovado para uso clínico desde 1996, veio aperfeiçoar a coleta de material de colo de útero para o exame citopatológico, o pode trazer benefícios em termos de diminuição de amostras insatisfatórias.

Pergunta: O método de Citologia em Meio Líquido é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado com o método citologia convencional (CC) para detectar as lesões e as anormalidades das células endocervicais uterinas?

Evidências científicas: O demandante realizou revisão sistemática da literatura e incluiu cinco estudos de metanálise ou revisão sistemática de comparação de CML e CC. Apesar da heterogeneidade dos resultados, a maioria dos estudos incluídos mostrou acurácia semelhante entre as técnicas ou pequena vantagem não-significativa em favor da CML, principalmente com relação a sensibilidade. Aparece com mais clareza nos resultados a redução do percentual de amostras insatisfatórias com CML, embora a magnitude dessa diferença tenha variado amplamente entre os estudos.

Avaliação econômica: O demandante realizou análise de custo-minimização, comparando a CML com a CC para o contexto do SUS. O resultado principal foi o custo adicional de R\$ 2,78 por amostra



coletada. No entanto, é importante considerar que há limitações da metodologia, particularmente com relação aos pressupostos de taxas de exames insatisfatórios e com relação a escolha das fontes e ausência de análises de sensibilidade, tornando limitada a aplicação dos resultados.

Análise de Impacto Orçamentário: Foi realizada análise sob a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de cinco anos, que estimou custo incremental de R\$ 6.019.410,37 no primeiro ano e R\$ 52,7 milhões de reais em cinco anos. Em um cenário alternativo, com 100% de *market share*, o custo incremental estimado foi de R\$ 122 milhões de reais em cinco anos. No entanto, as mesmas limitações metodológicas da análise de custo-minimização estão presentes na análise de impacto orçamentário, comprometendo igualmente o valor desta análise.

Experiência Internacional: Há significativa variação das recomendações de agências internacionais que analisaram a CML, incluindo casos de não-inclusão (MUHC/Canadá), inclusão parcial ou subsidiada (CADTH/Canadá, MSAC/Austrália), e inclusão a pleno (NICE).

Considerações: Na análise das informações apresentadas no relatório elaborado pelo demandante, alguns pontos merecem destaque. O desempenho do CML, do ponto de vista de acurácia e utilidade diagnóstica, foi semelhante ou marginalmente superior em relação à CC. Esses dados de eficácia são derivados de revisões sistemáticas cujos estudos incluídos foram de qualidade moderada, com alguma heterogeneidade de resultados. Por outro lado, o impacto orçamentário incremental previsto foi de mais de 50 milhões de reais em cinco anos, mesmo na estimativa mais otimista. As análises econômicas apresentadas têm nível de incerteza elevado e potenciais limitações metodológicas sérias.

Recomendação preliminar: a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, no dia 05/09/2019, recomendou a não incorporação no SUS do exame citologia em meio líquido Liqui-PREP® para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras. Considerou-se que os estudos não comprovaram a superioridade da citologia líquida frente a citologia convencional e que a suposta alegação de vantagem na redução das amostras insatisfatórias mostrou-se incerta. Além disso, o custo da citologia em meio líquido é maior do que do método convencional.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 59/2019 foi realizada entre os dias 10/10/2019 e 29/10/2019. Foram recebidas 38 contribuições, sendo 08 técnico-científicas (38% das contribuições concordavam, 38% discordavam e 24% não concordavam nem discordavam da recomendação preliminar) e 30 de experiência ou opinião (70% discordavam da recomendação preliminar). Após avaliação das contribuições, discutiu-se que a demanda, em realidade, refere-se à solicitação de



incorporação de insumo (Liqui-PREP®) a ser utilizado no processo de coleta de amostra do colo de útero – houve recomendação favorável à sua utilização no SUS, mantendo-se os procedimentos atuais na Tabela SIGTAP (de coleta de material e de exame citopatológico cérvico-vaginal), sem alteração de valor e com adequação da descrição dos mesmos, caso seja necessário.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 83ª reunião ordinária, no dia 06/11/2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do processo de coleta de amostras citológicas no sistema de citologia em meio líquido, sem a criação de novos procedimentos de coleta de material e de exame citopatológico cérvico-vaginal, para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, no Sistema Único de Saúde.

Decisão: Incorporar a citologia em meio líquido para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, de acordo com a Portaria nº 63, publicada no Diário Oficial da União nº 242, seção 1, página 420, em 16 de dezembro de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de colo de útero (CCU) é uma das principais neoplasias a acometer a população feminina, representando um significativo problema de saúde pública. Esta neoplasia se inicia por alterações intraepiteliais cervicais, potencialmente progredindo até estágios invasivos. Essa progressão é caracteristicamente lenta e previsível, fornecendo oportunidade para detecção precoce e tratamento durante a fase inicial (3). A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tem papel central na patogênese da doença, sendo detectável em praticamente todos os casos de CCU (4).

Ocorrem, mundialmente, mais de 250.000 óbitos em mulheres, causados pelo CCU, e a maioria dos casos fatais (85%) ocorre em países de renda baixa ou média. Na América Latina, onde uma parcela significativa das mulheres não realiza rastreamento conforme recomendado – particularmente nos estratos de menor nível socioeconômico – até 25% dos cânceres em mulheres são CCU (5). No Brasil, se estima uma incidência anual de mais de 16.000 casos entre 2018 e 2019, representando risco de 15,4 casos a cada 100.000 mulheres (2).

O estágio inicial do CCU é usualmente assintomático. A primeira manifestação clínica frequentemente vem na forma de sangramento vaginal, dispareunia e corrimento. O surgimento de dor pélvica ou lombar normalmente sinaliza a presença de doença avançada. Em casos extremos, ocorre invasão e obstrução de estruturas adjacentes, podendo causar hematúria, hidronefrose, e obstrução intestinal (6). A duração de vários anos entre o surgimento de lesões pré-invasivas e a progressão para câncer invasivo é o que possibilita o sucesso de estratégias de rastreamento sistemático.

O rastreamento para CCU vem sendo feito desde a década de 1940, com o exame de Papanicolaou. A recomendação atual do Ministério da Saúde (MS) é de realização de um exame a cada três anos (após dois testes anuais negativos), para mulheres entre 25 e 64 anos (3). Mais recentemente, tornou-se disponível pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) a vacina contra o Papiloma Vírus Humano (HPV), como forma adicional de prevenção do CCU.



4.2. Avaliação diagnóstica

Uma das principais estratégias na prevenção e controle do CCU é sua detecção precoce, permitindo a implementação de tratamento eficaz, antes da ocorrência de morbidade mais grave. O câncer pode se apresentar como uma ulceração superficial, um tumor exofítico na exocérvice, ou uma lesão infiltrativa na endocérvice. No entanto, cerca de 15% das lesões não são visualizadas por se encontrarem na endocérvice (6).

Em casos de lesão visível e invasiva, o diagnóstico se dá pela biópsia direta. Em mulheres sem lesões aparentes e com exame de citologia oncológica alterada, a indicação é de colposcopia com biópsia colpodirigida (3).

O exame de Papanicolaou (citologia oncológica) é o principal método utilizado para detecção do CCU e suas lesões precursoras como estratégia de rastreamento. A técnica consiste na avaliação morfológica das células de esfregaços obtidos do colo uterino. Atualmente, a classificação de Bethesda, assim como a Nomenclatura Brasileira de Laudos de Exames Citopatológicos, classificam as células anormais em lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) (3). As lesões de baixo grau usualmente estão relacionadas a replicação ativa do HPV, enquanto as lesões de alto grau incluem a transformação celular, caracterizada principalmente por alterações nucleares.

Esta metodologia tem grande especificidade para detecção de lesões precursoras do colo uterino, porém sua sensibilidade é limitada pela variabilidade de interpretação do método, além da possibilidade de classificação de amostras atípicas como “células escamosas atípicas de significado indeterminado” (ASCUS) (3, 7). Essa limitação da sensibilidade é contornada parcialmente pela realização de testes repetidos frequentemente.



5. A TECNOLOGIA

5.1. DESCRIÇÃO

A citologia oncótica convencional (CC) é um método de fácil aplicabilidade e baixo custo, útil para o rastreamento do CCU. No entanto, as evidências disponíveis mostraram estimativas amplamente variáveis para sua sensibilidade, de 30 a 87% (8), e cerca de 8% dos testes não podem ser interpretados por problemas na coleta ou preparo da amostra (9).

Buscando resolver algumas limitações da CC, foi desenvolvida a citologia em meio líquido (CML). A técnica se baseia na obtenção de uma lâmina com fundo mais limpo, sem superposição de células e obscurecimento de outros elementos, através de um sistema que retém apenas células epiteliais, removendo elementos como sangue ou muco, e resultando em uma citologia em monocamada ou em camada fina.

Potenciais vantagens da CML incluem um melhor método de preparação da lâmina, produzindo amostras mais homogêneas do que a CC (tornando a lâmina mais facilmente interpretável), aumento da sensibilidade e especificidade, e maior eficiência no manejo de amostras, com melhora na produtividade do laboratório.

A citologia em meio líquido é um método de processamento em base líquida, processado de forma não-automatizada. Pode ser aplicado a amostras cervicais e a líquidos como urina, líquido cefalorraquidiano, e outros. A totalidade do material obtido é colocado no tubo com preservativo líquido e o material pode ser encaminhado para a biologia molecular. O kit inclui também líquido de limpeza e líquido para adesivar as células à lâmina

5.2. FICHA TÉCNICA

Tipo: Produto para saúde

Produto para saúde: Método de Citologia em Meio Líquido

Nome comercial: Liqui-PREP®

Fabricante: Capricorn Technologies do Brasil Ltda



Indicação aprovada na Anvisa: para o processo de amostras citológicas coletadas no sistema de citologia líquida, que resultará em uma lâmina preparada, pronta para ser corada e lida, resultando no diagnóstico.

Indicação proposta pelo demandante: Rastreamento de câncer de colo de útero

Forma de Administração: Coleta e análise de material cervical

5.3. Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*
Liqui PREP®	R\$ 7,50

*Preço apresentado pelo demandante.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo desse relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Capricorn Technologies do Brasil Ltda sobre a eficácia, segurança, custo-minimização e impacto orçamentário da Citologia em Meio Líquido (Liqui-PREP) para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1. Somente foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos

QUADRO 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico).

População	Mulheres em idade fértil a partir de 25 anos de idade
Intervenção (tecnologia)	Citologia em Meio Líquido Liqui-PREP™
Comparação	Método Citológico Convencional
Desfechos (Outcomes)	Acurácia e utilidade diagnóstica
Tipo de estudo	Estudos de validação, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, meta-análise

Pergunta: O Método de Citologia em Meio Líquido (CML) é eficaz e seguro, quando comparado ao Método Citológico Convencional, para detectar as lesões e as anormalidades das células cervicais uterinas no rastreamento do câncer de colo de útero através do exame Papanicolau?



6.2. Avaliação crítica da demanda

O demandante realizou revisão sistemática da literatura, utilizando as bases de dados EMBASE, MedLine (via Pubmed), *Cochrane Library* e LILACS. Os critérios de elegibilidade foram estudos que avaliassem a eficácia e/ou a acurácia comparativa do teste diagnóstico Liqui-PREP™ no diagnóstico e rastreamento de câncer cervical. Foram incluídas revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e meta-análises em inglês, português e espanhol. Não houve restrições com relação a data de publicação. A estratégia de busca detalhada está no Anexo 1

Para a avaliação da qualidade da evidência, utilizou-se a ferramenta AMSTAR. A avaliação de cada estudo está presente no Anexo 2.

O acrônimo PICO, assim como a estratégia de busca e os critérios de inclusão, foram considerados adequados para responder a pergunta de pesquisa.

6.2.1. Evidência clínica

Foram incluídas cinco revisões sistemáticas (10-14) pelo demandante. As características dos estudos encontram-se detalhadas no Anexo 2.

O estudo de Whitlock et al (10) é uma revisão sistemática de estudos de acurácia, que incluiu quatro estudos, envolvendo 141.566 participantes. Mostrou sensibilidade e especificidade comparáveis entre CML e CC, com ligeira vantagem da CML com relação à proporção de lâminas satisfatórias (0,4 vs. 1,1% com CC). A qualidade dos estudos incluídos foi considerada razoável a boa.

Outra revisão sistemática, realizada por Krahn e cols (11), incluiu 20 estudos que compararam diretamente a acurácia de CML e CC. Observaram um ganho de sensibilidade de 6,4%, e uma perda de especificidade de 4,0%, ao trocar a CC pela CML, porém sem atingir significância estatística. A Figura 1 mostra a posição na curva ROC dos métodos em cada estudo, observando-se que não há evidência robusta de superioridade de um método sobre o outro:

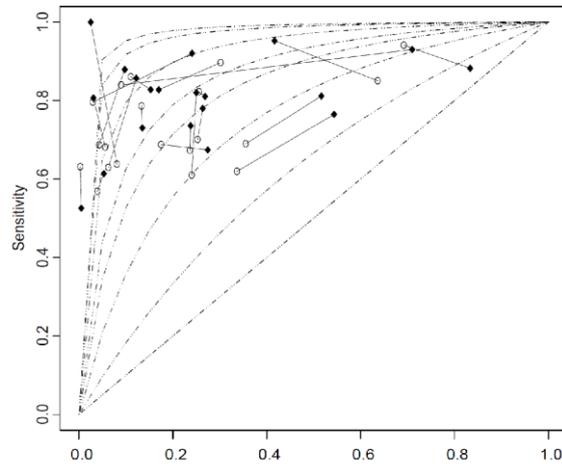


FIGURA 1. Sensibilidade e especificidade, comparação CML e CC na curva ROC. Pontos sólidos: CML, Pontos não-sólidos: CC

Arbyn e cols. (12) realizaram uma revisão sistemática de estudos de acurácia e observaram que CML foi semelhante ou minimamente mais sensível, com especificidade ligeiramente pior que a da CC. No entanto, as múltiplas análises realizadas foram estatisticamente não-significativas, incluindo comparação de sensibilidade/especificidade, *odds ratio*, e erro padrão calculado por *bootstrapping*. A conclusão dos autores foi de que as evidências encontradas não suportam a hipótese de que a CML seja mais acurada que a CC.

Neste ponto do relatório, o demandante cita a questão da divisão de amostras, onde o material coletado era utilizado primeiramente para CC, e o restante para CML, como potencial fator de piora do desempenho da CML nos estudos formais. No entanto, a própria revisão de Arbyn (12) mostrou que, nos cinco estudos nos quais amostras separadas foram coletadas, a sensibilidade da CML não foi melhor do que a da CC. Adicionalmente, a metanálise mostrou que a sensibilidade relativa, estratificada por categoria citológica, foi semelhante nos estudos com diferentes desenhos.

Após a implementação do uso da CML em Ontário, Canadá, Colgan e cols (13) analisaram os resultados obtidos com CML aos dados históricos de CC no período pré-implementação. Pela natureza dos dados disponíveis (sem informação considerada “verdadeira” ou padrão ouro), não foi possível analisar sensibilidade ou especificidade. Ainda assim, foi observado menor número de amostras insatisfatórias com o CML (0,24% vs 0,58%), maior taxa de detecção de células escamosas atípicas (4,7% vs. 3,8%) e de LSIL (2,1% vs 1,5%), e uma tendência não-significativa de aumento da



taxa de detecção de HSIL (0,34% vs 0,31%), potencialmente explicável pela queda na taxa global de HSIL no período. Os autores consideraram que a implementação da CML trouxe melhora na adequação de espécime e nas taxas de detecção.

Cabe destacar, no entanto, que o estudo de Colgan e cols (13) não é uma revisão sistemática, nem um ensaio clínico randomizado, mas sim um estudo observacional retrospectivo. Sendo assim, não preencheria os critérios de elegibilidade descritos pelo demandante no dossiê: *“(...) sendo consideradas como prioridade as revisões sistemáticas, incluindo-se também ensaios clínicos randomizados (ECR) e meta-análises”*.

Em revisão para o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, Karnon e cols (14) realizaram uma metanálise de sensibilidade da CML em comparação com a CC. Foram incluídos cinco estudos de população geral, observando-se um risco relativo para falsos-negativos de 0,55 (IC 95% 0,46 – 0,66). Na população de alto risco, 10 estudos foram incluídos na metanálise, observando-se o risco relativo para falso-negativo de 0,90 (IC95% 0,68 – 1,07). Os autores observaram, ainda, que houve menor taxa de amostras inadequadas na maioria dos estudos que relataram esse dado (mas não em todos), porém não realizaram análise combinada desse achado, por julgar que as amostras seriam potencialmente heterogêneas. Com base nesses resultados, os autores estimaram melhora de 18% da sensibilidade na população geral e melhora de 4% da sensibilidade na população de alto risco usando a CML.

6.2.2. Considerações adicionais sobre evidência

Além dos estudos supracitados, selecionados pela revisão sistemática, o demandante descreve resultados de seis estudos publicados que foram desenvolvidos no Brasil, presumivelmente advindos de revisão não-sistemática ou de escolha livre dos artigos a serem citados. A metodologia dos estudos não foi detalhadamente descrita pelo demandante e a descrição dos resultados foi focada na frequência de amostras insatisfatórias, que foi menor para o CML em todos os estudos citados. Sendo assim, considerando a possibilidade de viés de seleção dos artigos, diminuindo a confiança na qualidade da evidência.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde.



As características do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, considerando-se a ausência de dados definitivos a respeito de superioridade da nova tecnologia
2. Tecnologia/intervenção	Citologia em meio líquido	Adequado
3. Comparador	Citologia convencional	Adequado
4. População-alvo	Mulheres com indicação de realização de rastreamento de câncer de colo uterino	Adequado
5. Desfecho	Custo por exame realizado	Adequado
6. Horizonte temporal adequado	Não se aplica para o tipo de estudo	Não se aplica para o tipo de estudo
7. Duração de cada ciclo	Não se aplica para o tipo de estudo	Não se aplica para o tipo de estudo
8. Taxa de desconto	Não se aplica para o tipo de estudo	Não se aplica para o tipo de estudo
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado
10. Modelo	Cálculo direto	Adequado
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Busca por evidência	Não citada	Presumivelmente foi usada a busca realizada na revisão da evidência, porém não é explicitamente descrito.
13. Origem dos dados econômicos	Tabela SUS; ata de registro de preços de Santana de Parnaíba / SP; proposta do demandante	A metodologia de escolha da fonte para os custos do comparador (citologia convencional) não foi descrita, e, portanto, essa fonte pode ter sido arbitrariamente definida.
14. Origem dos dados de efetividade	Estimativa própria (CC); análise prévia do NICE (CML) (9)	A forma como a taxa de amostras insatisfatórias foi definida é questionável e não foi descrita de forma suficientemente detalhada (vide texto); comparação potencialmente injusta



15. Razão de custo-efetividade incremental	R\$ 2,78 adicionais por amostra coletada (custo-minimização)	Potencialmente afetado por limitações supracitadas
16. Análise de sensibilidade	Não foi realizada	Inadequado, limita confiabilidade na robustez dos resultados e não permite saber quais parâmetros do cálculo são mais importantes.
17. Resultado das análises de sensibilidade	NSA	NSA

CML: Citologia em meio líquido NSA: Não se aplica

O demandante realizou estudo de custo-minimização, comparando a CML com a CC, em termos de custo por exame realizado, sob a perspectiva do SUS. Os parâmetros utilizados foram os custos do material utilizado para coleta e análise do material, o custo do procedimento em si, e os custos adicionais relacionados à obtenção de amostras insatisfatórias, requerendo nova coleta. Os parâmetros de custo utilizados na análise estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Tipos de recursos em saúde e custos utilizados na análise.

Recurso em saúde	Custos procedimentos	Fonte
Média do preço do exame Papanicolaou	R\$ 7.14	
Coleta para exame (2017): apenas o ato de coleta	R\$ 1.00	0201020033 COLETA DE MATERIAL P/ EXAME CITOPATOLOGICO DE COLO UTERINO
Kit para coleta de Papanicolaou, contendo: 01 espéculo descartável tamanho Grande, 01 escova cervical, 01 espátula de Ayres, 01 lâmina de vidro, uma caixa para lâmina e um par de luvas de EVA	R\$ 2.62	Ata de registro de preços nº 095/2017*
Fixador	R\$ 0.13	Ata de registro de preços nº 095/2017**
Custo total para material de coleta de citologia convencional por amostra	R\$ 2.75	
Custo por exame Papanicolaou com citologia convencional	R\$ 10.89	
Custo do material de coleta para citologia em meio líquido	R\$ 7.50	Proposta de preço para o Liqui-PREP™



Custo por exame Papanicolaou com citologia em meio líquido	R\$ 15.64	
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia convencional 54.86%	R\$ 2.0577	Calculado
Taxa de amostras insatisfatórias na citologia em meio líquido 1.00%	R\$ 0.0680	Calculado

Fonte: Dossiê da empresa.

*<http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%87OS%20-%2019-05/2017%20-%2019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf>

**<http://www.santanadeparnaiba.sp.gov.br/portaldatransparencia/contrato/MAIO/MAIO/DOCUMENTOS%2001/ATA%20DE%20REGISTRO%20DE%20PRE%20C3%87OS%20-%2019-05/2017%20-%2019-05/095-CIRURGICA%20FERNANDES%20-%20COMERCIO%20DE%20MATERIAIS%20CIRURGICOS%20E%20HOSPITALARES%20-%20SOCIEDADE%20LIMITADA.pdf>

A escolha pela análise de custo-minimização foi considerada adequada, levando em conta que a revisão de evidência não mostra uma clara vantagem da CML sobre a CC, em termos de sensibilidade e especificidade. No entanto, não houve clareza suficiente no relatório do demandante com relação à determinação dos parâmetros.

A metodologia utilizada para obter os dados de entrada não é descrita em nenhum momento. Levando em conta que uma das referências utilizada é citada também na revisão sistemática de eficácia, pode-se depreender que, provavelmente, os autores utilizaram essa mesma revisão como fonte para a análise econômica. Ainda que esse seja o caso, deveria ter sido explicitamente descrito na metodologia.

Adicionalmente, o custo da CC utilizado vem de um registro de preços de Santana de Parnaíba/ SP. Embora essa fonte possa ser considerada aceitável na ausência de dados disponíveis no Banco de Preços em Saúde ou outros bancos de dados de custos, o demandante não descreve de que forma foi realizada busca pelos custos e nem por que motivo a cidade de Santana de Parnaíba foi escolhida como representativa do custo no país.

Porém, a crítica principal sobre os métodos diz respeito ao pressuposto fundamental do modelo: redução de amostras insatisfatórias com uso da CML. Para estimar a taxa de coletas insatisfatórias com o método da CC, os autores obtiveram, em consulta ao DATASUS, o número total de realizações do procedimento “0201020033 - coleta de material p/ exame citopatológico de colo uterino”, e consideraram que a diferença entre esse número, e a soma dos procedimentos “0203010019 - exame citopatológico cervicovaginal/microflora” e “0203010086 - exame



citopatológico cervicovaginal/microflora-rastreamento” representaria o total de coletas insatisfatórias.

No entanto, não é possível afirmar com convicção se a diferença entre esses números realmente representa coletas insatisfatórias, já que poderia corresponder a falhas de registro, coletas de material para outras finalidades, ou outros motivos. Reforçando a hipótese de que essa diferença esteja fortemente ligada a questões de registro, podemos observar a variação ampla desses números ao longo dos últimos anos (Tabela 1), com valores entre 6% e 60%.

Tabela 1. Variação anual do percentual de amostras insatisfatórias, usando a definição do demandante.

Procedimento	Ano / Procedimentos (milhões)						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0201020033 (Coleta de material)	20,3	6,1	21,9	13,9	13,3	10,4	3,5
0203010019 (Exame CP 1)	10,2	1,7	5,3	4,7	3,9	3,6	1,3
0203010086 (Exame CP 2)	-	1,0	3,5	4,1	4,7	5,0	1,9
Exame CP 1 + 2	10,2	2,7	8,7	8,7	8,6	8,6	3,3
Diferença entre coletas e exames	10,1	3,4	13,1	5,2	4,7	1,8	0,2
Percentual (amostras insatisfatórias)	50%	55%	60%	37%	35%	17%	6%

CP = citopatológico

Considerando-se o baixo nível de confiabilidade desse método, teria sido preferível adotar taxas de amostras insatisfatórias obtidas a partir de estudos que tenham efetivamente avaliado esse desfecho, ainda que sejam de origem internacional (10, 13, 14). Em todos esses casos, a diferença de desempenho entre CC e CML, em termos de taxa de amostras insatisfatórias, não é tão pronunciada quanto 1,0% contra 54%.

Adicionalmente, mesmo se essa metodologia for considerada adequada, o número usado pelo demandante como percentual de exames insatisfatórios foi de 54%, correspondente à relação entre número de “coletas insatisfatórias / número de exames satisfatórios”. Esse número é diferente



daquele que seria obtido pela relação “coletas insatisfatórias / total de coletas”, que seria de 35% (4,7 milhões de coletas insatisfatórias / 13,3 milhões de coletas).

Por outro lado, para estimar a taxa de amostras insatisfatórias da CML o demandante citou a estimativa do NICE em sua análise da tecnologia (9), porém utilizou 1%, ao invés dos 1,4% da referência citada. Nesse mesmo modelo do NICE, a taxa de insatisfatórios da CC foi de 9%, muito abaixo dos números propostos pelo demandante.

Agravando o impacto dessas limitações metodológicas, não foi realizado nenhum tipo de análise de sensibilidade, impossibilitando avaliar a relativa importância de cada parâmetro nos resultados ou a robustez dos cálculos.



8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou estudo de impacto orçamentário da adoção de CML no SUS, com horizonte temporal de cinco anos. Os seguintes cenários foram considerados:

- Cenário atual: todas as mulheres em idade fértil (2017) realizaram o CC como forma de rastreamento do câncer de colo uterino e lesões precursoras;
- Cenário alternativo: parte das mulheres em idade fértil realizará CC e outra parte CML, sendo que o percentual de utilização aumenta gradativamente a cada ano (*market share* de 25%, aumentando até 70% no 5º ano).

A estimativa de população no primeiro ano foi baseada no quantitativo dos procedimentos 0203010086 (citopatológico cérvico vaginal/microflora-rastreamento) e 0203010019 (citopatológico cérvico-vaginal/microflora) do DATASUS, no ano de 2017. O crescimento da população foi estimado com base em dados do IBGE.

Com esses pressupostos, a estimativa de impacto orçamentário incremental foi de R\$ 6 milhões no primeiro ano e R\$ 52,7 milhões de reais em cinco anos. Os valores para cada ano e até o quinto ano são descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultado do impacto orçamentário incremental.

Ano 1			
Cenário	Market share	Custos	Custo incremental
Alternativo	25%	R\$ 34.110.144,68	R\$ 6.019.470,37
Atual	75%	R\$ 84.272.022,94	
Ano 2			
Alternativo	30%	R\$ 41.247.351,35	R\$ 7.278.984,35
Atual	70%	R\$ 79.259.523,02	
Ano 3			
Alternativo	40%	R\$ 55.403.442,34	R\$ 9.777.131,77
Atual	60%	R\$ 68.439.465,85	
Ano 4			
Alternativo	50%	R\$ 69.746.008,47	R\$ 12.308.186,76
Atual	50%	R\$ 57.437.821,71	
Ano 5			
Alternativo	70%	R\$ 98.337.687,19	R\$ 17.353.804,84
Atual	30%	R\$ 34.707.378,15	
TOTAL			R\$ 52.737.578,09

Em análise de um outro cenário alternativo, com 100% de *market share* já no primeiro ano, o impacto orçamentário estimado foi de R\$ 122 milhões de reais ao final de cinco anos.



No entanto, da mesma forma como ocorreu na análise de custo-minimização, descrita no item 7, o demandante baseou a estimativa do percentual de exames insatisfatórios no número total de realizações do procedimento “0201020033 - coleta de material p/ exame citopatológico de colo uterino”, utilizando na análise o valor de 54%, que não se sustenta mesmo para essa metodologia (vide descrição detalhada no item 7).

Além disso, novamente repetindo o procedimento realizado na análise de custo-minimização, o demandante utilizou no cálculo do impacto orçamentário uma taxa de exames insatisfatórios de 1,0% com a CML, citando a análise realizada pelo NICE (9), onde na realidade a taxa utilizada foi de 1,4% para CML, e 9% para CC.

Essas limitações diminuem a confiabilidade dos resultados da análise de impacto orçamentário. Como exemplo, caso fossem alteradas apenas as taxas de amostras insatisfórias, passando a usar os números utilizados na análise realizada pelo NICE (1,4% vs 9% de insatisfatórios), o impacto aumentaria para 86 milhões de reais com *market share* progressivo, e para 200 milhões de reais com *market share* de 100% no primeiro ano.



9. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Para o Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a CML em 2003, com revisão em 2006. No modelo criado para o contexto, foi assumido aumento da sensibilidade (13,4% melhor com CML) e redução da taxa de amostras insatisfatórias (de 9% para 1,4%). Com esses parâmetros, a CML dominou a CC no cenário do caso-base, e se manteve custo-efetiva com variação do tempo de intervalo entre coletas de rastreamento, sendo recomendada para incorporação no sistema de saúde pública da Inglaterra e do País de Gales (9).

A análise do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) para Ottawa/Canadá (11) concluiu que o desempenho da CML é semelhante ao da CC, com possível vantagem de sensibilidade e especificidade. Considerou a tecnologia custo-efetiva para triagens menos frequentes (a cada três anos), sendo menos atraente para triagens mais frequentes. O limiar de disposição-a-pagar para considerar a CML preferível à CC foi de 50.000 dólares canadenses por ano de vida ganho.

Em Montreal/Canadá, a agência *McGill University Health Centre* (MUHC) considerou que a CML tem benefícios clínicos marginais e aumenta significativamente o custo em comparação com a CC. Sendo assim, a recomendação foi de que as instituições vinculadas não adotem a CML (15).

Para o contexto australiano, a agência *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) realizou ampla revisão da abordagem para rastreamento de câncer de colo uterino, incluindo a potencial mudança do foco principal da abordagem, indo da citopatologia para a vacinação/testagem para HPV. Especificamente sobre a comparação da CML com a CC, as conclusões foram de que não há diferença significativa em sensibilidade ou especificidade, mas há redução de amostras insatisfatórias. O sistema público passou então a incluir em seu rol tanto a CC como a CML, ambas com o mesmo valor de reembolso, ficando a cargo do paciente arcar com eventuais custos adicionais da opção pela CML (16, 17).



10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da cultura em meio líquido para o rastreamento de câncer de colo de útero é baseado em cinco revisões sistemáticas, que foram apresentadas pelo demandante, e classificadas como qualidade moderada.

A evidência clínica sugere desempenho equivalente da CML em comparação com a CC, em termos de sensibilidade e especificidade, com provável redução do número de amostras insatisfatórias usando CML.

Em relação a questões econômicas, o demandante apresentou uma análise de custo-utilidade, uma vez que as tecnologias apresentam eficácia semelhante. O resultado foi de R\$ 2,78 reais adicionais por amostra coletada, na comparação CML com CC. Já o impacto orçamentário incremental apresentado foi de R\$ 6 milhões no primeiro e um total de R\$ 52,7 milhões de reais ao final de cinco anos.

A avaliação econômica enviada pelo demandante apresentou limitações metodológicas significativas. Além disso, carece de análises de sensibilidade adequadas, limitando sua aplicação em considerar as potenciais consequências da CML em termos de custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS.



11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 81ª reunião ordinária, no dia 05/09/2019, recomendou a não incorporação no SUS do exame citologia em meio líquido Liqui-PREP® para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras. Considerou-se que os estudos não comprovaram a superioridade da citologia líquida frente a citologia convencional e que a suposta alegação de vantagem na redução das amostras insatisfatórias mostrou-se incerta. Além disso, o custo da citologia em meio líquido é maior do que do método convencional.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



12. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 59/2019 foi realizada entre os dias 10/10/2019 e 29/10/2019. Foram recebidas 38 contribuições, sendo 08 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 30 pelo formulário para contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos 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 (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1. Contribuições técnico-científicas

Das 8 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, uma foi excluída por não abordar o tema especificado.

Perfil dos participantes



Das 8 contribuições recebidas, 75% (n=6) foi da região Sudeste (75%, n=6). A maioria dos participantes foi composta por interessados no tema (n=4), seguida por profissionais de saúde e sociedades médica (n=2) e pessoas jurídicas (n=2). Em relação à recomendação preliminar da Conitec, 38% (n=3) das contribuições concordavam, 38% (n=3) discordavam e 24% (n=2) não concordavam nem discordavam.

Evidência clínica

As principais contribuições foram referentes a: I) enfatizar o resultado da diminuição de amostras insatisfatórias da citologia em meio líquido; II) redução do número de testes com resultados falso positivos; e III) aumento das taxas de detecção de lesões intraepiteliais escamosas.

Uma das contribuições questionou o uso do descritor “*citologia em meio líquido*”, considera que o correto seria o termo específico “Liqui-Prep®”. Também sugeriu especificar a recomendação de rastreamento para mulheres entre 25 e 64 anos. Outra contribuição considerou que existe um “*viés estatístico que causaria uma impressão errônea do verdadeiro impacto em maior diagnóstico*”, favorecendo a citologia em meio líquido.

Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário

O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) contribuiu informando que, conforme dados disponíveis e de livre acesso do Sistema de Informação de Câncer (SISCAN) (http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?SISCAN/cito_colo_atendbr.def), apenas 1,3% dos exames realizados no período de 2016 a 2019 necessitaram ser repetidos devido à insatisfatoriedade da amostra.

As principais contribuições foram referentes à necessidade de considerar: I) uma possível economia de recursos com o uso da citologia em meio líquido pela diminuição da repetição de exames desnecessários; II) redução do tempo de coleta das amostras; III) redução no tempo de leitura do exame; IV) maior identificação de alterações celulares; V) melhor interpretação diagnóstica; e VI) possibilidade de se encaminhar a amostra coletada para confirmação em testes de biologia molecular. Algumas considerações foram a respeito de uma maior precocidade no diagnóstico com o exame citologia em meio líquido, o que poderia melhorar as chances de cura, com consequente custo menor de tratamento para o SUS.



Foram incluídos 11 anexos a essas contribuições, duas dissertações de mestrado (duplicata), uma lista de referência de estudos (os mesmos estudos apresentados no relatório) e oito artigos. Essas referências não foram consideradas pertinentes pois não se tratavam de revisões sistemáticas, metanálises ou ensaios clínicos randomizados (critérios de inclusão da busca).

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 30 contribuições, uma contribuição foi excluída por abordar um tema diferente do relatório em questão. As contribuições foram estratificadas conforme as características experiência profissional e experiência pessoal.

Perfil dos participantes

Das 30 contribuições recebidas de experiência ou opinião, a maioria era da região Sudeste (60%, n=18) e Nordeste (17%, n=5). A maioria dos participantes foi composta por profissionais de saúde e sociedades médicas (n=20), seguida de interessados no tema (n=7), representantes de pacientes (n=2) e de pessoa jurídica (n=1). Referente à recomendação preliminar da Conitec, 70% discordavam (n=21), 23% concordavam (n=7) e 7% não concordavam nem discordavam (n=2).

Experiência profissional

Foram identificadas 18 experiências profissionais com a tecnologia avaliada e com outras tecnologias. Tais experiências foram coletadas e estratificadas em positivas e negativas.

Positivas

Como experiências positivas, foram identificadas as seguintes categorias:

“amostra mais representativa”

“redução de perdas no preparo da amostra”

“reduz resultados falso negativos e casos insatisfatórios”

“citologia em monocamada e fundo mais limpo”

“possibilidade de realizar outras técnicas no mesmo material”



Negativas

Como experiências negativas, as seguintes categorias foram identificadas:

“custos”

“treinamento e equipamentos específicos”

Experiência pessoal

Foi identificada uma contribuição de experiência pessoal, de paciente, que discordava da recomendação preliminar da Conitec.

12.3 Avaliação global das contribuições

Após avaliação das contribuições, o plenário da Conitec discutiu os seguintes pontos: i. que a demanda se refere a um produto, Liqui-PREP®, insumo a ser utilizado na coleta da amostra do colo de útero para posterior exame citopatológico; ii. Há um equívoco na nomenclatura da demanda, que deveria ter sido registrada como “kit para coleta de material em meio líquido”; iii. Como há eficácia semelhante entre os métodos de citologia convencional e citologia em meio líquido, ambos poderão ser utilizados no SUS, mantendo-se os procedimentos atuais na Tabela SIGTAP (de coleta de material e de exame citopatológico cérvico-vaginal), sem alteração de valor e com adequação da descrição dos mesmos, caso seja necessário.



13. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 83ª reunião ordinária, no dia 06/11/2019, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do processo de coleta de amostras citológicas no sistema de citologia em meio líquido, sem a criação de novos procedimentos de coleta de material e de exame citopatológico cérvico-vaginal, para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, no Sistema Único de Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 488/2019.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 63, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar citologia em meio líquido para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.073926/2019-63, 0012578110.

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

Art. 1º Incorporar a citologia em meio líquido, sem a criação de novos procedimentos de coleta de material e de exame citopatológico cérvico-vaginal, para o rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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

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

DENIZAR VIANNA ARAUJO



15. REFERÊNCIAS

1. Correa P. The war against cervical cancer in Latin America and the Caribbean. Triumph of the scientists. Challenge for the community. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 11:iii-iv.
2. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. INCA. 2018.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero - 2a edição. Rio de Janeiro: INCA2016.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
5. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2005;27:485-92.
6. Diz MDP, Medeiros R. Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. *Revista de Medicina*. 2009;88(1).
7. Wright TC, Jr., Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol*. 2004;103(2):304-9.
8. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810-9.
9. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of liquid-based cytology for cervical screening. 2003. www.nice.org.uk/guidance/ta69.
10. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):687-97, W214-5.
11. Krahn M, McLachlin M, Rosen B, Sander B, Grootendorst P, John-Baptiste A, et al. Liquid-Based Techniques for Cervical Cancer Screening: Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis 2008.
12. Arbyn M AM. Is liquid based cytology an effective alternative for the conventional pap smear to detect cervical cancer precursors? A systematic review and metaanalysis. Brussels: Belgium Scientific Institute of Public Health; 2003 (Report No.10).
13. Colgan TJ, McLachlin CM, Cotterchio M, Howlett R, Seidenfeld AM, Mai VM. Results of the implementation of liquid-based cytology-SurePath in the Ontario screening program. *Cancer*. 2004;102(6):362-7.
14. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004;8(20):iii, 1-78.
15. Lapointe A EL, Brophy J. Adoption of liquid-based cytology: technological evaluation. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC). 2008.
16. MSAC - Medical Services Advisory Committee; Australia. National Cervical Screening Program Renewal. Commonwealth of Australia - 2016.
17. MSAC - Medical Services Advisory Committee; Australia. National Cervical Screening Program Renewal - Public Summary Document; [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D924E2F768B13C4BCA25801000123B9E/\\$File/1276%20-%20Final%20MSAC%20PSD%20-%20NCSP%20Renewal.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D924E2F768B13C4BCA25801000123B9E/$File/1276%20-%20Final%20MSAC%20PSD%20-%20NCSP%20Renewal.pdf). . Commonwealth of Australia - 2016.



ANEXO 1

Tabela 3. Estratégia de busca realizada pelo demandante.

Base	Termos
<i>Medline (via Pubmed)</i>	"Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh] OR (Neoplasia, Cervical Intraepithelial) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasms) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasm) OR (Intraepithelial Neoplasm, Cervical) OR (Intraepithelial Neoplasms, Cervical) OR (Neoplasm, Cervical Intraepithelial) OR (Neoplasms, Cervical Intraepithelial) OR (Intraepithelial Neoplasia, Cervical) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III) OR (CIN) OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR (Cervical Neoplasm, Uterine) OR (Cervical Neoplasms, Uterine) OR (Neoplasm, Uterine Cervical) OR (Neoplasms, Uterine Cervical) OR (Uterine Cervical Neoplasm) OR (Neoplasms, Cervical) OR (Cervical Neoplasms) OR (Cervical Neoplasm) OR (Neoplasm, Cervical) OR (Neoplasms, Cervix) OR (Cervix Neoplasms) OR (Cervix Neoplasm) OR (Neoplasm, Cervix) OR (Cancer of the Uterine Cervix) OR (Cancer of the Cervix) OR (Cervical Cancer) OR (Uterine Cervical Cancer) OR (Cancer, Uterine Cervical) OR (Cancers, Uterine Cervical) OR (Cervical Cancer, Uterine) OR (Cervical Cancers, Uterine) OR (Uterine Cervical Cancers) OR (Cancer of Cervix) OR (Cervix Cancer) OR (Cancer, Cervix) OR (Cancers, Cervix)
	AND "Cytological Techniques"[Mesh] OR (Technique, Cytological) OR (Techniques, Cytological) OR (Technics, Cytological) OR (Cytological Technic) OR (Cytological Technics) OR (Technic, Cytological) OR (Cytological Technique) OR (Cytologic Technics) OR (Cytologic Technic) OR (Technic, Cytologic) OR (Technics, Cytologic) OR (liquid-based cytology) OR (LiquiPrep) OR (Liqui-Prep) OR (liquid based cytology) OR (liquid-based preparations) OR (liquid-based Papanicolaou) OR (liquid-based)
	AND "Papanicolaou Test"[Mesh] OR (Test, Papanicolaou) OR (Pap Test) OR (Test, Pap) OR (Pap Smear) OR (Smear, Pap) OR (Papanicolaou Smear) OR (Smear, Papanicolaou)
	AND Validation Studies, Systematic Reviews, Review, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Clinical Trial, Phase III, Comparative Study
<i>EMBASE</i>	'uterine cervix carcinoma in situ'/exp OR (c.i.n.) OR (carcinoma, noninvasive uterine cervix) OR (cervical carcinoma in situ) OR (cervical intraepithelial neoplasia) OR (cervix carcinoma in situ) OR (intraepithelial cervical neoplasia) OR (non invasive cervix carcinoma) OR (noninvasive cervix carcinoma) OR (noninvasive uterine cervix carcinoma) OR (noninvasive uterine cervix carcinoma) OR (uterine cervix noninvasive carcinoma) OR (uterine cervix precancer) OR (uterine cervix precarcinoma) OR (uterine cervix preinvasive carcinoma) OR (uterus cervix carcinoma in situ)
	OR 'uterine cervix tumor'/exp OR (cervix neoplasia) OR (cervix neoplasms) OR (cervix tumor) OR (cervix tumour) OR (uterine cervical neoplasms) OR (uterine cervix neoplasm) OR (uterine cervix tumour)



	<p>AND 'uterine cervix cytology'/exp OR (automated cervical smear) OR (cervical cytology) OR (cervical smear) OR (cervicovaginal smear) OR (cervix cytology) OR (cervix cytology, uterine) OR (cervix smear) OR (cervix uteri smear) OR (cervix uteri, smear) OR (cytology, cervix uteri) OR (smear, cervical) OR (uc smear) OR (uterine cervical smear) OR (uterine cervix smear) OR (uterine endocervix smear) OR (uterus cervix cytology) OR (liquiprep) OR (liqui-prep)) OR 'liquid based cytology'/exp OR 'liquid based preparation'/exp OR 'liquid based cervical cytology'/exp</p> <p>AND 'Papanicolaou test'/exp OR (Pap smear) OR (pap stain) OR (pap test) OR (papanicolaou cytology) OR (papanicolaou method) OR (papanicolaou smear) OR (papanicolaou stain)</p> <p>AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)</p>
<i>The Cochrane Library</i>	#1 Cervical Intraepithelial Neoplasia; #2 Uterine Cervical Neoplasms ; #3 Cytological Techniques; #4 Papanicolaou Test (#1 OR #2) AND #3 AND #4
<i>LILACS</i>	Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Cytological Techniques AND Papanicolaou Test
<i>Centre of Reviews and Dissemination (CRD)</i>	Cervical Intraepithelial Neoplasia AND liquid-based cytology AND Papanicolaou test



ANEXO 2

Quadro 4. Características dos estudos incluídos pelo demandante.

ESTUDO	TÍTULO	TESTES AVALIADOS	DESFECHOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES	AMSTAR
Whitlock et al, 2011	CML e testes de papilomavírus humano para rastreamento cervical: uma revisão sistemática para força tarefa do serviço preventivo americano.	CML comparado com citologia convencional	Rastreamento primário comparado com citologia convencional em países com rastreamento populacional para cancer cervical	CML e citologia convencional não diferiram substancialmente na detecção relativa ou sensibilidade absoluta ou especificidade para a detecção de CIN2 / CIN3 em qualquer limiar citológico. Em termos de adequação da amostra, a maioria das evidências indicou uma menor proporção de lâminas insatisfatórias para CML do que para citologia convencional (0,4% vs. 1,1% no NETHCON; 2,6% vs. 4,1% no NTCC).	Dentre as limitações, a pesquisa pode ter perdido estudos europeus menores publicados apenas em periódicos nacionais. A maioria dos estudos utilizou a colposcopia ou biópsia como padrão de referência, nenhum dos quais é 100% sensível para detecção de doença pré-invasiva. Ensaios que não possuem uma averiguação completa ou completa da doença não detectada podem refletir de forma imprecisa a sensibilidade ou a detecção verdadeira da doença. A maioria dos estudos não relatou resultados usando uma análise de intenção-de-rastreamento, na qual todas as mulheres do grupo randomizado estão no denominador de todos os cálculos	8
Darvey et al, 2006	Efeito do desenho do estudo e da qualidade nas taxas insatisfatórias, classificações de citologia e acurácia na CML versus Citologia convencional: uma revisão sistemática	CML e citologia convencional comparados em percentagem de lâminas classificadas como insatisfatórias, e a acurácia da detecção de doença de alto grau.	Calcular a sensibilidade e especificidade da CML e citologia convencional para detectar doença padrão de referência de alto grau.	A estimativa resumida das diferenças foi de 0,14% (IC de 95% 0,33% a 0,06%). A mediana das diferenças em todos os estudos (CML e citologia convencional) foi de 0,17% (IQR 0 - 98% a 0,37%). Não houve diferenças significativas entre as medianas das diferenças nos percentuais de lâminas insatisfatórias de acordo com a qualidade do estudo, desenho do estudo ou cenário.	Dentre as limitações destaca-se que a análise pode ter ocorrido em estudos, e laboratórios introduziram CML em diferentes momentos, dentro e entre países. Em estudos com amostras divididas, lâminas de CML são preparadas a partir de células remanescentes lâminas de citologia convencionais e, portanto, o desempenho da citologia em meio líquido pode ser afetados.	9
Karnon et al, 2004	Citologia em base líquida (CML) no rastreamento de câncer cervical: uma atualização rápida e sistemática e análise econômica	CML comparada com citologia convencional	O desfecho padrão-ouro para avaliação de uma nova metodologia de rastreamento é se ela pode reduzir a incidência, morbidade e / ou mortalidade por câncer cervical, reduzindo a necessidade de repetir esfregaços, pois podem causar transtornos e ansiedade e, consequentemente, impacto a qualidade de vida de um paciente.	O RR agregado é 0,75, onde as taxas de sensibilidade para o teste citológico convencional e CML são 0,715 e 0,801, respectivamente. Assim, o CML está associado a uma melhora de 12% na sensibilidade.	Como todos os testes de triagem, o esfregaço cervical ou qualquer novo método citológico não são testes perfeitos. Assim, ao considerar uma nova metodologia de triagem, é importante considerar suas limitações juntamente com as dos métodos existentes. Além disso, estimativas de sensibilidade e especificidade exigem que um diagnóstico de referência seja definido para resultados positivos e negativos. No entanto, na triagem de citologia cervical não existe referência consistentemente usada. O ideal seria comparar com o diagnóstico de biópsia, mas isso levanta as implicações éticas da realização de um procedimento invasivo em mulheres com citologia negativa. Isso pode ser justificado em mulheres de alto risco, mas isso seria uma avaliação tendenciosa da sensibilidade do teste na população em geral. Finalmente, e mais importante, a sensibilidade de qualquer teste ainda não representa totalmente a sensibilidade do programa como um todo. Um teste falso-negativo pode não ter significado se a anormalidade for detectada antes do desenvolvimento de doença invasiva ou sintomática, quando a próxima triagem for realizada pela mulher.	10



Krahn et al, 2008	CML para o Rastreamento do câncer cervical: Revisão Sistemática e Análise de Custo-efetividade	CML comparada com citologia convencional	Os desfechos primários foram sensibilidade e especificidade, concordância entre CML e Citologia convencional em amostras divididas; desfechos secundários CML reduz a frequência de amostras insatisfatórias.	A média de diferença de sensibilidade relativa para CML para citologia convencional foi de 6.4% (95% CI: -6.5%; 18.8%). A média de especificidade relativa de CML para citologia convencional foi de -4.0% (-19.8%;10.6%).	A decisão de agrupar os dados entre os estudos foi tomada apesar da heterogeneidade clínica. Houve diferenças no desenho do estudo, no cegamento da avaliação do teste e na verificação com um padrão de referência. Os estudos incluídos foram conduzidos em diferentes programas de rastreamento, incluindo programas de rastreamento organizados e oportunistas (com diferenças, por exemplo, nos intervalos de rastreamento, nas práticas de triagem e de citotécnicas).	9
Arbyn et al, 2008	CMI comparada com citologia Conventional : revisão sistemática e metanálise	CMI comparada com citologia convencional	Nomenclatura CIN para descrever os desfechos histológicos	As especificidades da citologia convencional no ponto de corte HSIL e LSIL estavam na mesma faixa que a CML. No entanto, no corte ASC-US, a especificidade da citologia convencional foi maior (71% em comparação com 65%). As especificidades da CML e Citologia convencional não diferiram entre si na HSIL de corte ou no LSIL, mas a CML foi estatisticamente significativa menos específica no ASC-US de corte (relação 0,91, IC 95% 0,84-0,98).	Devido ao número limitado de estudos com testes confirmatórios completos, foram incluídos também estudos com verificação incompleta.	8
