

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia
2D Sintetizada para o rastreamento do câncer
de mama em mulheres de 40 a 69 anos com
mama parcialmente gordurosa e mama densa
heterogênea

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D
Sintetizada para o rastreamento do câncer de mama
em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente
gordurosa e mama densa heterogênea

Rio de Janeiro

Junho/2023

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	12
2. RESUMO EXECUTIVO	13
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	19
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	19
3.2. Diagnóstico	22
3.3. Tratamento recomendado	22
4. TECNOLOGIAS.....	23
4.1. Tecnologia proposta para o rastreamento	23
4.2. Tecnologias comparadoras para o rastreamento	24
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	28
5.1 Pergunta estruturada	28
5.2. Critérios de elegibilidade	30
5.3. Busca por evidências	31
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	35
5.5. Resultados	45
5.6 Discussão e conclusões	19
5.7 Elementos pós-texto	22
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	23
6.1 Métodos	23
6.2 Resultados	29

6.3 Discussão e conclusões.....	31
6.4 Elementos pós-texto	33
7. Análise de impacto orçamentário	35
7.1 Métodos.....	35
7.2 Resultados	41
7.3 Discussão e conclusões.....	48
7.4 Elementos pós-texto	49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
8.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	50
8.2 Considerações sobre a implementação	54
8.3. Conclusões	54
9. REFERÊNCIAS.....	56
10. ANEXOS	0

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do rastreamento do câncer de mama no sistema de saúde suplementar para mulheres de 40 a 69 anos, assintomáticas, sem padrão mamário definido.	24
Figura 2. Fluxograma do rastreamento do câncer de mama no sistema de saúde suplementar para mulheres de 40 a 69 anos, assintomáticas, com padrão mamário previamente definido como densidade fibroglandular esparsa (padrão B) e heterogeneamente densa (padrão C).	25
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos da atualização da busca, versão do proponente.	37
Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos da atualização da busca, versão do parecerista.	38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	12
Quadro 2. Resumo executivo	13
QUADRO 3. Ficha técnica da tecnologia.	26
Quadro 4. Pergunta estruturada (piros) (versão do proponente e do parecerista).	29
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).	30
Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).	31
Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).	34
Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).	35
Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).	39
Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).	41
Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo proponente.	45
QUADRO 12. Características dos estudos incluídos versão do parecerista.	5
Quadro 13. Resultados, por desfechos, apresentados pelo proponente.	5
Quadro 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.	8
Quadro 15. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo proponente (QUADAS – 2).	9
Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do parecerista (QUADAS-2).	10

Quadro 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo proponente.	13
Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do parecerista.	15
Quadro 19. Componentes da discussão e das conclusões.	19
Quadro 20. Componentes dos elementos pós-texto.....	22
Quadro 21. Parâmetros da avaliação econômica.	23
Quadro 22. Principais resultados apresentados pelo proponente.....	29
Quadro 23. Razão de custo-efetividade incremental (rcei) da avaliação econômica elaborada pelo proponente.	31
Quadro 24. Componentes da discussão e conclusões.	31
Quadro 25. Elementos pós-texto da avaliação econômica.	33
Quadro 26. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).	35
Quadro 27. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).	40
Quadro 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente.	40
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo parecerista.	41
Quadro 30. Resumo dos resultados da AIO.	43
Quadro 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).	44
Quadro 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).	46
Quadro 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).	47
Quadro 34. Componentes da discussão e das conclusões.	48
Quadro 35. Elementos pós-texto da AIO.	49

Quadro 36. Avaliação de agências nacional e internacionais de ATS. 50

Quadro 37. Diretriz brasileira, posicionamento de sociedades médicas e comitês internacionais. 52

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do rol da ANS. 0

Anexo 2. Checklist de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do rol da ANS. 6

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo parecerista (anexo externo). 12

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo). 12

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário da TOMOSSÍNTESE DIGITAL MAMÁRIA 3D COMBINADA À MAMOGRAFIA 2D SINTETIZADA, para RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES ASSINTOMÁTICAS DE 40 A 69 ANOS COM MAMAS PARCIALMENTE GORDUROSAS E MAMAS DENSAS HETEROGÊNEAS, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

QUADRO 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.1.000121	96	Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem

2. RESUMO EXECUTIVO

QUADRO 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Tomossíntese digital mamária 3D (TDM) combinada à mamografia 2D sintetizada (s2D).	
INDICAÇÃO	
Rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas de 40 a 69 anos com mamas parcialmente gordurosas (padrão B de densidade mamária) e mamas densas heterogêneas (padrão C de densidade mamária).	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo. Entretanto, pode apresentar bom prognóstico, principalmente quando identificado em estágios iniciais e tratado precocemente. Segundo as atuais Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, o rastreamento deve ser ofertado às mulheres com idade entre 50 e 69 anos, bianualmente. No Sistema de Saúde Suplementar, a mamografia é disponibilizada para mulheres na faixa etária entre 40 e 69 anos, de acordo com a Diretriz de Utilização (DUT) nº 52. A mamografia digital (MD) tem sido o procedimento recomendado para o rastreio e, portanto, o mais difundido. A tomossíntese mamária digital (TDM) é uma técnica mamográfica modificada, cujas imagens do tecido mamário são obtidas em arco, em vários ângulos diferentes, por meio de múltiplas projeções, que são reconstruídas digitalmente para criar imagens tridimensionais. Dessa forma, é possível reduzir a sobreposição de imagens do tecido mamário, melhorando a definição das lesões e facilitando a leitura pelos radiologistas. A TDM tem sido utilizada em adição à MD, e as evidências disponíveis demonstram melhoria dos resultados de detecção de câncer e redução das taxas de reconvocação. No entanto, pode haver aumento da dose de radiação total. Neste contexto, foi desenvolvida uma nova tecnologia, a mamografia sintetizada (s2D), que cria imagens semelhantes àquelas geradas pela MD a partir dos resultados da própria TDM. As imagens s2D simulam as imagens 2D convencionais e são projetadas para interpretação com TDM como complemento. Dessa forma, se obtém os benefícios da incorporação das imagens 2D aos resultados da tomossíntese 3D, sem a necessidade de exposição à radiação “dupla” proveniente de uma MD.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
População (P): Mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea, referidas ao rastreamento do câncer de mama.	População (P): Mulheres assintomáticas de 40 a 69 anos com mamas parcialmente gordurosas e mamas densas heterogêneas (padrão B e C, respectivamente, de densidade mamária), referidas ao rastreamento do câncer de mama.
Teste índice (I): Tomossíntese digital 3D (TDM) com mamografia 2D digital sintetizada (s2D).	Teste índice (I): Tomossíntese digital mamária (TDM) 3D com mamografia 2D digital sintetizada (s2D).

Padrão de referência (R): Mamografia digital 2D (MD).	Padrão de referência: Mamografia digital 2D (MD)
Desfechos (O): Validade analítica: precisão, acurácia, sensibilidade, especificidade, segurança. Utilidade clínica: taxa de detecção do câncer (TDC), taxa de reconvocação, taxa de biópsia, taxa de câncer de intervalo (TCI), mortalidade.	Desfechos de eficácia: acurácia, sensibilidade, especificidade. Desfecho de segurança: exposição à radiação. Desfechos clínicos: taxa de detecção do câncer, taxa de detecção do câncer invasivo, taxa de reconvocação, taxa de biópsia, taxa de câncer de intervalo, mortalidade.
Tipos de estudos (S): Revisões sistemáticas (RS) com e sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.	Tipos de estudos (S): Revisões sistemáticas (RS) com e sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos.
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>A meta-análise dos estudos incluídos demonstrou resultados significativamente superiores para a TDM+s2D quando comparada à MD sozinha, representando cerca de 35% de melhora na detecção do câncer e 48% na detecção do câncer invasivo. A TDM+s2D também demonstrou superioridade em relação a taxa de reconvocação, com uma redução de aproximadamente de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98). Os desfechos de detecção do câncer de intervalo, taxa de realização de biópsia e da dose glandular média não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas tecnologias.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000121_PTC – Revisão Sistemática – página 11].</p>	<p>Foram apresentados resultados dos desfechos clínicos e de segurança, considerando a população em geral, independente do padrão de densidade mamária.</p> <p>Os resultados da RS desenvolvida pelo PROPONENTE mostraram que, para a população geral do estudo, em comparação com a MD, a TDM+s2D:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pode aumentar a taxa de detecção de câncer (RR 1,35; IC95% 1,20 a 1,52; I² 57,76%; p<0,001; baixa certeza da evidência); - Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de detecção de câncer invasivo (RR 1,48; IC95% 1,31 a 1,68; I² 42,67%; p<0,001; muito baixa certeza da evidência); - Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de reconvocação (RR 0,81; IC95% 0,67 a 0,98; I² 97,56%; p=0,028; muito baixa certeza da evidência); - Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de biopsias realizadas (RR 0,89; IC95% 0,72 a 1,11; I² 88,41%; p=0,303; muito baixa certeza da evidência).

	<p>Para os desfechos taxa de câncer de intervalo e dose glandular média de radiação, o PROPONENTE não realizou metanálise. Foram apresentados os resultados dos estudos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de câncer de intervalo (RR 0,81; IC95% 0,55 a 1,19, segundo Bernardi et al. [2020] [20] e RR 1,29; IC95% 0,94 a 1,77), segundo Hovda et al. [2020] [21]). - Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na dose glandular média de radiação. <p>Segundo Heindel et al. (2022) (22), a mediana da dose glandular média foi de 1,86 mGy (IIR 1,48–2,45) para o grupo de TDM+s2D e 1,36 mGy (IIQ 1,02–1,85) para o grupo de MD. Para ambos os grupos, o nível de referência de diagnóstico nacional de 2,0 mGy não foi ultrapassado.</p> <p>Contudo, de acordo com as publicações do Verona Screening Trial (Caumo et al. 2018) (23,24), a dose glandular média para uma única visualização TDM foi de 2,09 mGy (DP 0,55; variação de 1,13 a 3,65 mGy). No grupo de comparação, as mulheres realizaram MD com o mesmo sistema, a dose glandular média para visualização única foi de 1,48 mGy (DP 0,58; variação de 0,52 a 3,13 mGy).</p> <p>Para a população alvo da proposta, considerando os padrões B e C de densidade mamária, foram reportados os resultados provenientes de um ERC (To-Be Trial) para os desfechos taxa de detecção de câncer, taxa de reconvocação e taxa de biópsias realizadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - A taxa de detecção de câncer de mama não diferiu entre TDM+s2D e MD (padrão B: 0,77% [IIC 95% 0,55% a 0,99%] versus 0,62% [IC95% 0,43% a 0,82%], $p=0,31$; e padrão C: 0,73% [IC95% 0,43% a 1,03%] versus 0,68% [IC95% 0,42% a 0,95%], $p=0,82$). - A taxa de reconvocação foi um pouco menor com o uso da TDM+ s2D em comparação a MD para mulheres com densidade mamária padrão B (3,2% [IC95% 2,8% a 3,7%] versus 4,3% [IC95% 3,8% a 4,8%], $p=0,002$). Contudo, para o padrão C, não houve diferença para a taxa de
--	--

	<p>reconvocação entre mulheres avaliadas pela TDM+2sD e MD (4,1% [IC95% 3,4% a 4,8%] versus 4,0% [IC95% 3,4% a 4,7%], p= 0,88).</p> <p>- Não houve diferença sobre o efeito da TDM+s2D em comparação a MD na taxa de biópsias para o padrão B (1.7% [IC95% 1.3% a 2.0%] versus 2.1% [IC95% 1.7% a 2.4%], p= 0,10) e para o padrão C (2.5% [IC95% 1.9% a 3.0%] versus 1.9% [IC95% 1.4% a 2.3%], p= 0,10).</p> <p>O PROPONENTE não apresentou resultados para os desfechos de acurácia, sensibilidade e especificidade, que estavam previstos no acrônimo PIROS.</p> <p>Os PARECERISTAS realizaram uma nova avaliação da certeza do conjunto final das evidências (GRADE) apresentados na proposta submetida e discordaram da classificação apresentada pelo PROPONENTE.</p>
--	--

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Os autores apresentaram a análise de custo-efetividade utilizando um modelo híbrido (Árvore de Decisão e Markov) considerando os anos de vida ganhos das pacientes diagnosticadas com câncer de mama como desfecho de interesse. A análise foi baseada na comparação da TDM com MD.

O cálculo do custo incremental foi de R\$ - 2.513,21 para o cenário mais adequado (CBHPM), e a diferença de efetividade resultou em 0,0102 anos de vida ganhos, sendo a TDM dominante quando comparada à MD.

A análise de efetividade indica ganho discreto de sobrevida, porém com economia de custos expressiva.

As principais limitações associadas à análise apresentada se referem à incerteza nos parâmetros clínicos que foram derivados, a maior parte deles, de apenas um ensaio clínico randomizado.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar e com horizonte temporal de 5 anos.</p> <p>A estimativa epidemiológica da população teve média anual de 2.721.351 mulheres elegíveis.</p>	<p>A AIO foi recalculada, utilizando-se a planilha padrão da ANS.</p> <p>A população utilizada no horizonte de 5 anos teve média anual de 2.582.852 participantes.</p> <p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ R\$ 1.693.330.089 (média</p>

<p>O impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ 661.129.081 com média anual no período de R\$ 132.225.81 para o cenário 1; e de R\$ 456.407.155* com média anual de R\$ 91.281.431* para o cenário 2.</p> <p>(*) Estes valores foram calculados pelos pareceristas já que o valor do impacto incremental em cinco anos apresentado pelo proponente não corresponde à diferença do impacto total dos cenários analisados.</p>	<p>anual de R\$ 338.666.018), considerando uma taxa de difusão de 5-25%.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
Proponente	Parecerista
<p>O PROPONENTE apresentou diretrizes clínicas e recomendações de associações, comissões e sociedades médicas europeias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>European Commission Initiatives on Breast Cancer</i>: sugere o uso de tomossíntese digital mamária (TDM) associado a mamografia digital (MD) no contexto de um programa de rastreamento organizado de cancer de mama, para mulheres assintomáticas, com idade entre 50 e 69 anos, com médio risco de câncer de mama. - <i>Canadian Association of Radiologists/Canadian Society of Breast Imaging</i>: recomenda a utilização da TDM no rastreamento do câncer de mama e recomenda a troca ou atualização das unidades de MD para uma unidade TDM, quando for a hora de substituir as unidades de mamografia em fim de vida útil. - <i>Italian College of Breast Radiologist, Italian Society of Medical Radiology e Italian Group for Mammography Screening</i>: recomendação para o uso de TDM. <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000121_PTC – Revisão Sistemática – páginas 21 e 22].</p>	<p>O PROPONENTE não apresentou estudos ou relatórios elaborados por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec: até o momento, não houve solicitação de avaliação para incorporação da tecnologia. - Não foram encontradas avaliações ou relatórios para a tecnologia nas agências <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – NICE e <i>Scottish Medicines Consortium</i> – SMC. - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – CADTH: não recomenda o uso da TDM, pois não houve evidência sobre o efeito da TDM nos desfechos clínicos do câncer de mama, como mortalidade ou sobrediagnóstico. Como tal, o benefício clínico da utilização de TDM sozinha ou em combinação a MD não é claro. - <i>Medical Services Advisory Committee</i> – MSAC: foi solicitado em conjunto com o requerente (<i>The Royal Australian & New Zealand College of Radiologists</i>) que o requerimento 1567 – Tomossíntese mamária digital (TDM ou mamografia 3D) fosse colocado em espera. <p>O MSAC encaminhou esta inscrição para o Fundo Futuro de Pesquisa Médica (MRFF) para uma oportunidade de concessão de pesquisa para um Sistema de Saúde Direcionado e uma Organização Comunitária. O MRFF oferece uma oportunidade para apoiar a pesquisa que aborda questões que se concentram na eficácia comparativa dos serviços de saúde e áreas da</p>

	<p>prática do sistema de saúde com evidências baixas ou insubstanciais.</p> <p>O MSAC revisará a pesquisa quando ela estiver disponível.</p> <p>Os PARECERISTAS incluíram neste relatório as recomendações da Diretriz brasileira (Instituto Nacional de Câncer - INCA) e o posicionamento de sociedades médicas e comitês internacionais quanto à incorporação da tecnologia (Quadro 34).</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O PROPONENTE concluiu que a TDM quando associada às imagens bidimensionais construídas a partir dos próprios dados gerados apresenta melhoria na performance do rastreamento do câncer, demonstrado através da redução das reconvocações desnecessárias e aumento da detecção dos cânceres. Além disso, utilizar a TDM+s2D incorpora os benefícios das imagens bidimensionais sem a necessidade de realizar a mamografia de forma adicional, e consequentemente, sem aumentar a incidência de radiação nas pacientes ao realizar apenas um procedimento.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000121_PTC – Revisão Sistemática – páginas 45].</p>	<p>O PROPONENTE não apresentou resultados específicos para a população alvo da proposta de submissão. A maioria dos estudos utilizados (17/18) para a realização da RS incluíram populações de mulheres com idades maiores do que a proposta no relatório de submissão e não apresentaram resultados considerando os padrões de densidade mamária.</p> <p>Dos estudos incluídos, somente quatro apresentaram resultados estratificados pela densidade mamária. Entretanto, apenas o estudo de Moshina et al, 2020 (32), que reporta os resultados do ECR To-Be Trial, apresentou resultados estratificados para cada um dos quatro padrões de densidade, ao contrário dos demais, que apresentaram resultados para os padrões agrupados (não densa: A e B; e densa: C e D).</p> <p>As evidências atualmente disponíveis sobre a segurança e a utilidade clínica da TDM+s2D para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas, independente do padrão de densidade mamária, são baseadas em uma revisão sistemática composta por ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com heterogeneidade de moderada a alta entre eles. A metanálise desses estudos mostram que a TDM+s2D pode aumentar a taxa de detecção de câncer. No entanto, há incertezas acerca de seu efeito sobre a taxa de detecção de câncer invasivo, taxa de reconvocação, taxa de biopsias</p>

	<p>realizadas, taxa de câncer de intervalo e dose glandular média de radiação.</p> <p>As evidências disponíveis para a população alvo da proposta são oriundas de um ECR (To-Be Trial). Os resultados do referido estudo mostraram que o uso da TDM+s2D versus MD resultou em menor taxa de reconvocação somente para mulheres com padrões de densidade mamária A e B, tendo esse último grupo taxa de 3,2% [200 de 6216; IC 95% 2,8% a 3,7%] versus 4,3% (267 de 6280; IC 95% 3,8% a 4,8%; $p = 0,002$. Para os padrões C e D não foram detectadas diferenças para taxa de reconvocação entre TDM+s2D e MD, tendo o padrão C taxas de 4,1% (129 de 3152; IC 95% 3,4% a 4,8%) versus 4,0% (147 de 3655; IC 95% 3,4% a 4,7%; $p = 0,88$).</p> <p>Já a taxa de detecção de câncer de mama não diferiu com o uso da TDM+s2D versus MD (0,77% versus 0,62%; $p = 0,31$ para o padrão B e 0,73% versus 0,68%; $p = 0,82$ para o padrão C).</p> <p>Do mesmo modo, a taxa de biópsias também não diferiu com o uso da TDM+s2D versus MD (1.7% versus 2.1%, $p = 0,10$, para o padrão B; e 2.5% versus 1.9%, $p = 0,10$, para o padrão C).</p>
--	--

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer da mama é o tipo mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, e representa um grande problema em saúde pública em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Atualmente, figura entre as principais causas de morte prematura na maioria dos países, sendo a segunda localização de câncer mais incidente em todo o mundo. Segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados 66.280 novos casos de câncer de mama para o triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres (1).

Apesar do grande impacto na saúde e qualidade de vida das pacientes, o câncer de mama é considerado um tumor de bom prognóstico, especialmente quando identificado em estágios iniciais e tratado precocemente. Dados nacionais sobre a sobrevida média em cinco anos após o diagnóstico, apontam para uma estimativa de aproximadamente 80% (2). Assim, programas de rastreamento precoce de câncer de mama são adotados em todo o mundo e têm sido amplamente realizados utilizando a mamografia digital (MD).

No Brasil, o controle do câncer de mama é uma das agendas prioritárias da Política Nacional de Saúde e prevê ações de diagnóstico precoce e rastreamento (3). De acordo com as atuais Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil, de 2019, o rastreamento mamográfico deve ser ofertado às mulheres com idade de 50 a 69 anos, bienalmente, já que foi observado um balanço favorável entre riscos e benefícios do rastreamento para esta faixa etária (4). Além disso, outras condutas envolvem a educação sobre sinais e sintomas suspeitos e orientações para encaminhamento para serviço especializado de diagnóstico. Já para o Sistema Suplementar de Saúde, a Agência Nacional de Saúde (ANS) concede a cobertura obrigatória da mamografia para mulheres na faixa etária entre 40 e 69 anos, de acordo com a Diretriz de Utilização (DUT) nº 52.

Em 1993, o *American College of Radiology* (ACR) desenvolveu o *Breast Image Reporting and Data System* (BI-RADS®), um sistema de classificação que padroniza os relatórios mamográficos, minimizando riscos de má interpretação dos laudos, facilitando a avaliação comparativa e definindo condutas a partir do laudo mamográfico (4). De acordo com o Colégio Brasileiro de Radiologia, os resultados da classificação BI-RADS® são:

- Categoria 0 – Incompleta ou não conclusiva: necessidade de avaliação adicional (outras incidências mamográficas, manobras e ultrassonografia); recomenda-se realizar a ação necessária e classificar conforme categorias anteriores;
- Categoria 1 – Negativo: sem achados mamográficos; segue a rotina do rastreamento;
- Categoria 2 – Benigno: achados benignos; segue a rotina do rastreamento;
- Categoria 3 – Provavelmente benigno: achados provavelmente benignos; recomenda-se o controle radiológico por três anos (semestral no primeiro ano e anual nos segundo e terceiro anos), e uma vez confirmada a estabilidade da lesão, volta à rotina. Eventualmente realiza-se a biópsia;

- Categoria 4 – Suspeito (baixa, média e alta suspeição): achados suspeitos de malignidade; recomenda-se biópsia e histopatológico;
- Categoria 5 – Altamente suspeito: achados altamente suspeitos de malignidade; recomenda-se biópsia e histopatológico;
- Categoria 6 – Diagnóstico de câncer comprovado histologicamente; deve-se seguir o tratamento conforme o caso.

O resultado Categoria 0 BI-RADS® na mamografia de rastreamento significa que o exame detectou uma alteração que precisa ser estudada para definir o grau de suspeita, representando a necessidade de uma “avaliação adicional”, com reconvocação da paciente. Na reconvocação pode ser feito exames adicionais com a própria mamografia, utilizando incidências complementares e manobras, ou através de outros exames, como a ultrassonografia (4).

De maneira geral, a maior parte das taxas de reconvocação referem-se aos resultados da categoria 0 BI-RADS®, mas cerca de 1% pode ser referente às categorias 4 e 5. Uma grande proporção de resultados Categoria 0 BI-RADS® podem indicar problemas relacionados à interpretação dos resultados e/ou problemas técnicos no processo de obtenção das imagens. Altas taxas de Categoria 0 BI-RADS® também podem indicar dano potencial à paciente, pela radiação ionizante utilizada em complemento mamográfico desnecessário. Neste sentido, problemas de qualidade das mamografias de rastreamento podem diminuir a efetividade do rastreamento (4).

As mamas são compostas por tecido fibroglandular e tecido adiposo, a composição e distribuição destes tecidos na mama podem levar a diferentes apresentações nas imagens geradas. Na mamografia, modalidade de imagem tradicional que definiu o conceito de densidade tecidual, a densidade mamária é quantificada como densidade percentual (DP), o percentual da área da mamografia ocupada por tecido “denso” não gorduroso em relação ao tecido gorduroso “não denso”. Os níveis de densidade mamária também são descritos usando o sistema BI-RADS® (5). Os níveis de densidade são frequentemente registrados no relatório de mamografia, e são classificados da seguinte forma:

A) Padrão A: mama predominantemente gordurosa; tem a maior parte da sua composição de gordura (>75%);

B) Padrão B: mama parcialmente gordurosa; tem boa parte da sua composição de gordura (25% – 50%);

C) Padrão C: mama densa heterogênea; tem a maior parte da sua composição de tecido fibroglandular (51% – 75%);

D) Padrão D: mama extremamente densa; tem a maior parte da sua composição de tecido fibroglandular (>75%).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, páginas 13 a 17].

3.2. Diagnóstico

A partir da suspeita do câncer, o procedimento padrão para confirmação diagnóstica é a análise histopatológica da lesão suspeita. A retirada por punção de material para investigação histopatológica pode ser realizada por punção aspirativa por agulha fina, punção por agulha grossa e mamotomia. Segundo dados do INCA (2009), para cada mil mamografias de rastreamento realizadas na faixa etária de 50 a 69 anos são necessárias 15 punções por agulha grossa e sete biópsias (2, 6).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, página 21].

3.3. Tratamento recomendado

O tratamento do câncer de mama é orientado a partir da determinação do estadiamento do tumor, idade, quadro clínico, laudo histopatológico, fatores de risco e classificação de risco. As principais opções terapêuticas são: remoção cirúrgica do tumor primário, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico, como quimioterapia e hormonioterapia (2).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, página 21].

4. TECNOLOGIAS

4.1. Tecnologia proposta para o rastreamento

A tomossíntese mamária digital (TDM), também conhecida como mamografia tridimensional (3D), é uma técnica mamográfica modificada que cria uma reconstrução volumétrica do tecido mamário a partir de uma série de exposições de raios X de baixa dose, que são adquiridas em arco, em vários ângulos diferentes. Na TDM, as imagens do tecido mamário são adquiridas através de múltiplas projeções, que são reconstruídas digitalmente para criar imagens tridimensionais. Dessa forma, é possível reduzir a sobreposição de imagens do tecido mamário, melhorando a definição das lesões e facilitando a leitura pelos radiologistas (7, 8).

A TDM apresenta o potencial de melhorar a precisão do diagnóstico e a confiança do radiologista intérprete ao identificar lesões benignas e malignas. Como dito anteriormente, a principal limitação da MD está relacionada às altas taxas de reconvocações e biópsias desnecessárias. Entretanto, quando utilizada a avaliação pela TDM, as “pseudolesões” podem ser mais bem visualizadas, reduzindo significativamente o número de mulheres reconvocadas para novas avaliações. No contexto do rastreamento, diversos estudos demonstraram que a adição da TDM à mamografia convencional ou digital aumentou a sensibilidade e especificidade quando comparado à mamografia sozinha, trazendo benefícios tanto no aumento da detecção de câncer invasivo quando na redução das reconvocações (9, 10 e 11).

A TDM tem sido utilizada em adição à MD, e as evidências disponíveis demonstram melhoria dos resultados de detecção de câncer e redução das taxas de reconvocação, no entanto, há um aumento da dose de radiação total. Neste contexto, foi desenvolvida uma nova tecnologia, a mamografia sintetizada (s2D), que cria imagens semelhantes às aquelas geradas pela MD a partir dos resultados da própria TDM. As imagens s2D simulam as imagens 2D convencionais e são projetadas para interpretação com TDM como complemento. Dessa forma, tem-se os benefícios da incorporação das imagens 2D aos resultados da tomossíntese 3D, sem a necessidade de exposição à radiação ‘dupla’ proveniente de uma MD (12).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, páginas 18 a 20].

4.2. Tecnologias comparadoras para o rastreamento

A técnica de imagem mais utilizada para rastreamento do câncer de mama é a mamografia bidimensional (2D), seja ela convencional ou digital. Estudos estimaram que a utilização da mamografia reduz da mortalidade a longo prazo em cerca de 30%. Entretanto, a MD apresenta diversas limitações, dentre elas a alta taxa de cânceres não detectados (cerca de 20 a 30%) e a dificuldade na leitura das imagens, o que leva a uma alta taxa de reconvocação das pacientes. Esta limitação está intrinsecamente relacionada à característica 2D da técnica, já que a sobreposição das estruturas normais da mama pode criar pseudolesões, resultando em resultados falso-positivos (8).

Estudos estimam que durante 10 anos de rastreamento mamográfico, cerca de 50% das mulheres serão reconvocadas e 7 a 9% receberão uma recomendação para biopsia, por falsos-positivos. Além de gerarem aumento dos custos e desperdício de recursos, as reconvocações desnecessárias podem gerar efeitos adversos nas pacientes, como aumento da ansiedade, aumento da exposição à radiação, e biopsias desnecessárias (8).

Outro aspecto limitante da MD, que afeta sua precisão diagnóstica, é o padrão de densidade das mamas. As mamas são compostas por tecido fibroglandular e tecido adiposo, e a composição e distribuição destes tecidos na mama podem levar a diferentes apresentações nas imagens geradas. Estudos apontam que a sensibilidade da MD pode variar de 98% em mamas predominantemente adiposas (baixa densidade) para apenas 40% em mamas densas. Esta sensibilidade reduzida da mamografia em mamas densas ocorre pois, por ser uma imagem bidimensional, a sobreposição de tecido fibroglandular pode ocultar massas ou outros achados de malignidade (8).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, páginas 20 a 21].

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual para rastreamento do câncer de mama utilizando mamografia digital (MD) e o fluxograma com a inclusão da tomossíntese digital mamária (TDM) associada à mamografia sintetizada (s2D).

FIGURA 1. Fluxograma do rastreamento do câncer de mama no sistema de saúde suplementar para mulheres de 40 a 69 anos, assintomáticas, sem padrão mamário definido.

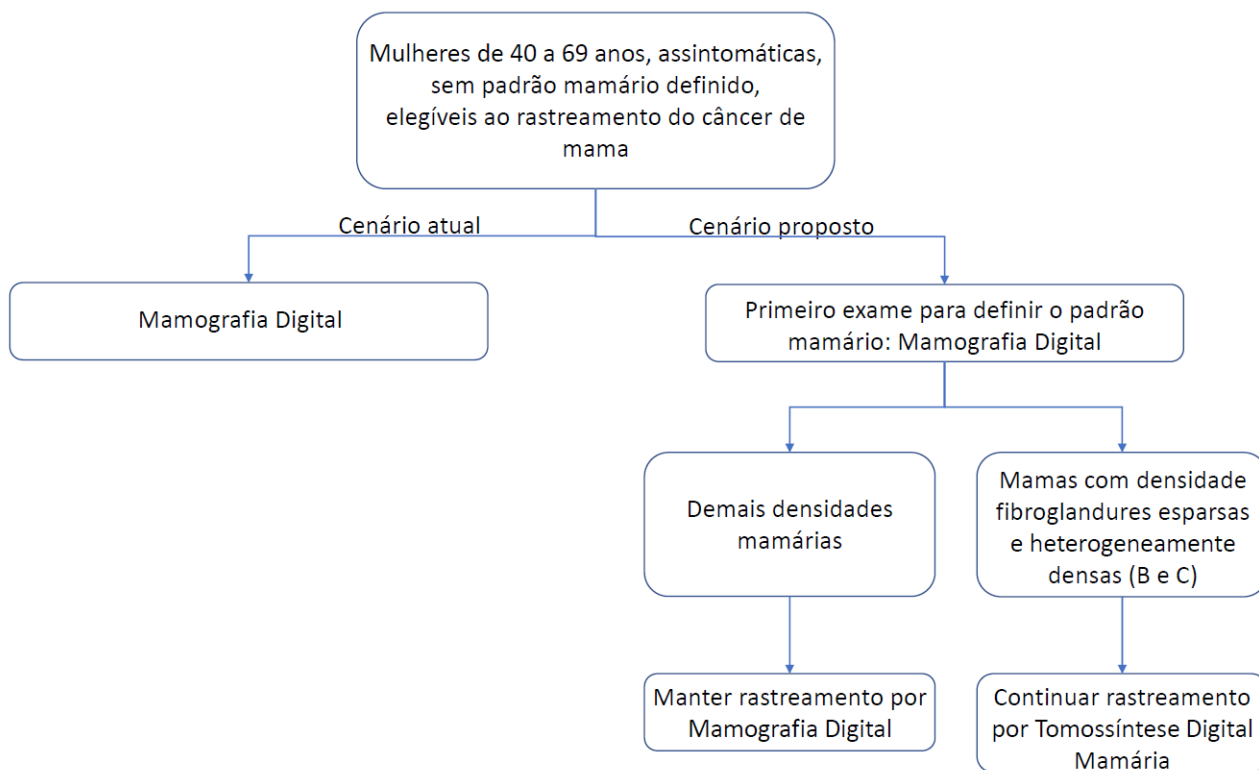
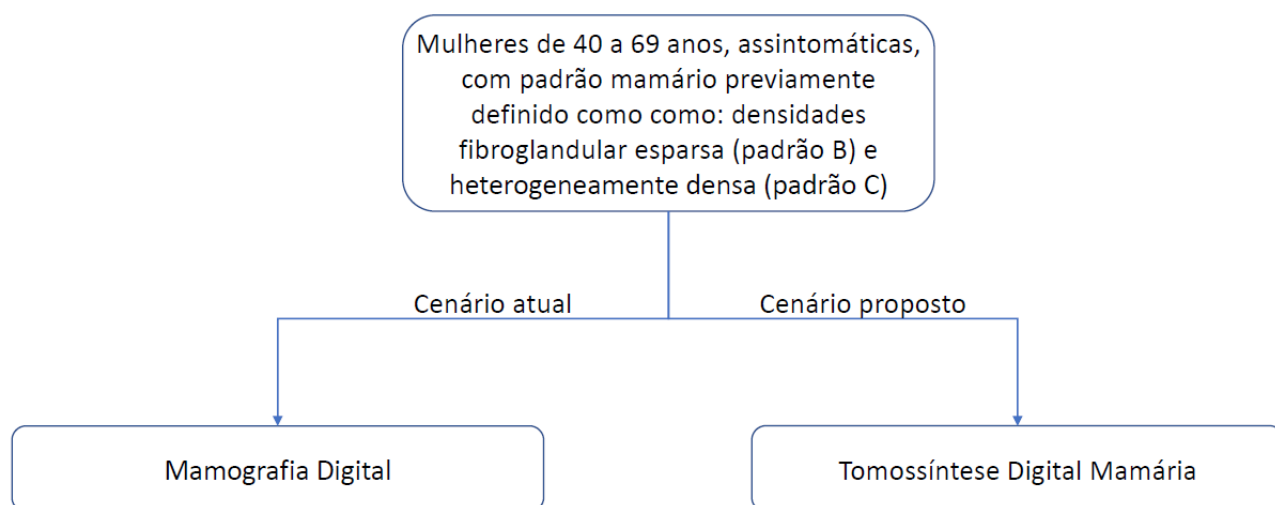


FIGURA 2. Fluxograma do rastreamento do câncer de mama no sistema de saúde suplementar para mulheres de 40 a 69 anos, assintomáticas, com padrão mamário previamente definido como densidade fibroglandular esparsa (padrão B) e heterogeneamente densa (padrão C).



[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_Fluxogramas da linha de cuidado – manejo clínico da doença – condição de saúde, páginas 1 e 2].

4.3. Ficha técnica

QUADRO 3. Ficha técnica da tecnologia.

	Item	Descrição
1	Tipo	PRODUTO PARA A SAÚDE
2	Produto	Sistema de Tomossíntese por Mamografia 3D
3	Modelo do produto médico	MAMMOMAT Revelation
4	Fabricante	Siemens Healthcare Diagnósticos LTDA
5	Detentor do registro	O equipamento registrado na Anvisa está em nome de outra empresa e com registro cancelado.
6	Tecnologia do detector	Selênio Amorfo (aSe)
7	Tamanho do detector	24 cm x 30 cm
8	Material do Anodo	Tungstênio

9	Combinação de Anodo e Filtro	W/Rh, W/Ti
10	Faixa de rotação	+180° à -180°, motorizada, rotação isocêntrica com ângulos de rotação pré-selecionáveis
11	Faixa de rotação no modo tomossíntese	-25° à +25° com 25 projeções
12	Peso da unidade de biópsia	< 5 kg
13	Opções de disparo de raios-X	Mesa de comando, botão manual e pedal

Comentários gerais sobre a ficha técnica

Não foi encontrado registro na Anvisa para o produto, o modelo e o fabricante submetidos à apreciação. Foi encontrado o registro 80071260373, realizado pela GE HEALTHCARE DO BRASIL COMÉRCIO E SERVIÇOS PARA EQUIPAMENTOS MÉDICO-HOSPITALARES LTDA (CNPJ: 00.029.372/0001-40. Autorização: 8.00.712-6), que foi cancelado em 26/03/2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/g/?nomeProduto=tomossintese>

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351223955201643/?nomeProduto=tomossintese>

Todas as informações sobre o produto foram extraídas do documento 20231000121_Instrução.pdf apresentado pelo PROPONENTE.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

☒ (X) Revisão sistemática.

☐ () Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
<p>O PROPONENTE em alguns momentos se refere ao documento como Parecer Técnico Científico (PTC) e em outros como Revisão Sistemática (RS). A descrição dos critérios de elegibilidade é compatível com a metodologia de um PTC. Contudo, a síntese de evidências é apresentada como uma RS.</p> <p>O PROPONENTE decidiu considerar no relatório a inclusão de diferentes desenhos de estudos (RS com e sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos), segundo o acrônimo PIROS. Contudo, ao recuperar RS nas buscas bibliográficas optou por excluí-las e utilizou os estudos primários, justificando que esses mesmos estudos primários iriam compor a RS e seriam descritos.</p> <p>Os PARECERISTAS avaliaram os estudos apresentados e a maioria incluiu mulheres a partir dos 50 anos e sem distinção dos quatro padrões de densidade mamária, ou seja, características diferentes da população alvo da pergunta PIROS.</p>

5.1 Pergunta estruturada

Qual a validade analítica, a segurança e a utilidade clínica da tomossíntese digital mamária (TDM) associada à mamografia 2D sintetizada (s2D), no rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas, com idade entre 40 e 69 anos, que apresentam mamas parcialmente gordurosas (padrão B de densidade mamária) e mamas com densidade heterogênea (padrão C de densidade mamária), em comparação à mamografia digital convencional?

QUADRO 4. Pergunta estruturada (PIROS) (versão do proponente e do parecerista).

Componente	Proponente	Parecerista
População	Mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea, referidas ao rastreamento do câncer de mama.	Mulheres assintomáticas de 40 a 69 anos com mamas parcialmente gordurosas e mamas densas heterogêneas, (padrões B e C, respectivamente, de densidade mamária), referidas ao rastreamento do câncer de mama.
Teste índice	Tomossíntese digital 3D com mamografia 2D digital sintetizada.	Tomossíntese digital 3D com mamografia 2D digital sintetizada.
Padrão de referência	Mamografia digital 2D.	Mamografia digital 2D.
Desfechos (outcomes)	Validade analítica: precisão, acurácia, sensibilidade, especificidade, segurança. Utilidade clínica: taxa de detecção do câncer (TDC), taxa de reconvocação, taxa de biópsia, taxa de câncer de intervalo (TCI), mortalidade.	Desfechos de eficácia: acurácia, sensibilidade, especificidade. Desfecho de segurança: exposição à radiação. Desfechos clínicos: taxa de detecção do câncer, taxa de detecção do câncer invasivo, taxa de reconvocação, taxa de biópsia, taxa de câncer de intervalo, mortalidade.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.	Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais comparativos.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PIROS

Os PARECERISTAS sugerem que a população de mulheres seja especificada como assintomática e pertencente aos padrões B e C de densidade mamária na pergunta PIROS, uma vez que este é um dos critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos.

O PROPONENTE incluiu na pergunta PIROS revisões sistemáticas com e sem metanálise, mas ao recuperar este tipo de publicação nas buscas bibliográficas optou por excluí-los e preferiu utilizar os estudos primários, justificando que esses mesmos estudos primários compuseram as RS e seriam descritos.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PIROS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 4.

QUADRO 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PIROS)	<p>P: Mulheres assintomáticas em contexto de rastreamento de câncer de mama</p> <p>I: Tomossíntese digital 3D associada com mamografia 2D digital sintetizada</p> <p>R: Mamografia digital 2D</p> <p>O: Acurácia diagnóstica ou utilidade clínica</p> <p>S: Estudos publicados na íntegra do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos</p>	<p>P: Mulheres assintomáticas de 40 a 69 anos com mamas parcialmente gordurosas e mamas densas heterogêneas, (padrões B e C, respectivamente, de densidade mamária), referidas ao rastreamento do câncer de mama.</p> <p>I: Tomossíntese digital 3D associada com mamografia 2D digital sintetizada</p> <p>R: Mamografia digital 2D</p> <p>O: Acurácia diagnóstica, segurança ou utilidade clínica.</p> <p>S: Estudos publicados na íntegra do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-</p>

	observacionais comparativos, prospectivos ou retrospectivos.	análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos, prospectivos ou retrospectivos.
Exclusão (PIROS)	<p>Pacientes em contexto de diagnóstico, reconvocadas por lesão na mama ou pacientes de alto risco previamente identificado</p> <p>Estudos não disponibilizados na íntegra, resumos ou pôsteres de congresso, e outros tipos de publicações, como comentários, cartas ao editor, editoriais, relatórios técnicos e protocolos de estudos.</p>	<p>Pacientes em contexto de diagnóstico, reconvocadas por lesão na mama ou pacientes de alto risco previamente identificado.</p> <p>Estudos não disponibilizados na íntegra, como: resumos ou pôsteres de congresso, e outros tipos de publicações, como comentários, cartas ao editor, editoriais, relatórios técnicos e protocolos de estudos, que não apresentam dados necessários para a extração de informação, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.</p>
Outros critérios	Exclusão de estudos publicados em caracteres não-romanos.	Exclusão de estudos publicados em caracteres não romanos.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
O PROPONENTE não informou se houve aplicação de restrição de anos de publicação.

5.3. Busca por evidências

QUADRO 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	

<p>(via PubMed)</p>	<p>#1 "tomosynthesis"[Title/Abstract] OR "DBT"[Title/Abstract] OR ("mammo*" [Title/Abstract] AND ("3D"[Title/Abstract] OR "three- dimensional"[Title/Abstract] OR "three dimensional"[Title/Abstract])) AND ("s2D"[Title/Abstract] OR "synthetic*" [Title/Abstract] OR "synthesised"[Title/Abstract] OR "reconstruct*" [Title/Abstract] OR "acquired"[Title/Abstract])</p> <p>#2 ("Mammography"[MeSH Terms] OR "Mammography"[Title/Abstract] OR ("mammo*" [Title/Abstract] AND ("2D"[Title/Abstract] OR "two dimensional*" [Title/Abstract] OR "two dimensional*" [Title/Abstract] OR "digital"[Title/Abstract]))</p> <p>#3 ("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast*" [Title/Abstract] OR "mamma*" [Title/Abstract]) AND ("cancer*" [Title/Abstract] OR "carcinom*" [Title/Abstract] OR "tumor*" [Title/Abstract] OR "tumour*" [Title/Abstract] OR "neoplasm*" [Title/Abstract] OR "malignanc*" [Title/Abstract]))</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	<p>396 (09/06/2022)</p>
	<p>Parecerista</p> <p>#1 "tomosynthesis"[Title/Abstract] OR "DBT"[Title/Abstract] OR ("mammo*" [Title/Abstract] AND ("3D"[Title/Abstract] OR "three- dimensional"[Title/Abstract] OR "three dimensional"[Title/Abstract])) AND ("s2D"[Title/Abstract] OR "synthetic*" [Title/Abstract] OR "synthesised"[Title/Abstract] OR "reconstruct*" [Title/Abstract] OR "acquired"[Title/Abstract])</p> <p>#2 ("Mammography"[MeSH Terms] OR "Mammography"[Title/Abstract] OR ("mammo*" [Title/Abstract] AND ("2D"[Title/Abstract] OR "two dimensional*" [Title/Abstract] OR "two</p>	<p>Atualização da busca (09/06/2022 a 18/04/2023) = 21 resultados novos</p>

	<p>dimensional*[Title/Abstract] OR "digital"[Title/Abstract]))</p> <p>#3 ("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("breast*[Title/Abstract] OR "mamma*[Title/Abstract]) AND ("cancer*[Title/Abstract] OR "carcinom*[Title/Abstract] OR "tumor*[Title/Abstract] OR "tumour*[Title/Abstract] OR "neoplasm*[Title/Abstract] OR "malignanc*[Title/Abstract]))))</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	
Embase	Proponente	
	<p>#1 'tomosynthesis'/exp OR 'tomosynthesis' OR 'tomosynthesis system' OR 'digital breast tomosynthesis' OR '3d mammography' AND 'synthetic mammography' OR 'synthesized mammography' OR 'synthesised'</p> <p>#3 'mammography'/exp OR 'mammography' OR 'digital mammography' OR 'mammography system'</p> <p>#4 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'breast carcinoma'</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #3</p>	<p>70 (09/06/2022)</p>
	Parecerista	
	<p>#1 'tomosynthesis'/exp OR 'tomosynthesis' OR 'tomosynthesis system' OR 'digital breast tomosynthesis' OR '3d mammography' AND 'synthetic mammography' OR 'synthesized mammography' OR 'synthesised'</p> <p>#3 'mammography'/exp OR 'mammography' OR 'digital mammography' OR 'mammography system'</p> <p>#4 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'breast carcinoma'</p> <p>#6 #1 AND #2 AND #3</p>	<p>Atualização da busca (09/06/2022 a 18/04/2023) = 20 resultados novos</p>

Cochrane Library	Proponente	18 (09/06/2022)
	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] OR ("breast cancer"):ti,ab,kw	
	#2 MeSH descriptor: [Mammography] OR ("mammography"):ti,ab,kw	
	#3 (("tomosynthesis"):ti,ab,kw OR (DBT):ti,ab,kw) AND ((synthetic):ti,ab,kw OR (synthesized):ti,ab,kw)	
	Parecerista	Atualização da busca (09/06/2022 a 18/04/2023) = 6 resultados novos
	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] OR ("breast cancer"):ti,ab,kw	
	#2 MeSH descriptor: [Mammography] OR ("mammography"):ti,ab,kw	
	#3 (("tomosynthesis"):ti,ab,kw OR (DBT):ti,ab,kw) AND ((synthetic):ti,ab,kw OR (synthesized):ti,ab,kw)	

QUADRO 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).

Fonte	Proponente	Parecerista
1	Busca manual em listas de referências incluídas	Busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados pelo proponente.
2	ClinicalTrials.gov (Não informou a data) 5 resultados	ClinicalTrials.gov Busca em 02/05/2023 5 resultados

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

O PARECERISTA considerou as estratégias de busca utilizadas pelo PROPONENTE adequadas. Foi realizada a atualização das buscas utilizando as mesmas estratégias do PROPONENTE, seguindo o PRISMA para verificar se haveria novas evidências. O período de atualização das buscas considerou a data informada pelo PROPONENTE (09/06/2022) até a data de realização das buscas pelos PARECERISTAS (18/04/2023). Foi realizada busca manual nas listas de referências bibliográficas dos estudos incluídos na RS realizada pelo PROPONENTE e os PARECERISTAS não encontraram outros estudos que atendessem aos critérios PIROS.

O PROPONENTE não descreveu os critérios utilizados para a busca por ensaios clínicos na base de dados ClinicalTrials e nem quantos resultados foram recuperados até a subsequente inclusão de cinco estudos clínicos em andamento.

O PARECERISTA realizou uma busca no ClinicalTrials utilizando os termos “(Breast Cancer) AND (tomosynthesis)” e os filtros de status de recrutamento “recruiting” e “active, not recruiting”. Foram encontrados 26 estudos dos quais apenas 5 estudos contemplaram os critérios de inclusão da pergunta PIROS. Todos os 5 estudos já haviam sido apresentados pelo PROPONENTE. Concluiu-se que não há novos estudos clínicos em andamento para serem considerados desde a busca apresentada pelo PROPONENTE.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

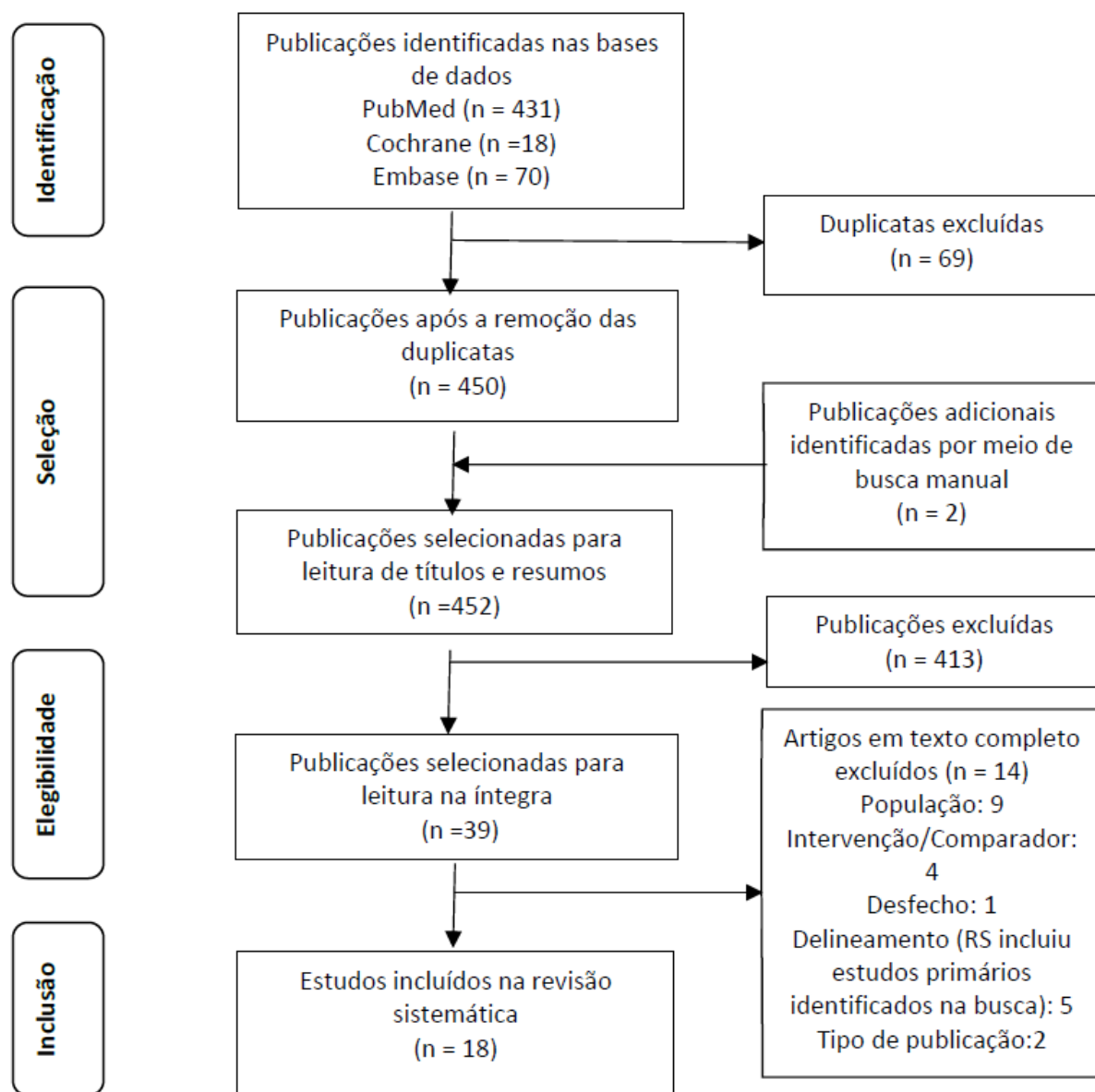
QUADRO 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).

Seleção de estudos			
Crítérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	<i>Rayyan Intelligent Systematic Review</i>	Adequado	EndNote e <i>Rayyan Intelligent Systematic Review</i>
Revisores envolvidos	Um revisor	Recomenda-se dois revisores independentes	Dois revisores

Resolução divergências	Não informado	Recomenda-se dois revisores independentes e em caso de divergências um terceiro revisor	Consenso
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Microsoft Office Excel®	Adequado	Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Um revisor	Recomenda-se dois revisores independentes	Dois revisores
Resolução divergências	Não informado	Recomenda-se dois revisores independentes e em caso de divergências um terceiro revisor	Consenso

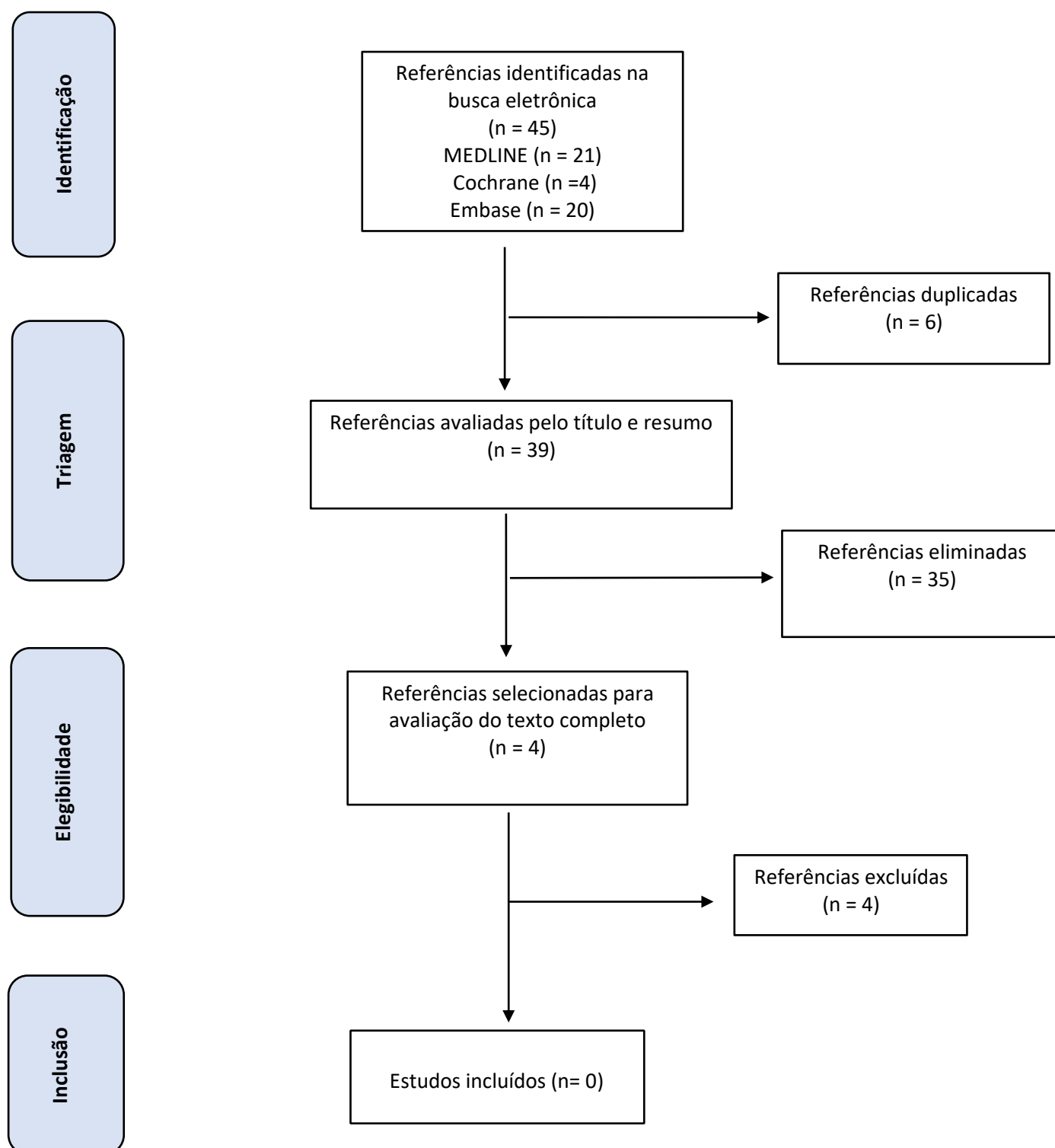
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Os PARECERISTAS sugerem que as etapas de seleção e extração dos estudos sejam realizadas por dupla de revisores, de forma independente, como recomendado pelas Diretrizes de elaboração de revisão sistemática e metanálise (17).

FIGURA 3. Fluxograma da seleção dos estudos da atualização da busca, versão do proponente.



[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, página 27].

FIGURA 4. Fluxograma da seleção dos estudos da atualização da busca, versão do parecerista.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE reporta na página 25 da revisão que realizou buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos, no entanto o fluxograma apresenta a inclusão de 2 referências por buscas manuais na etapa de seleção, fase que é anterior a elegibilidade e inclusão de estudos.

O PARECERISTA realizou a atualização das buscas utilizando a mesma estratégia do PROPONENTE seguindo o PRISMA para verificar se haveria modificação do cenário atual. Não foram encontradas novas evidências.

QUADRO 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Cohen, 2020	Tipo de publicação (<i>research letter</i>)
Clauser et al. 2021	População (inclui pacientes sintomáticas)
Alabousi, 2021	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Giampietro, 2020	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Heywang-Kobrunner, 2022	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Heywang-Kobrunner, 2022	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Zeng, 2021	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos)
Ho et al. 2022	Intervenção (TDM sem s2D)
Khanani et al 2022	População (inclui pacientes reconvocadas)
Baldelli et al. 2019	População (pacientes sintomáticas)
Hande et al. 2021	População (rastreamento e diagnóstico)
Mesurolle et al. 2021	Intervenção (MD/TDM+s2D)
Dodelzon et al. 2020	População (excluídas pacientes sem diagnóstico)
Caumo et al. 2020	População (pacientes reconvocadas)
Choi et al. 2019	População (rastreamento e diagnóstico)

Choi et al. 2019	População (rastreamento e diagnóstico)
Moger et al. 2019	Desfechos (estudo de custos)
Simon et al 2019	Comparador (TDM+MD)
Weigel et al 2018	Publicação (Protocolo de ECR)
Kang et al 2016	População (rastreamento e diagnóstico)
Skaane et al 2013	Intervenção (não estratifica resultado da s2D)
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Weinand et al, 2022(18)	Resumo de Congresso (dados insuficientes para extração de informação, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência)
Alabousi et al, 2021	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos pelo proponente)
Heywang-Köbrunner et al, 2022	Delineamento (RS cujos estudos primários foram descritos pelo proponente)
Khanani et al, 2023	População (rastreamento e diagnóstico)

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

Os PARECERISTAS atualizaram as buscas realizadas pelo PROPONENTE. Após exclusão de duplicatas, 39 resultados foram avaliados por título e resumo, destes foram selecionados quatro para a leitura do texto completo. Dois eram RS que já haviam sido recuperadas e excluídas pelo PROPONENTE (Alabousi, 2021 e Heywang-Köbrunner, 2022); um era resumo de congresso (Weinand, 2022) e um era um estudo primário recentemente publicado (Khanani, 2023) (19).

Os PARECERISTAS excluíram o resumo de congresso por ser um estudo não disponibilizado na íntegra assim como outros tipos de publicações: comentários, cartas ao editor, editoriais e protocolos de estudos. Estes tipos de publicação não apresentam dados necessários para a extração de informação, avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência.

O estudo primário encontrado teve como objetivo avaliar a superioridade da TDM+2sD em comparação com a MD. A população foi composta por 350 mulheres avaliadas para triagem e diagnóstico. Contudo, os resultados foram apresentados para a população total, sem subanálise por classificação de origem (rastreamento e diagnóstico).

QUADRO 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).

PROPONENTE	
Estudo	PIROS
NCT04461808	<p>P: Mulheres de 45 – 65 anos no programa de rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D</p> <p>R: MD</p> <p>O: Desfechos primários: Incidência de câncer avançado, incidência de intervalo de câncer</p> <p>Desfechos secundários: Incidência cumulativa geral, taxa de detecção, taxa de reconvocação, valor preditivo positivo, taxa de detecção de carcinoma ductal <i>in situ</i>, taxa de biópsia, dose de raio-x e tempo de leitura</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT03733106	<p>P: Mulheres de 50 - 70 anos no programa de rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D ou TDM+MD</p> <p>R: MD</p> <p>O: Comparar a relação custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com tomossíntese mamária digital e mamografia 2D versus rastreamento padrão com mamografia 2D</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT02616432	<p>P: Mulheres assintomáticas 40 anos, no rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D ou TDM+MD</p> <p>R: MD</p> <p>O: Desfecho primário: Precisão diagnóstica da tomossíntese + mamografia 2D versus mamografia 2D para o rastreamento de câncer de mama.</p>

	<p>Desfecho secundário: Taxa de reconvocação, câncer de intervalo, prevalência de subtipos de câncer de mama, correlação de biomarcadores, características clínicas do câncer e variações da leitura da mamografia 2D e tomossíntese</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT04590560	<p>P: Mulheres de 45 - 49 anos convidadas ao rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D</p> <p>R: MD</p> <p>O: Desfecho primário: Comparar a incidência cumulativa de câncer de mama em estágio 2 ou superior entre diferentes intervalos de triagem</p> <p>Desfechos secundários: Participação em triagem, proporção de contaminação (uso de mamografia) em duas rodadas de triagem (em mulheres com intervalo de 2 anos), Detecção de câncer de mama, taxa de reconvocação geral, taxa de reconvocação com biópsia, taxa de câncer de mama de intervalo, incidência cumulativa de câncer de mama, gastos de recurso e prevalência de mama densa na população alvo.</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT05056818	<p>P: Mulheres com mais de 18 anos que realizaram rastreamento</p> <p>I: s2D</p> <p>R: MD</p> <p>O: Analisar o impacto da mamografia sintetizada, em comparação com a mamografia digital 2D</p> <p>S: Estudo observacional retrospectivo</p>
PARECERISTA	
Estudo	PIROS
NCT04461808	<p>P: Mulheres de 45 – 65 anos no programa de rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D</p>

	<p>R: MD</p> <p>O: Desfechos primários: Incidência de câncer avançado, incidência de intervalo de câncer</p> <p>Desfechos secundários: Incidência cumulativa geral, taxa de detecção, taxa de reconvocação, valor preditivo positivo, taxa de detecção de carcinoma ductal in situ, taxa de biópsia, dose de raio-x e tempo de leitura</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT03733106	<p>P: Mulheres de 50 - 70 anos no programa de rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D ou TDM+MD</p> <p>R: MD</p> <p>O: Comparar a relação custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com tomossíntese mamária digital e mamografia 2D versus rastreamento padrão com mamografia 2D</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT02616432	<p>P: Mulheres assintomáticas 40 anos, no rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D ou TDM+MD</p> <p>R: MD</p> <p>O: Desfecho primário: Precisão diagnóstica da tomossíntese + mamografia 2D versus mamografia 2D para o rastreamento de câncer de mama.</p> <p>Desfecho secundário: Taxa de reconvocação, câncer de intervalo, prevalência de subtipos de câncer de mama, correlação de biomarcadores, características clínicas do câncer e variações da leitura da mamografia 2D e tomossíntese</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT04590560	<p>P: Mulheres de 45 - 49 anos convidadas ao rastreamento</p> <p>I: TDM+s2D</p> <p>R: MD</p>

	<p>O: Desfecho primário: Comparar a incidência cumulativa de câncer de mama em estágio 2 ou superior entre diferentes intervalos de triagem</p> <p>Desfechos secundários: Participação em triagem, proporção de contaminação (uso de mamografia) em duas rodadas de triagem (em mulheres com intervalo de 2 anos), Detecção de câncer de mama, taxa de reconvocação geral, taxa de reconvocação com biópsia, taxa de câncer de mama de intervalo, incidência cumulativa de câncer de mama, gastos de recurso e prevalência de mama densa na população alvo.</p> <p>S: Estudo clínico randomizado</p>
NCT05056818	<p>P: Mulheres com mais de 18 anos que realizaram rastreamento</p> <p>I: s2D</p> <p>R: MD</p> <p>O: Analisar o impacto da mamografia sintetizada, em comparação com a mamografia digital 2D</p> <p>S: Estudo observacional retrospectivo</p>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>Os PARECERISTAS confirmam que os estudos em andamento selecionados pelo PROPONENTE estão de acordo com a proposta da revisão.</p> <p>A partir da busca no ClinicalTrials, utilizando os termos “(Breast Cancer) AND (tomosynthesis)” e os filtros de status de recrutamento “recruiting” e “active, not recruiting” pelo PARECERISTA, foram encontrados 26 estudos dos quais apenas 5 estudos contemplaram os critérios de inclusão da pergunta PIROS. Todos os 5 estudos já haviam sido apresentados pelo PROPONENTE. Concluiu-se que não há novos estudos clínicos em andamento para serem considerados desde a busca apresentada pelo PROPONENTE.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

QUADRO 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo proponente.

Autor, ano	Delineamento	País	Leitura	Idade de inclusão	TDM+s2D (n)	MD (n)	Total (n)
Aujero, 2017 ³⁸	Observacional retrospectivo	EUA	Única	NA	16173	32076	48249
Freer, 2017 ³⁷	Observacional retrospectivo	EUA	NA	NA	9525	21435	30960
Bernardi, 2020 ³⁹	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	50-69	46343	37436	83779
Houssami, 2019 ⁴⁰	Observacional prospectivo	Austrália	Dupla	50	4638	4883	10184
Romero-Martín, 2018 ⁴¹	Observacional prospectivo	Espanha	Única	50	16068	16068	16068
OTST ⁴²	Observacional prospectivo	Noruega	Única	50	24301	24301	24301
Norwegian Breast Cancer Screening Program/OVVV ^{43,44}	Observacional prospectivo	Noruega	Dupla	50-69	37185	61742	98927
STORM2 ^{35,45-47}	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	49	9672	9672	9672
ToBe ³¹⁻³³	ECR	Noruega	Dupla	50	14380	14369	28749
TOSYMA ³⁴	ECR	Alemanha	Dupla	50-69	49762	49796	99558
VeronaSC ^{48,49}	Observacional prospectivo	Itália	Dupla	50-69	34071	29360	63431

Legendas: TDM+s2D: tomossíntese digital combinada à mamografia digital 2D sintetizada; MD: mamografia digital; OVVV: Oslo-Vestfold-Vestre Viken; OTST: Oslo Tomosynthesis Screening Trial; STORM2: Screening with Tomosynthesis Or standard Mammography-2; TOSYMA: TOMosynthesis plus SYNthesised MAMmography Study.

Fonte: Elaboração própria.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, página 28].

QUADRO 12. Características dos estudos incluídos versão do parecerista.

Estudo (Autor, ano)	Tipo de estudo	País	População de interesse (n)	Intervenção TDM + s2D (n)	Comparador MD (n)	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Financiamento
Aujero, 2017	Observacional retrospectivo	EUA	Idade TDM + s2d: 57.3 ± 11.5 ¹ Idade MD: 56.6 ± 11.5 ¹ Mamas de padrão de densidade A, B, C e D ²	16173	32076	Primários: Taxa de reconvocação, biópsia recomendada, biópsia realizada, câncer detectado, câncer invasivo, câncer <i>in situ</i> , resultado falso positivo e valor preditivo positivo. Leituras TDM + s2D (31/08/2015 a 30/06/2016). Leituras MD (11/10/2011 a 30/06/2016).	Não informado
Freer, 2017	Observacional retrospectivo	EUA	Idade entre 19 e 100 anos ¹ Mamas de padrão A, B, C e D ²	9525	21435	Primários: Taxa de reconvocação e Taxa de detecção de câncer Secundários: Taxa de detecção de câncer invasivo, Taxa de detecção de câncer <i>in situ</i> , <i>minimal cancer</i> , câncer não metastático, valor preditivo positivo e taxa de reconvocação ajustada para mama densa versus não-densa. Leituras TDM + s2D (1/1/2015 a 12/31/15). Leituras MD (10/1/13 a 12/31/15).	Não informado
Bernardi, 2020	Observacional prospectivo	Itália	Idade entre 50 anos e 69 anos	46343	37436	Primários: Reconvocação para resultados positivos, câncer detectado e intervalo de câncer. Leituras realizadas entre 10/2014 e 10/2016.	Este estudo não teve financiamento. O autor N. Houssami recebeu suporte para pesquisa por meio da National Breast Cancer

							Foundation (NBCF, Australia)
Houssami, 2019	Observacional prospectivo	Austrália	Idade entre 40 e 93 anos	5018	5166	Primários: taxa de detecção de câncer, taxa de reconvocação. Secundários: aceitabilidade do exame pelas mulheres, tempo de leitura e características dos cânceres Leituras entre 18/08/2017 e 8/11/2018.	Nacional Breast Cancer Foundation (NBCF, Australia)
Romero-Martin, 2018	Observacional prospectivo	Espanha	Idade entre 50 e 69 anos Mamas de padrão de densidade A, B, C e D ²	16067	16067	Primários: número de cânceres, taxa de detecção, número de reconvocação, taxa de reconvocação, biópsia percutânea realizada e valor preditivo positivo. Leituras realizadas de 11/2014 a 01/2015.	SERAM (Sociedad Española de Radiología Médica) e Hologic (Belford, MA, USA)
OTST	Observacional prospectivo	Noruega	Idade entre 50 e 69 anos	24301	24301	Primários: Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo. Leituras realizadas de 22/11/2010 a 19/12/2012.	Hologic (Marlborough, Mass)
Norwedian Breast Cancer Screening Program/OVVV	Observacional prospectivo	Noruega	Idade entre 50 e 69 anos	37185	61742	Primários: intervalo de câncer, sensibilidade, especificidade, taxa de reconvocação, valor preditivo positivo. Secundários: tipo histopatológico, tipo de tumor, status hormonal, nível de Ki-67 e status do receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2. Leitura entre 02/2014 e 01/2016.	Não informado
STORM2	Observacional prospectivo	Itália	Idade ≥ 49 anos	9672	9672	Primários: número de casos detectados, taxa de detecção por 1000 leituras, taxa de detecção incremental, número e	Sem financiamento

						<p>porcentagem de reconvocação para falsos-positivos.</p> <p>Leituras entre 31/05/2013 e 29/05/2015.</p>	
ToBe	ECR	Noruega	<p>Idade entre 50 e 71 anos</p> <p>Mamas de padrão de densidade Volpara Density Grade (VDG)</p>	14380	14369	<p>Primários: detecção de câncer de mama.</p> <p>Secundários: tempo de realização do exame, tempo gasto com leitura e consenso, taxa de casos discutidos por consenso, taxa de reconvocação devido a anomalias mamárias, média de dose glandular. Todos os desfechos secundários foram estratificados por densidade mamária.</p> <p>Leituras entre 14/01/2016 e 31/12/2017.</p>	<p>Conselho de pesquisa da Noruega, Universidade de Oslo, Departamento de Radiologia do Hospital Universitário Haukeland e Registro de câncer da Noruega</p>
TOSYMA	ECR	Alemanha	<p>Idade entre 50 e 69 anos</p>	49762	49796	<p>Primários: taxa de detecção de câncer invasivo confirmado histologicamente, taxa de câncer de intervalo.</p> <p>Secundários: taxa de detecção de câncer invasivo com tumor do tamanho pT1 (tumor ≤ 20 mm), taxa de detecção de carcinoma ductal <i>in situ</i>, taxa de reconvocação, valor preditivo positivo e incidência de acumulativa de câncer invasivo de intervalo.</p> <p>Leituras entre 5/07/2018 e 30/12/2020.</p>	<p>Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fundação de pesquisa alemã)</p>
VeronaSC	Observacional prospectivo	Itália	<p>Idade entre 50 e 69 anos</p>	34071	29360	<p>Primários: detecção de câncer, taxa de detecção, descrição de características de imagem e histopatológica.</p> <p>Leituras entre 04/2015 e 03/2017.</p>	<p>O autor N. Houssami recebeu suporte para pesquisa por meio da National Breast Cancer Foundation (NBCF, Australia)</p>

Legendas: TDM+s2D: tomossíntese digital combinada à mamografia digital 2D sintetizada; MD: mamografia digital; OVVV: Oslo-Vestfold-Vestre Viken; OTST: Oslo Tomosynthesis Screening Trial; STORM2: Screening with Tomosynthesis Or standard Mammography-2; TOSYMA: Tomosynthesis plus SYNthesised MAMmography Study.

1 População sem restrição de idade.

2 Apesar de apresentar a estratificação por padrão de densidade mamária, os autores optaram por apresentar os resultados de forma agrupada.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou resultados de estudos cuja idade mínima das participantes é superior ao da faixa etária apresentada na proposta (40 a 69 anos). Além disso, dos estudos incluídos na revisão sistemática do PROPONENTE, somente quatro apresentaram resultados estratificados pela densidade mamária. Entretanto, apenas o estudo de Moshina et al, 2020, que reporta os resultados do ECR To-Be Trial, apresentou os desfechos de interesse estratificados para cada um dos quatro padrões de densidade, ao contrário dos demais, que apresentaram resultados para os padrões agrupados (não densa: A e B; e densa: C e D).

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

QUADRO 13. Resultados, por desfechos, apresentados pelo proponente.

Desfechos	Resultados	Interpretação
Taxa de detecção de câncer	RR: 1,35 (IC95% 1,20 a 1,52; I ² : 57,76%; p<0,001) Segundo Moshina et al (2022) (32): - Para mamas com densidade B, a taxa de detecção do câncer foi de 0,62% (IC95% 0,43% a 0,82%) para a MD e de 0,77% (IC95% 0,55% a 0,99%) para a TDM+2sD, p= 0,31. - Para mamas com densidade C, o estudo de Moshina et al (2020) reportou uma taxa de 0,68% (IC95% 0,42% a 0,95%) para a MD e de 0,73% (IC95% 0,43% a 1,03%) para a TDM+2sD, p= 0,82.	Segundo o resultado da metanálise, as pacientes avaliadas por TDM+s2D apresentaram aumento de 35%, variando entre 20% e 52%, na taxa de detecção de câncer em comparação às que foram avaliadas com MD. Pelo valor de I ² apresentado (57,76%) os estudos que compuseram a metanálise apresentaram heterogeneidade moderada. No estudo que avaliou separadamente as pacientes com mamas parcialmente gordurosas (padrão B) e mamas densas heterogêneas (padrão C), não houve diferença sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de detecção de câncer, independente do padrão de densidade mamária.
Taxa de detecção de câncer invasivo	RR: 1,48 (IC95% 1,31 a 1,68; I ² : 42,67%; p<0,001)	Segundo o resultado da metanálise, a taxa de detecção de câncer invasivo foi 48% maior, variando entre 31% e 68%,

		<p>nas mulheres avaliadas por TDM+2sD em comparação àquelas avaliadas com MD.</p> <p>O valor de I^2 apresentado (42,67%) indica heterogeneidade moderada entre os estudos que compuseram a metanálise.</p>
Taxa de reconvocação	<p>RR: 0,81 (IC95% 0,67 a 0,98; I^2: 97,56%; $p=0,028$)</p> <p>Segundo Moshina et al (2022) (32):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para as mamas com densidade B, a taxa de reconvocação foi de 4,3% (IC95% 3,8% a 4,8%) para a MD e de 3,2% (IC 95% 2,8% a 3,7%) para a TDM+s2D, $p=0,002$. - Para as mamas com densidade C, a taxa de reconvocação foi de 4,0% (IC95% 3,4% a 4,7%) para a MD e de 4,1% (IC95% 3,4% a 4,8%) para a TDM+s2D, $p=0,88$. 	<p>A reconvocação é definida como um exame de rastreamento com resultado inconclusivo, ou seja, significa que o exame detectou uma alteração que precisa ser mais bem estudada. Assim, a paciente pode ser reconvocada para outra avaliação.</p> <p>De acordo com o resultado da metanálise, a taxa de reconvocação em mulheres avaliadas com TDM+s2D apresentou uma redução de 19% em comparação às que foram avaliadas por MD. Contudo, é preciso destacar o amplo intervalo de confiança apresentado, que indica imprecisão da medida. Além disso, o valor de I^2 apresentado (97,56%) indica alta heterogeneidade entre os estudos que compuseram a metanálise.</p> <p>No estudo que avaliou separadamente as pacientes com mamas parcialmente gordurosas (padrão B), a taxa de reconvocação foi um pouco maior para MD em comparação a TDM+ s2D. Para mamas densas heterogêneas (padrão C), não houve diferença para a taxa de reconvocação entre mulheres avaliadas pela TDM+2sD e MD.</p>
Taxa de biopsias realizadas	<p>RR: 0,89; (IC95% 0,72 a 1,11; I^2: 88,41%; $p=0,303$)</p> <p>Segundo Moshina et al (2022) (32):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para as mamas com densidade B, a taxa de biopsia foi de 2,1% (IC95% 1,7% a 2,4%) para a MD e de 1,7% (IC95% 1,3% a 	<p>De acordo com o resultado da metanálise, a taxa de biopsias em mulheres avaliadas com TDM+s2D apresentou uma redução de 11% em comparação às que foram avaliadas por MD. Contudo, é preciso destacar o amplo intervalo de confiança apresentado, que indica imprecisão da medida. Além disso, o valor de I^2 apresentado (88,41%) indica alta</p>

	<p>2,0%) para a TDM+s2D, p= 0,10.</p> <p>- Para as mamas com densidade C, a taxa de biopsias foi de 1.9% (IC95% 1.4% a 2.3%) para a MD e de 2.5% (IC95% 1.9% a 3.0%) para a TDM+s2D, p= 0,10.</p>	<p>heterogeneidade entre os estudos que compuseram a metanálise.</p> <p>No estudo que avaliou separadamente as pacientes com mamas parcialmente gordurosas (padrão B) e mamas densas heterogêneas (padrão C), não houve diferença sobre o efeito da TDM+s2D em comparação a MD na taxa de biópsias realizadas.</p>
Taxa de câncer de intervalo	<p>Segundo Bernardi et al (2020) (39): RR: 0,81 (IC95% 0,55 a 1,19)</p> <p>Segundo Hovda et al (2020) (44): RR: 1,29 (IC95% 0,94 a 1,77)</p>	<p>Câncer de intervalo é definido como um câncer diagnosticado clinicamente ou em exames de imagem após uma triagem ou resultado negativo no rastreamento, mas antes do próximo exame de rastreamento agendado.</p> <p>Foram apresentados resultados de dois estudos sobre a taxa de câncer de intervalo. Em ambos não foi observada diferença significativa para este desfecho entre a TDM+s2D e a MD. Portanto, não há certeza sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de câncer de intervalo.</p>
Dose de radiação	<p>Segundo Heindel et al. (2022) (22): dose glandular média de radiação de 1,86 mGy (IQR 1,48–2,45) para o grupo de TDM+s2D e 1,36 mGy (IIQ 1,02–1,85) para o grupo de MD.</p> <p>Segundo as publicações do estudo Verona Screening Trial (Caumo et al. 2018) (23,24): dose glandular média para uma única visualização TDM foi de 2,09 mGy (DP 0,55; variação de 1,13 a 3,65 mGy) e 1,48 mGy (DP 0,58; variação de 0,52 a 3,13 mGy) para MD.</p>	<p>Há incerteza para a dose de radiação. Os estudos apresentam intervalos de confiança amplos, tanto para a TDM+s2D, quanto para a MD, ultrapassando o nível de 2,0 mGy (nível de referência de diagnóstico nacional).</p>

[Resultados apresentados em formato de texto pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, páginas 36 a 40].

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos por meio de metanálise, segundo os desfechos de interesse. Contudo, agrupou diferentes desenhos de estudo (estudos observacionais e ECR). A variabilidade inerente aos diferentes desenhos de estudos, como por exemplo o momento da avaliação do desfecho de interesse (heterogeneidade metodológica) indica que os diferentes desenhos de estudo possuem diferentes tipos de viés. Portanto, recomenda-se que sejam avaliados separadamente, em subgrupo na metanálise (30). Além disso, não houve menção sobre avaliação da heterogeneidade dos estudos.

Geralmente as informações sobre os resultados de teste χ^2 , teste I^2 de Higgins, p-valor e o peso do estudo (percentual de influência do estudo para a medida sumário) estão presentes na figura do *forest plot*, o que facilita a rápida identificação de critérios avaliados em uma metanálise. O PROPONENTE optou por apresentar algumas dessas informações apenas no texto. Também não foram informados, em todos os resultados de desfechos, o modelo de análise realizado (efeitos fixos e aleatórios).

O PROPONENTE não realizou subanálises por densidade mamária e nem avaliação da presença de viés de publicação. Também não foi informado qual o programa utilizado para a realização da metanálise.

Vale ressaltar, portanto, que a heterogeneidade observada entre os estudos traz incertezas sobre os resultados dos desfechos avaliados.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

QUADRO 14. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	QUADAS-2	Adequado	QUADAS-2

Revisores envolvidos	Não informado	Não há informações se a avaliação do risco de viés foi realizada por dois autores independentes	Um revisor
Resolução divergências	Não informado	Não há informações se a avaliação do risco de viés foi realizada por dois autores independentes	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
Sem comentários

QUADRO 15. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo proponente (QUADAS – 2).

Estudo	Risco de Viés				Preocupações de aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste Índice	Teste de referência	Fluxo e tempo	Seleção dos pacientes	Teste Índice	Teste de referência
Aase, 2019 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Aujero, 2017	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2016 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2018 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Bernardi, 2020 (TSP)	●	●	●	●	●	●	●
Caumo, 2018 (VeronaSC)	●	●	●	●	●	●	●
Caumo, 2018 (VeronaSC)	●	●	●	●	●	●	●
Freer, 2017	●	●	●	●	●	●	●
Gennaro, 2018 (STOMR2)	●	●	●	●	●	●	●
Heindei, 2022 (TOSYMA)	●	●	●	●	●	●	●
Hofvind, 2018 (OVVV)	●	●	●	●	●	●	●
Hofvind, 2019 (ToBe)	●	●	●	●	●	●	●
Houssami, 2017 (STORM2)	●	●	●	●	●	●	●
Houssami, 2019	●	●	●	●	●	●	●
Hovda, 2020 (OVVV)	●	●	●	●	●	●	●
Martin, 2018	●	●	●	●	●	●	●
Moshina, 2020 (ToBe)	●	●	●	●	●	●	●
Skaane, 2019 (OTST)	●	●	●	●	●	●	●

Legenda: Risco de viés: Baixo risco: ● Risco incerto: ● Alto risco: ●. Fonte: Elaboração própria.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, página 35].

QUADRO 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do parecerista (QUADAS-2).

	Risco de viés				Aplicabilidade		
Estudo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência
Aujero, 2017	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Freer, 2017	Alto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Bernardi, 2020	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Houssami, 2019	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Romero-Martin, 2018	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Skaane, 2019 (OTST)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Hofvind, 2018 (Norwegian Breast Cancer Screening Program/OVVV)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Hovda, 2020 (Norwegian Breast Cancer Screening Program/OVVV)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Bernardi, 2016 (STOMR2)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Bernardi, 2018 (STOMR2)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Gennaro, 2018 (STOMR2)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Houssami, 2017 (STORM2)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Aase, 2019 (ToBe)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Moshina, 2020 (ToBe)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Hofvind, 2019 (ToBe)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Heindel, 2022 (TOSYMA)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Caumo, 2018 (VeronaSC)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Caumo, 2018 (VeronaSC)	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Segundo a avaliação realizada pelo PROPONENTE, todos os estudos foram considerados com alto risco de viés com relação ao domínio fluxo e tempo, uma vez que as pacientes sem achados suspeitos na mamografia não realizavam o teste de referência após a triagem.

Os PARECERISTAS concordam com a classificação de alto risco de viés para o domínio fluxo e tempo.

Segundo o PROPONENTE, os estudos de Aujero e colaboradores (2017) e Freer e colaboradores (2017) não definiram a idade de entrada das pacientes e foram considerados como incertos com relação à aplicabilidade do domínio de seleção dos pacientes.

Os PARECERISTAS consideraram os dois estudos citados como alto risco de viés no domínio seleção de pacientes, pois ambos eram análises retrospectivas de bancos de dados, que compararam diferentes grupos de pacientes alocados sem randomização.

Para o PROPONENTE os demais domínios dos estudos selecionados foram considerados como baixo risco de viés, já que incluíram os pacientes de forma consecutiva ou de acordo com a disponibilidade do aparelho e as amostras são representativas de base populacional. Os PARECERISTAS concordam com a avaliação.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

QUADRO 17. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo proponente.

Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Recomendação	Qualidade da Evidência
Desfecho: Taxa de detecção do câncer								
10	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a obtenção de aumento nas taxas de detecção do câncer.	Moderada
Desfecho: Taxa de detecção de câncer invasivo								
1	Observacional	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a obtenção de aumento nas taxas de detecção do câncer invasivo.	Moderada
Desfecho: Taxa de reconvocação								
9	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ⁴	Nenhuma	A TDM+s2D é recomendada para substituir a MD no contexto do rastreamento visando a redução das taxas de reconvocação.	Baixa
Desfecho: Taxa de biópsias								
6	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ⁴	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à taxa de câncer de intervalo.	Baixa
Desfecho: Taxa de câncer de intervalo								

2	Observacional	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à taxa de câncer de intervalo.	Baixa
Desfecho: Dose de radiação								
2	Observacional e ECR	Não grave ¹	Inconsistência grave ²	Sem evidências indiretas importantes	Grave ³	Nenhuma	Não há diferença estatisticamente significativa entre a TDM+s2D e a MD com relação à dose de radiação.	Baixa

Legendas:

¹: Estudos de acurácia diagnóstica começam com nível de evidência alto mesmo quando apresentam delineamento observacional, conforme diretrizes metodológicas do MS. Entretanto os estudos apresentaram alto risco de viés no domínio de “Fluxo de tempo” segundo o QUADAS-2 que são inerentes às características dos estudos de rastreamento populacional.

²: Os estudos apresentaram grande heterogeneidade que podem estar relacionadas ao delineamento, à diferenças da população submetida aos programas de rastreamento, às configurações de rastreamento e leitura dos exames.

³: Resultados apresentaram IC95% largo;

⁴: Grande heterogeneidade demonstrada na meta-análise;

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS, 2014

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC – Revisão Sistemática, páginas 41 e 42].

QUADRO 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do parecerista.

Avaliação da evidência							Sumário de Resultados
Delineamento dos estudos (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	

Taxa de detecção do câncer

Observacional e ECR (10 estudos)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	O risco relativo (RR) de detecção do câncer utilizando TDM+s2D foi de 1,35 (IC95% 1,20 a 1,52; I ² = 57,76%; p<0,001). A TDM+s2D pode aumentar a taxa de detecção do câncer.
----------------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---------------	--

Taxa de detecção de câncer invasivo

Observacional (1 estudo)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	O RR para detecção de câncer invasivo foi significativamente maior no grupo de TDM+s2D do que no grupo de MD (RR 1,48; IC95% 1,31 a 1,68; I ² = 42,67%; p<0,001). Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de detecção de câncer invasivo.
--------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---------------------	---

Taxa de reconvocação

Observacional e ECR (9 estudos)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	O RR para taxa de reconvocação reportada por TDM+s2D apresentou uma redução de aproximadamente 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98; I ² = 97,56%; p=0,028). Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de reconvocação.
---------------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---------------------	---

Taxa de biópsias

Avaliação da evidência							Sumário de Resultados
Delineamento dos estudos (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	
Observacional e ECR (6 estudos)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>O RR para taxa de biópsias para TDM+2sD em comparação a MD foi de 0,89 (IC95% 0,72 a 1,11; I² 88,41%; p=0,303).</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de biópsias.</p>

Taxa de câncer de intervalo

Observacional (2 estudos)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>O RR da taxa de câncer de intervalo estimada para TDM versus MD foi de 0,81 (IC95% 0,55 a 1,19) no estudo de Bernardi et al. (2020) (20) e de 1,29 (IC95% 0,94 a 1,77) no estudo de Hovda et al. (2020) (21).</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na taxa de câncer de intervalo.</p>
---------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	---------------------	---

Dose de radiação

Avaliação da evidência							Sumário de Resultados
Delineamento dos estudos (n)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	
Observacional e ECR (2 estudos)	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	<p>Segundo Heindel et al. (2022) (22), a mediana da dose glandular média foi de 1,86 mGy (IIQ 1,48–2,45) para o grupo de TDM+s2D e de 1,36 mGy (IIQ 1,02–1,85) para o grupo de MD. Para ambos os grupos, o nível de referência de diagnóstico nacional de 2,0 mGy não foi ultrapassado.</p> <p>De acordo com as publicações do Verona Screening Trial (Caumo et al. 2018) (23,24), a dose glandular média para uma única visualização TDM foi de 2,09 mGy (DP 0,55; variação de 1,13 a 3,65 mGy). No grupo de comparação, as mulheres realizaram MD com o mesmo sistema, e a dose glandular média para visualização única foi de 1,48 mGy (DP 0,58; variação de 0,52 a 3,13 mGy).</p> <p>Há incertezas sobre o efeito da TDM+s2D na dose glandular média de radiação.</p>

Legenda: TDM+s2D: Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada; MD: Mamografia Digital

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group:

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito.

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Explicações:

- a. Todos os estudos apresentaram alto risco de viés para o domínio "fluxo de tempo" e dois estudos apresentarem alto risco de viés no domínio "seleção de pacientes". Contudo, os pacientes foram recrutados de forma consecutiva, todos eram assintomáticos e o processo de seleção e alocação foram claramente descritos.
- b. Grande heterogeneidade entre os estudos (delineamento, diferenças entre as populações avaliadas pelos diferentes programas de rastreamento, periodicidade dos programas de rastreamento, leitura e avaliação dos exames).
- c. Segundo a diretriz do MS, a limitação intrínseca ao estudo de acurácia é a ausência de evidência direta sobre o impacto do teste em desfechos importantes para o paciente. Portanto, estudos de acurácia fornecem baixa qualidade de evidência para fazer recomendações. Além disso, a população dos estudos apresentava idade superior à população proposta (40 a 69 anos) e apenas um ECR (To-Be Trial) apresentou resultados estratificados pelos quatro padrões de densidade mamária.
- d. Estudos apresentaram amplos intervalos de confiança (IC 95%).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Com relação à taxa de reconvocação, a amplitude do IC vai desde uma redução importante da taxa de reconvocação (de 33%) até uma redução marginal (de 2%) o que compromete a precisão da medição do resultado.

O mesmo pode ser observado na medição da dose de radiação imposta pela nova tecnologia, que apresenta intervalos amplos (IC) nos estudos apresentados (22-24), tanto para a TDM+s2D (1,86 mGy; IIQ 1,48–2,45) quanto para o comparador MD (dose glandular média 1,48 mGy; DP 0,58; variação de 0,52 a 3,13 mGy), ultrapassando nesses casos o nível de 2,0 mGy (nível de referência de diagnóstico nacional).

5.6 Discussão e conclusões

QUADRO 19. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>Os principais desfechos reportados nos estudos foi a taxa de detecção de câncer e a taxa de reconvocação.</p> <p>A meta-análise demonstrou que a TDM+s2D é estatisticamente superior à MD, representando cerca de 35% de melhora na detecção do câncer e 48% na detecção do câncer invasivo, ambos os resultados com moderada qualidade da evidência.</p> <p>Já para a taxa de reconvocação TDM+s2D também demonstrou superioridade, com uma redução de aproximadamente de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98).</p> <p>Os desfechos de detecção do câncer de intervalo, taxa de realização de biópsia e da dose glandular média não demonstraram diferenças</p>	<p>A interpretação dos resultados é discordante entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS em razão de divergências na avaliação da certeza da evidência.</p> <p>O PROPONENTE considerou como moderada certeza os resultados para os desfechos de taxa de detecção do câncer e taxa de detecção de câncer invasivo. Para todos os outros desfechos a certeza da evidência foi considerada baixa.</p> <p>Contudo, dada a heterogeneidade dos estudos e ausência de resultados específicos para a população alvo da proposta da submissão (mulheres assintomáticas, com idade entre 40 e 69 anos, com mamas gordurosas e mamas densas [padrões B e C, respectivamente, de densidade mamária]), os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência dos desfechos apresentados como baixa ou muito baixa.</p> <p>Assim, os resultados da RS conduzida pelo proponente, para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas, independente do padrão de densidade mamária, mostram que a TDM+s2D pode aumentar a taxa de detecção de câncer. No entanto, há incertezas acerca de seu efeito sobre a</p>

	estatisticamente significantes entre as duas tecnologias.	<p>taxa de detecção de câncer invasivo, taxa de reconvocação, taxa de biopsias realizadas, taxa de câncer de intervalo e dose glandular média de radiação.</p> <p>As evidências disponíveis para a população alvo da proposta, considerando os padrões B e C de densidade mamária, são oriundas de um ECR (To-Be Trial). Os resultados desse estudo mostraram que o uso da TDM+s2D versus MD resultou em menor taxa de reconvocação somente para mulheres com padrão de densidade mamária B. Para o padrão C não foi detectada diferença para a taxa de reconvocação entre TDM+s2D e MD. Já a taxa de detecção de câncer de mama e a taxa de biópsia não diferiram com o uso da TDM+s2D versus MD para ambos os padrões de densidade mamária (B e C).</p> <p>O PROPONENTE não apresentou resultados relacionados aos desfechos de eficácia (acurácia, sensibilidade, especificidade), que estavam previstos no acrônimo PIROS.</p>
Limitações	Os estudos apresentaram diferenças no delineamento no que diz respeito à realização dos testes. Em três estudos as pacientes recrutadas foram separadas em dois grupos e realizaram	<p>Não houve discussão sobre as limitações dos estudos.</p> <p>O texto na coluna anterior não foi descrito como limitação pelo PROPONENTE de forma explícita, sendo relatado na sessão dos estudos incluídos.</p>

	apenas uma das duas intervenções (TDM+s2D ou MD), enquanto em oito estudos as pacientes recrutadas realizaram ambas as intervenções para comparação.	
Conclusões	Utilizar a TDM+s2D incorpora os benefícios das imagens bidimensionais sem a necessidade de realizar a mamografia de forma adicional, e consequentemente, sem aumentar a incidência de radiação nas pacientes ao realizar apenas um procedimento.	<p>O PROPONENTE não apresentou resultados específicos para a população alvo da proposta de submissão. A maioria dos estudos utilizados para a realização da RS incluíram populações de mulheres com idades maiores do que a proposta no relatório de submissão.</p> <p>Apenas um ECR (To-Be Trial) reportou resultados para cada um dos quatro padrões de densidade mamária.</p> <p>Em relação à certeza da evidência, os PARECERISTAS analisaram que para os desfechos mais relevantes foram classificadas como baixa a muito baixa. O que orienta a observar com cautela os potenciais benefícios da tecnologia avaliada na formulação das implicações para a prática clínica.</p>

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

5.7 Elementos pós-texto

QUADRO 20. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- (**X**) Custo-efetividade
- () Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

O tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE é o mais adequado para a questão avaliada.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no Quadro 18.

QUADRO 21. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Sistema Suplementar de Saúde (SSS)	Adequada Sistema Suplementar de Saúde (SSS)
Horizonte temporal	20 anos	Adequado O PROPONENTE utilizou um horizonte temporal de 20 anos, entretanto, não

		<p>apresentou justificativa se esse é o tempo de vida esperado para a ocorrência de todos os desfechos avaliados.</p> <p>O ideal seria utilizar um horizonte temporal até o fim da vida (<i>lifetime</i>)</p>
População-alvo	Mulheres de 40 a 69, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (padrões B e C de densidade mamária) referidas ao rastreamento populacional	<p>População-alvo está alinhada com PIROS do PTC e AIO.</p> <p>Entretanto, a idade da população-alvo não está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC que abrangem mulheres de 50 a 69 anos.</p>
Tecnologia	Tomossíntese digital mamária com Mamografia 2D sintetizada (TDM+s2D)	A tecnologia considerada está alinhada com PIROS do PTC e AIO. Entretanto, a frequência do rastreamento com a nova tecnologia não foi informada, o que compromete a avaliação.
Comparador	Mamografia digital (MD)	O comparador está alinhado com o PIROS do PTC e constitui um comparador válido uma vez que está incluído no rol atual da ANS.
Taxa de desconto anual	5%	<p>Apropriada</p> <p>5%</p>
Desfechos de saúde	O principal desfecho clínico foi o número de anos de vida ganhos devido à detecção precoce do câncer	<p>Apropriado</p> <p>A detecção precoce do câncer junto do tratamento oportuno com redução da mortalidade. Com a ressalva de que o desfecho ideal seria anos de vida ganhos ajustados por qualidade (QALY).</p>

Mensuração da efetividade	Consideram-se a taxa de detecção de cânceres invasivos, taxa de reconvocação e de realização de biópsia e proporção de verdadeiros positivos. Baseados nos estudos incluídos no PTC.	Apropriado
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	O PROPONENTE declarou que ao não encontrar na literatura dados sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer de intervalo, bem como o impacto na qualidade de vida de pacientes que recebem resultados falsos-positivos no rastreamento, optou por não estimar os anos de vida ajustados por qualidade (QALY) nesta avaliação. Esta premissa está de acordo com outras avaliações econômicas realizadas no contexto do rastreamento do câncer de mama.	Apropriado Com a ressalva de que a utilização do QALY seria o ideal, mas existe a falta de dados na literatura.
Estimativa de recursos e custos	Para a valoração dos componentes de custos o PROPONENTE considerou dados obtidos com o fabricante e dados da literatura quando disponíveis. Procedimentos e exames foram considerados de	Estimativa de recursos e custos para a intervenção e comparador foram informados, mas algumas fontes carecem de citação completa. Além disso, as fontes só estão citadas na planilha, mas consideramos melhor a citação também no texto principal do dossiê.

	<p>acordo com a tabela CBHPM. Os custos de medicamentos foram baseados na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para o ano de 2022, contemplados na lista de Preço Fabricante (PF) com uma alíquota de ICMS de 18%. Para cálculo da posologia e custos da quimioterapia assumiu uma área corpórea de 1,8m² para os pacientes (160 cm e 70 kg). Todos os custos foram calculados para um ciclo do modelo (anual).</p>	
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequada
Modelagem	Modelo híbrido (Árvore de Decisão e Markov)	<p>Modelagem adequada</p> <p>Entretanto, algumas inadequações no modelo de Markov são apontadas nos seguintes itens da análise</p>
Pressupostos do modelo	<p>A árvore de decisão projeta o percurso da paciente para as duas alternativas comparadas (TDM, MD), ao entrar no rastreamento através de TDM a paciente pode seguir para 3 braços de resultado (positivo, suspeito, negativo), se confirmada a positividade para câncer, o modelo de Markov</p>	<p>A estrutura do modelo considera a evolução clínica de pacientes com câncer de mama.</p> <p>A não descrição da periodicidade do rastreamento compromete a análise. Precisa ficar explícita a periodicidade e ser considerado na análise o custo das intervenções diagnósticas subsequentes de rastreamento nas mulheres que testarem negativo, seja com a tecnologia em questão, seja com o comparador.</p>

	<p>apresenta 3 estados transicionais:</p> <p>localização/regional, metástase distante e morte</p>	<p>A estimativa do custo de tratamento do câncer de mama metastático inclui a cirurgia para 10% das pacientes. Como este custo foi contabilizado junto aos demais, o custo do tratamento das pacientes com metástase no modelo considera que 10% destas pacientes realizam cirurgia a cada ciclo, ou seja, anualmente, o que não nos parece factível.</p>
Métodos analíticos	<p>O PROPONENTE apresentou análises probabilísticas variando os principais parâmetros utilizados no modelo. Utilizou dois cenários: (1) construído com base no preço estabelecido pela CBHPM e o (2) construído com base no valor médio praticado em 2021 na saúde suplementar extraídos do D-TISS1.</p> <p>Foi apresentado um plano de custo-efetividade com o resultado da análise probabilística para cada cenário.</p>	<p>Métodos analíticos apropriados</p> <p>Entretanto, vale ressaltar que no Cenário 2 o PROPONENTE considerou o preço D-TISS apenas para os procedimentos de tomossíntese e mamografia. Para todos os demais procedimentos do modelo neste cenário, inclusive aqueles relacionados ao tratamento das pacientes, foi utilizado o preço da tabela CBHPM.</p> <p>O painel D-TISS está estruturado para apresentação de dados a partir da base de eventos TISS, selecionados de acordo com critérios de consistência predefinidos que determinam sua inclusão ou exclusão. Portanto, as quantidades e valores apresentados no D-TISS são um recorte dos dados das operadoras de saúde recebidos pelas ANS, e não constituem sua totalidade.</p> <p>Para fins das análises econômicas, em um cenário em que a incorporação de tecnologias em saúde ao Rol se dá de modo contínuo, é essencial a utilização de preços de referência para os medicamentos e</p>

		<p>procedimentos, de modo a padronizar e manter a consistência entre a tecnologia proposta e seus comparadores, trazendo mais transparência para o processo e estabilidade nos resultados.</p> <p>Nesse sentido, o preço para medicamentos estabelecido no âmbito da CMED, sem descontos, é o parâmetro adotado. Para procedimentos, a CBHPM tem sido adotada como referência por, assim como a CMED, ser aplicável ao país como um todo e permitir a comparabilidade de estimativas econômicas de diferentes tecnologias, numa perspectiva mais conservadora.</p> <p>Eventuais variações de preços podem ser apresentadas nas análises de sensibilidade dos estudos econômicos.</p>
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Apresentada planilha de Microsoft Excel®	<p>A planilha está disponível e boa parte das análises são reprodutíveis.</p> <p>Contudo, o PROPONENTE não informa quais parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade, de forma que não é possível avaliar se ela é adequada.</p>

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

O PROPONENTE apresentou um modelo com algumas inadequações para a condição clínica e a tecnologia proposta.

Os pressupostos analíticos estão parcialmente adequados, entretanto, dois aspectos comprometem a análise, a não descrição da periodicidade do rastreamento e a repetição cíclica dos custos do procedimento cirúrgico, anual, em mulheres elegíveis para esse procedimento.

6.2 Resultados

QUADRO 22. Principais resultados apresentados pelo proponente.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Parâmetros clínicos foram referenciados e baseados em um ensaio clínico randomizado incluído no PTC (To-Be Trial [2,4]) e uma revisão sistemática (Yang, 2020 [6]) identificada por busca manual.	<p>Ressalta-se com relação aos parâmetros apresentados pelo PROPONENTE que a maioria foram baseados na estimativa pontual de um único ensaio clínico randomizado. Com exceção das probabilidades de detecção do câncer e a taxa de cânceres invasivos detectados com o exame de US, calculada a partir dos dados publicados em uma revisão sistemática (Yang et al, 2020 [6]).</p> <p>Ainda, o cálculo realizado para conversão da probabilidade de morte em 5 anos para mortalidade mensal precisa ser verificado. Para obter a probabilidade mensal, a probabilidade original deve ser convertida para taxa e só depois convertida novamente à probabilidade conforme demonstrado por Briggs et al (25). Ressalta-se ainda que, a conversão de uma probabilidade em 5 anos para uma probabilidade anual, mesmo se realizada corretamente, assume que o risco do evento é constante no período analisado. No entanto, isto de fato não ocorre, como pode</p>

		<p>ser observado nas curvas de sobrevida da referência citada pelo proponente. O mais apropriado seria a extrair os dados das respectivas curvas de sobrevida e aplicar as probabilidades adequadas a cada ciclo do modelo (25).</p> <p>Os parâmetros carecem de citação explícita completa para facilitar a verificação, preferencialmente no texto do dossiê. A citação se encontra na planilha anexada e alguns estudos estão com citação incompleta.</p>
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O PROPONENTE apresentou as estimativas de custo e efetividade incremental por cada intervenção e uma razão de custo efetividade incremental baseada no resultado do modelo híbrido (Árvore de Decisão e Markov)	O Cenário 2 elaborado pelo PROPONENTE é inadequado pois considerou o preço D-TISS apenas para os procedimentos de tomossíntese e mamografia. Para todos os demais procedimentos do modelo neste cenário, inclusive aqueles relacionados ao tratamento das pacientes, foi utilizado o preço da tabela CBHPM.
Análise de sensibilidade	O PROPONENTE apresentou a análise das incertezas do modelo declarando que variou parâmetros de custo e parâmetros estruturais (análise de sensibilidade multivariada).	Ressalta-se que o PROPONENTE não informa quais parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade, de forma que não é possível avaliar se ela é adequada.
Caracterização da heterogeneidade	Não realizada	Não aplicável

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Nenhum comentário adicional.

QUADRO 23. Razão de custo-efetividade incremental (rcei) da avaliação econômica elaborada pelo proponente.

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Comparador	13,7700		9.530,73		
Tecnologia-Intervenção	13,7802	0,0102	7.017,53	- 2.513,21	Dominante

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
Em função de algumas inadequações do modelo (cadeia de Markov) não foi possível avaliar a validade dos resultados da avaliação econômica, a estimativa dos custos e probabilidades erradas podem ter afetado a precisão do achado do caso base e gera incerteza em relação aos resultados econômicos da saúde.

6.3 Discussão e conclusões

QUADRO 24. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O PROPONENTE concluiu que a TDM+s2D incrementou os anos de vida ganhos em 0,01 com uma redução de custo, para o cenário 1 (baseado na CBHPM)	Nota-se que existe um incremento bastante discreto no ganho de efetividade com a comparação direta entre o TDM+s2D e a MD. Não apenas no desfecho principal (anos de vida ganhos) mas nos desfechos intermediários,

	<p>de R\$ 2.513,21 por paciente, e para o cenário 2 (baseado na D-TISS) de R\$ 3.338,83 por paciente. Tornando a TDM+s2D, desta forma, a alternativa dominante.</p>	<p>apresentando uma redução de 0,49% na quantidade de biópsias realizadas, e de 0,69% nas reconvocações.</p> <p>De acordo com o modelo apresentado, após a primeira rodada de rastreamento, as pacientes podem ser diagnosticadas com câncer localizado ou invasivo. As pacientes diagnosticadas com câncer seguem no modelo recebendo tratamento até que venham a óbito. Já as pacientes que não tiveram diagnóstico de câncer permanecem no modelo por 20 anos ou até a sua morte, sem participar de nenhum rastreamento subsequente. Desta forma, o modelo econômico não considera a periodicidade do rastreamento e, portanto, não é uma representação adequada do cenário em análise. Tendo o modelo um horizonte temporal de 20 anos, este deveria prever que as mulheres não diagnosticadas com câncer fariam novo rastreamento após dois anos, por exemplo, a depender da periodicidade do rastreamento, e, a cada rastreamento, novos casos de câncer seriam detectados. Os custos do rastreamento periódico das mulheres sem câncer não são considerados no modelo, bem como não são considerados os custos de tratamento dos casos de câncer diagnosticados nos rastreios subsequentes.</p>
Limitações	<p>O PROPONENTE não apresentou discussão dos resultados nem mencionou as possíveis limitações da avaliação econômica</p>	<p>As principais limitações associadas à análise apresentada se referem à confiança nas estimativas de utilidade e ao fato de maioria dos</p>

		parâmetros terem sido derivados de estudo único.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O PROPONENTE afirmou que a incorporação da TDM+s2D constitui uma alternativa dominante pois a intervenção foi associada com aumento de tempo de vida e uma redução de custos.	<p>Não houve discussão sobre a generalização dos resultados nem sobre a comparação dos achados com outros estudos.</p> <p>Entretanto, estudos similares comparando as mesmas tecnologias, diferem dos resultados apresentados. Em alguns casos, a intervenção foi considerada não custo-efetiva devido ao limiar utilizado no país. Outro estudo, encontrou valores muito pequenos em termos de ganho de benefício para justificar a incorporação (26-29).</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Nenhum comentário adicional.

6.4 Elementos pós-texto

QUADRO 25. Elementos pós-texto da avaliação econômica.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequada	Todas as referências utilizadas foram citadas, mas algumas, relativas a

		parâmetros da avaliação econômica, foram mencionadas apenas na planilha e de maneira incompleta.
--	--	--

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Nenhum comentário adicional.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

QUADRO 26. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Idem
Modelo	Dinâmico	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar	Adequado	Idem
Horizonte temporal	5 anos, de 2023 a 2027.	Adequado	Os PARECERISTAS também empregaram um horizonte temporal de 5 anos, porém considerando o período de 2024 a 2028.
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada	Adequado	Idem
Comparador	Mamografia digital	Adequado	Idem
Cenários	Cenário referência: mamografia digital	Inadequado	Os pareceristas consideraram apenas um cenário no qual os

	<p>Cenário projetado 1: tomossíntese - preços de acordo com a CBHMP.</p> <p>Cenário projetado 2: tomossíntese - preços de acordo com valores médios praticados na saúde suplementar, com base na D-TISS</p>		<p>custos foram obtidos da tabela CBHMP. Esta decisão se deve às limitações dos custos obtidos a partir da tabela D-TISS, como já foi apontado na análise econômica (quadro 18).</p>
Participação no mercado	<p>Primeiro ano – 2,5%</p> <p>Segundo ano – 5%</p> <p>Terceiro ano – 7,5%</p> <p>Quarto ano – 10%</p> <p>Quinto ano – 12,5%</p>	Inadequado	<p>Os pareceristas consideram o <i>market share</i> adotado pelo PROPONENTE subestimado e consideraram em suas análises os seguintes valores:</p> <p>Primeiro ano – 5%</p> <p>Segundo ano – 10%</p> <p>Terceiro ano – 15%</p> <p>Quarto ano – 20%</p> <p>Quinto ano – 25%</p> <p>Cabe ressaltar, no entanto, que este é um parâmetro de grande incerteza. O proponente não apresentou um levantamento sobre a capacidade instalada atualmente disponível na rede para realização da tomossíntese, o que inviabiliza uma estimativa de velocidade de difusão da tecnologia de forma mais adequada.</p>

<i>População</i>			
População	Mulheres de 40 a 69, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (padrões B e C de densidade mamária) referidas ao rastreamento populacional do câncer de mama	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	Considerou a projeção do número de beneficiárias com idade entre 40 e 69 anos, a prevalência de mamas nos padrões B e C de densidade mamária (69,60%) e o percentual de participação no rastreio esperado (75%)	Adequado	Idem
Subgrupos	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Foram incluídos os custos relacionados ao rastreamento (tomossíntese ou mamografia), reconvocação (ultrassonografia mamária) e diagnóstico (biópsia). Os preços de procedimentos e exames foram obtidos a partir da tabela CBHMP (cenário 1) e do painel D-TISS (cenário 2).	Adequado	Os custos incluíram aqueles relacionados à tomossíntese mamária, reconvocação (ultrassonografia) e diagnóstico (biópsia). Os valores dos procedimentos foram obtidos a partir da tabela CBHPM.

Componentes e fontes (comparadores)	Idem aos custos da tecnologia	Adequado	<p>Os custos incluíram aqueles relacionados à mamografia digital, reconvocação (ultrassonografia) e diagnóstico (biópsia)</p> <p>Os valores dos procedimentos foram obtidos a partir da tabela CBHPM.</p>
Custos associados	<p>Foram incluídos os custos do tratamento das pacientes diagnosticadas com câncer de mama, os quais incluíram procedimentos cirúrgicos, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, terapias-alvo e exames laboratoriais e de imagem. Foram também considerados os custos de acompanhamento destas pacientes a longo prazo.</p> <p>Os preços de procedimentos e exames foram obtidos a partir da tabela CBHMP (cenário 1) e do painel D-TISS (cenário 2).</p> <p>Para medicamentos, foi considerado preço fábrica com ICMS 18% (PF 18%) de acordo lista de preços da CMED. Os esquemas terapêuticos foram obtidos a partir da bula dos medicamentos.</p>	Inadequado	<p>Para estimar o custo de tratamento e acompanhamento das pacientes durante o horizonte temporal da análise, o PROPONENTE baseou-se no modelo de Markov elaborado para a análise de custo-efetividade. No entanto, como esse modelo apresenta inadequações, o seu uso para estimativa do impacto orçamentário foi inviabilizado. As inadequações do modelo econômico foram discutidas anteriormente.</p> <p>Desta forma, a AIO dos pareceristas incluiu apenas os custos do primeiro ano de tratamento. Estes custos foram aqueles estimados no microcusteio do proponente.</p>

	A frequência e o percentual de uso dos recursos foram obtidos a partir de opinião de especialista.		
Custos não incluídos	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica
Ajustes	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

Os custos do tratamento de pacientes com câncer estão relacionados ao tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) que, por sua vez, dependerão de diferentes fatores como as características clínicas das pacientes, tipo de tumor e tratamento realizado.

Em sua análise de impacto orçamentário (AIO), o PROPONENTE utilizou as estimativas obtidas em seu modelo econômico para calcular o número de pacientes em remissão e com metástase a cada ano. Estas estimativas, por sua vez, foram obtidas de duas referências diferentes. No caso da SG, foi utilizado um estudo de coorte brasileiro que incluiu pacientes diagnosticadas entre os anos de 2000 e 2012 (31). Com relação aos dados de SLP, as probabilidades foram obtidas a partir de uma avaliação econômica que comparou diferentes estratégias de rastreamento de câncer de mama sob a perspectiva canadense (32). As probabilidades de progressão deste estudo foram estimadas pelo método de máxima verossimilhança a partir de uma base dados sobre câncer daquele país.

Apesar da probabilidade de ocorrência de doença metastática influenciar diretamente os custos estimados, o proponente não avaliou a certeza da evidência sobre a SLP e SG empregadas em seu modelo ou discutiu os impactos do uso de dados canadenses em um modelo elaborado para o cenário brasileiro. E, de fato, os resultados da AIO do proponente são significativamente impactados pela redução dos gastos com o tratamento da doença metastática que ocorreria caso a tomossíntese de fato resulte no diagnóstico mais precoce da doença. Por isso, os pareceristas concluíram que os resultados da AIO do proponente são incertos e é difícil prever se esta economia de fato se concretizará, ou em qual magnitude, no horizonte temporal de 5 anos adotado na AIO.

A inclusão de custos futuros em AIO ainda é discutida na literatura, porém há consenso de que eles devem ser incluídos desde sejam relevantes para análise, ocorram no horizonte de tempo definido

e que estejam subsidiados por evidência robusta (33). No entanto, há grande incerteza sobre os custos futuros relacionados à progressão da doença e, por isso, os pareceristas não incluíram estes custos em sua análise, mas sim, consideraram apenas os custos de curto prazo relacionados ao tratamento das pacientes no primeiro ano após o diagnóstico da doença.

QUADRO 27. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	2.605.605	Ano 1	2.502.112
Ano 2	2.655.144	Ano 2	2.545.266
Ano 3	2.702.315	Ano 3	2.585.680
Ano 4	2.747.043	Ano 4	2.623.232
Ano 5	2.789.216	Ano 5	2.657.968
Total	13.499.323	Total	12.914.258
Média anual	2.699.864	Média anual	2.582.852

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Sem comentários adicionais

QUADRO 28. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com Tomossíntese	0%	0%	0%	0%	0%
Sem Tomossíntese	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

Com Tomossíntese	2,5%	5%	7,5%	10%	12,5%
Sem Tomossíntese	97,5%	95%	92,5%	90%	87,5%

QUADRO 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo parecerista.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com Tomossíntese	0%	0%	0%	0%	0%
Sem Tomossíntese	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com Tomossíntese	5%	10%	15%	20%	25%
Sem Tomossíntese	95%	90%	85%	80%	75%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

A progressão estimada de participação no mercado é incerta. O proponente não apresentou uma análise sobre a oferta de exames de tomossíntese já existente e adotou um *market share* tímido justificado pelo fato de que haveria necessidade de ampliação da oferta de exames. No entanto, apesar desta incerteza, os PARECERISTAS optaram por adotar um *market share* maior pois entenderam que aquele do proponente poderia estar subestimado.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, e apresentadas no Quadro 23, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 23 (quarta coluna).

QUADRO 30. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do Parecerista
Impacto por cenário	Cenário 1: <i>Cenário referência:</i> R\$ 43.884.624.326 <i>Cenário projetado 1:</i> R\$ 44.545.753.406 Cenário 2: <i>Cenário referência:</i> R\$ 38.321.509.906 <i>Cenário projetado 2:</i> R\$ 37.865.102.750	Adequado	Cenário 1: <i>Cenário referência:</i> R\$ 28.839.040.725 <i>Cenário projetado 1:</i> R\$ 30.532.370.814
Impacto incremental	Cenário 1: R\$ 661.129.078 Cenário 2: - R\$ 184.245.577 (Observação: este foi o valor apresentado no quadro 11 do relatório do proponente. Porém ele não corresponde à diferença entre o impacto total dos cenários referência 2 e projetado 2 aos demais valores apresentados no mesmo quadro. Pelos valores apresentados, o impacto incremental seria de - R\$ 456.407.155).	Parcialmente adequado	Cenário 1: R\$ 1.693.330.089
Caracterização da incerteza	Realizada análise de sensibilidade probabilística	Inadequada	O proponente não informa quais parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade probabilística.

QUADRO 31. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		
Item	Valor	Referência
Custo do rastreamento com Tomossíntese cenário 2	R\$ 551,71	D-TISS, CBHPM, CMED, opinião de especialista
Custo do rastreamento com Mamografia digital cenário 2	R\$ 146,72	
Custo do rastreamento com Tomossíntese cenário 1	R\$ 1.851,62	CBHPM, CMED, opinião de especialista
Custo do rastreamento com Mamografia digital cenário 1	R\$ 629,86	
Custo do tratamento do câncer mama de intervalo 1º ano	R\$ 186.422,76	
Custo do tratamento do câncer mama de intervalo demais anos	R\$ 3.577,47	
Custo do tratamento do câncer mama localizado (DCIS) 1º ano	R\$ 27.902,09	
Custo do tratamento do câncer mama localizado (DCIS) demais anos	R\$ 1.021,27	
Custo do tratamento do câncer mama TMN I 1º ano	R\$ 69.158,69	
Custo do tratamento do câncer mama TMN I demais anos	R\$ 4.045,24	
Custo do tratamento do câncer mama TMN II 1º ano	R\$ 187.723,59	
Custo do tratamento do câncer mama TMN II demais anos	R\$ 4.045,24	
Custo do tratamento do câncer mama TMN III 1º ano	R\$ 208.082,60	
Custo do tratamento do câncer mama TMN III demais anos	R\$ 3.577,47	
Custo do tratamento do câncer mama metastático	R\$ 426.593,33	
Parecerista – Cenário 1		
Item	Valor	Referência
Custo do rastreamento com Tomossíntese	R\$ 1.851,62	

Custo do rastreamento com Mamografia digital	R\$ 629,86	CBHPM, CMED, opinião de especialista
Custo do tratamento do câncer mama de intervalo 1º ano	R\$ 186.422,76	
Custo do tratamento do câncer mama localizado (DCIS) 1º ano	R\$ 27.902,09	
Custo do tratamento do câncer mama TMN I 1º ano	R\$ 69.158,69	
Custo do tratamento do câncer mama TMN II 1º ano	R\$ 187.723,59	
Custo do tratamento do câncer mama TMN III 1º ano	R\$ 208.082,60	

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

O cenário 2 do proponente em que os custos foram obtidos a partir do D-TISS foi desconsiderado devido às limitações desta fonte de dados conforme discutido anteriormente.

QUADRO 32. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente				
Período	Cenário de Referência 1	Cenário 1	Cenário de Referência 2	Cenário 2
2023	R\$ 5.951.110.450	R\$ 6.092.519.457	R\$ 4.877.332.122	R\$ 4.964.672.163
2024	R\$ 7.093.328.774	R\$ 7.193.491.028	R\$ 5.999.135.530	R\$ 5.980.246.110
2025	R\$ 8.543.954.633	R\$ 8.675.781.680	R\$ 7.430.322.088	R\$ 7.359.313.499
2026	R\$ 10.224.861.941	R\$ 10.371.271.554	R\$ 9.092.796.696	R\$ 8.932.013.288
2027	R\$ 12.071.368.527	R\$ 12.212.689.687	R\$ 10.921.923.469	R\$ 10.628.857.690
Total	R\$ 43.884.624.325	R\$ 44.545.753.406	R\$ 38.321.509.905	R\$ 37.865.102.750
Parecerista				
Período	Cenário de Referência 1	Cenário 1	Cenário de Referência 2	Cenário 2
2024	R\$ 5.587.506.712	R\$ 5.695.777.492	-	-
2025	R\$ 5.683.875.202	R\$ 5.904.151.483	-	-
2026	R\$ 5.774.124.419	R\$ 6.109.785.199	-	-
2027	R\$ 5.857.982.758	R\$ 6.312.030.257	-	-
2028	R\$ 5.935.551.635	R\$ 6.510.626.384	-	-
Total	R\$ 28.839.040.725	R\$ 30.532.370.815	-	-

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários adicionais

QUADRO 33. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 – Referência
2024	R\$ 141.409.007	R\$ 87.340.041
2025	R\$ 100.162.254	-R\$ 18.889.420 (*)
2026	R\$ 131.827.047	-R\$ 71.008.589 (*)
2027	R\$ 146.409.613	-R\$ 160.783.408 (*)
2028	R\$ 141.321.160	-R\$ 293.065.779 (*)
Total	R\$ 661.129.081	-R\$ 456.407.155 (*)
Média	R\$ 132.225.816	-R\$ 91.281.431 (*)
Parecerista		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 – Referência
2024	R\$ 108.270.780	-
2025	R\$ 220.276.281	-
2026	R\$ 335.660.780	-
2027	R\$ 454.047.499	-
2028	R\$ 575.074.749	-
Total	R\$ 1.693.330.089	-
Média	R\$ 338.666.018	-

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

(*) Estes valores foram calculados pelos PARECERISTAS já que o valor do impacto incremental em cinco anos apresentado pelo proponente não corresponde à diferença do impacto total dos cenários analisados.

7.3 Discussão e conclusões

QUADRO 34. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O proponente apresenta a sumarização dos achados	Adequado
Limitações	O proponente não discute as limitações da AIO.	Os proponentes não abordam as limitações da análise ou suas implicações para os resultados obtidos.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O proponente não discute aspectos relacionados à generalização dos achados ou implicações para a prática.	A capacidade de generalização dos resultados é incerta tendo em vista as limitações da análise, em especial em relação ao <i>market share</i> .

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Sem comentários adicionais.

7.4 Elementos pós-texto

QUADRO 35. Elementos pós-texto da AIO.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e se todas as referências citadas foram apresentadas de modo adequado

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

QUADRO 36. Avaliação de agências nacional e internacionais de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	<p>A associação canadense forneceu uma declaração de posição sobre a utilização da TDM no rastreamento do câncer de mama, recomendando a técnica para reduzir as taxas de reconvocação desnecessárias, aumentar as taxas de detecção de câncer, reduzir as taxas de câncer de intervalo e aumentar o valor preditivo positivo (VPP) para lesões reconvocadas. Assim, recomenda-se a troca ou atualização das unidades de MD para uma unidade TDM quando for a hora de substituir as unidades de mamografia em fim de vida útil.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000121_PTC - Revisão Sistemática - página 21]</p>	<p>O CADHT não recomenda o uso da tecnologia. Em seu relatório, datado de 28/10/2019, o CADHT relata que não houve evidência sobre o efeito da TDM nos desfechos clínicos do câncer de mama, como mortalidade ou sobrediagnóstico. Como tal, o benefício clínico da utilização de TDM sozinha ou em combinação a MD não é claro.</p> <p>As evidências em torno do efeito da TDM em combinação com MD, em comparação com MD sozinha, na taxa de detecção de câncer (TDC) e na taxa de reconvocação foram conflitantes.</p> <p>Dadas as evidências conflitantes e as incertezas relacionadas à heterogeneidade, as evidências disponíveis tornam difícil concluir se a TDM pode ser útil em um contexto de triagem.</p> <p>https://www.cadth.ca/digital-breast-tomosynthesis-screening-and-diagnosis-breast-cancer-review-diagnostic-accuracy-cost</p>
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado	Até o momento, não houve solicitação de avaliação para incorporação da tecnologia pela CONITEC.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentado	Não foram encontradas avaliações ou relatórios para a tecnologia.

<p>MSAC, Austrália http://www.msac.gov.au/</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O MSAC em conjunto com o requerente (The Royal Australian & New Zealand College of Radiologists) solicitou que o requerimento 1567 – Tomossíntese mamária digital (DBT ou mamografia 3D) fosse colocado em espera.</p> <p>O MSAC encaminhou esta inscrição para o Fundo Futuro de Pesquisa Médica (MRFF) para uma oportunidade de concessão de pesquisa para um Sistema de Saúde Direcionado e uma Organização Comunitária. O MRFF oferece uma oportunidade para apoiar a pesquisa que aborda questões que se concentram na eficácia comparativa dos serviços de saúde e áreas da prática do sistema de saúde com evidências baixas ou insubstanciais.</p> <p>O MSAC revisará a pesquisa quando ela estiver disponível.</p> <p>http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1567-public</p>
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>Não foram encontradas avaliações ou relatórios para a tecnologia.</p>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; MSAC: Medical Services Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium.

QUADRO 37. Diretriz brasileira, posicionamento de sociedades médicas e comitês internacionais.

Instituição	Proponente	Parecerista
Instituto Nacional de Câncer https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil	Não apresentado	<p>O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com a tomossíntese, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia convencional (recomendação contrária forte: os possíveis danos provavelmente superam os possíveis benefícios).</p>
European Commission Initiative on Breast Cancer	<p>A Comissão Europeia, através do Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDG) da <i>European Commission Initiative on Breast Cancer</i>, para mulheres assintomáticas de 50 a 69 anos com risco médio de câncer de mama no contexto de um programa de triagem organizado, recomenda²²:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sugere-se o uso de TDM ou MD no contexto de um programa de triagem organizado; - Sugere-se não usar a TDM associada à MD no contexto de um programa de rastreamento organizado. <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20231000121_PTC - Revisão Sistemática - página 21]</p>	<p>Trata-se de uma recomendação da Comissão Europeia direcionada para uma população que difere (faixa etária, padrões de densidade mamária) da população-alvo deste relatório.</p> <p>A recomendação sugere o uso da tomossíntese digital mamária em vez da mamografia digital especificamente para a população de mulheres assintomáticas com alta densidade mamária detectada em exames de triagem anteriores.</p> <p>A força da recomendação é condicional para a intervenção e foi classificada como muito baixa certeza da evidência.</p> <p>https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/ecibc/european-breast-cancer-guidelines/dense-breast/DBT-or-DM</p>
Italian College of Breast Radiologist, Italian Society of Medical Radiology e Italian Group for Mammography Screening	<p>As sociedades disponibilizaram um documento de posicionamento que resume as evidências sobre TDM e fornece recomendações para seu uso. No cenário de triagem, o TDM em conjunto com a MD aumentou a taxa de detecção em 0,5–2,7% e</p>	<p>Na mesma fonte citada pelo proponente, no entanto, se indica que antes de introduzir TDM como uma ferramenta de triagem de rotina para mulheres de risco médio, devem ser esperados resultados de ensaios clínicos</p>

	<p>diminuiu os falsos positivos em 0,8–3,6% em comparação com o MD sozinho em estudos experimentais observacionais e de teste duplo. A redução na taxa de reconvocação poderia ser menos proeminente naqueles programas de triagem que já apresentam baixas taxas de reconvocação com MD. O aumento da exposição à radiação associado aos protocolos TDM+MD foi resolvido pela introdução de s2D reconstruídas a partir de conjuntos de dados TDM. Assim, sempre que possível, o TDM+s2D deve ser preferido ao TDM+MD.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20231000121_PTC - Revisão Sistemática – página 21]</p>	<p>randomizados e por uma redução estatisticamente significativa e clinicamente relevante na taxa de câncer de intervalo, esperançosamente associada a uma redução no câncer avançado. Caso contrário, um potencial para sobrediagnóstico e sobretratamento não pode ser excluído. Estudos explorando esta questão estão em andamento. A triagem de mulheres com risco intermediário deve seguir as mesmas recomendações, com protocolos específicos para mulheres com história prévia de câncer de mama. Em mulheres de alto risco, se a mamografia for realizada como adjuvante da ressonância magnética ou no caso de contraindicações à ressonância magnética, os protocolos TDM/MD são sugeridos. Existem evidências a favor do uso de TDM em mulheres com sinais/sintomas clínicos e mulheres assintomáticas com achados detectados na triagem convocadas para investigação. A possibilidade de realizar biópsia por agulha ou localização sob orientação de TDM deve ser oferecida quando achados somente de TDM precisam de caracterização ou cirurgia.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540564/</p>
--	--	--

8.2 Considerações sobre a implementação

O equipamento para realizar TDM+s2D é diferente do equipamento utilizado para a MD e deve ser adquirido dos fabricantes que oferecem essa tecnologia no mercado. Ademais, foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura para a correta utilização da TDM+s2D, sendo necessária uma estação de trabalho com monitores específicos para visualização e software para o funcionamento apropriado da tecnologia, conforme foi constatado em visita dos PARECERISTAS a um Centro de Diagnóstico por Imagem para observação da tecnologia em funcionamento.

8.3. Conclusões

As evidências atualmente disponíveis sobre a segurança e a utilidade clínica da Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas, independente do padrão de densidade mamária, são baseadas em uma revisão sistemática composta por ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, com heterogeneidade de moderada e alta. Os resultados observados na metanálise desses estudos mostram que a TDM+s2D pode aumentar a taxa de detecção de câncer e há incertezas acerca de seu efeito sobre a taxa de detecção de câncer invasivo, taxa de reconvocação taxa de biopsias realizadas, taxa de câncer de intervalo e dose glandular média de radiação.

As evidências disponíveis para a população alvo da proposta são oriundas de um ECR (To-Be Trial). Os resultados do referido estudo mostraram que o uso da TDM+s2D versus MD resultou em menor taxa de reconvocação somente para mulheres com padrão de densidade mamária B. Para o padrão C não foi detectada diferença para a taxa de reconvocação entre TDM+s2D e MD. Já a taxa de detecção de câncer de mama e a taxa de biópsia não diferiram com o uso da TDM+s2D versus MD para ambos os padrões de densidade mamária (B e C).

O estudo de custo-efetividade apresentado indicou que a tecnologia avaliada é dominante, em função do custo incremental de R\$ - 2.513,21 para o cenário mais adequado (CBHPM), e um incremento de efetividade de 0,0102 anos de vida ganhos com o uso da Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada em comparação com a Mamografia Digital, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Entretanto, este resultado deve ser analisado com cautela em virtude das limitações discutidas neste relatório.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada foi de R\$ 1.693.330.089, em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos.

9. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/INCA. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2020.
2. Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. In: PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019. 2019.
3. Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes para a Detecção Precoce do câncer de mama no Brasil. Vol. 32, Cadernos de Saúde Pública. 2015. 516–523 p.
4. INCA/Instituto Nacional do Câncer. Parâmetros Técnicos para o Rastreamento do Câncer de Mama [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-o-rastreamento-do-cancer-de-mama>
5. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. Diagn Interv Imaging [Internet]. 2017;98(3):179–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>
6. INCA. A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas [Internet]. 2019. 1–89 p. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
7. Michell MJ, Batohi B. Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. Clin Radiol. 2018 Apr 1;73(4):358–71.
8. Vilaverde F, Rocha A, Reis De Sousa M, Mesquita R, Reis A. Tomossíntese Mamária: O Que O Radiologista Deve Saber Breast Tomosynthesis: What the Radiologist Should Know. 2016;XXVIII:35–41.
9. Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2017 Aug 1;164(3):557–69.
10. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. N Engl J Med. 2016;375(15):1438–47.
11. Zeng B, Yu K, Gao L, Zeng X, Zhou Q. Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. The Breast [Internet].

- 2021 [cited 2022 Jun 3];59:270–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.016>
12. Durand M. Synthesized Mammography: Clinical Evidence, Appearance, and Implementation. *Diagnostics*. 2018 Apr 4;8(2):22.
 13. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(16):1784–6.
 14. Østerås BH, Martinsen ACT, Gullien R, Skaane P. Digital mammography versus breast tomosynthesis: Impact of breast density on diagnostic performance in population-based screening. *Radiology*. 2019;293(1):60–8.
 15. Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, et al. Screening Performance of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography in Community Practice by Patient Age, Screening Round, and Breast Density. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Aug 13];3(7):e2011792–e2011792. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768727>
 16. Heywang-Köbrunner, Sylvia-H., et al. “Tomosynthesis with Synthesised Two-Dimensional Mammography Yields Higher Cancer Detection Compared to Digital Mammography Alone, Also in Dense Breasts and in Younger Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *European Journal of Radiology*, vol. 152, 1 July 2022, p. 110324, www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0720048X22001747, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110324>. Accessed 17 Oct. 2022.
 17. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. Brasília; 2014. 1–148 p.
 18. Weinand S, Hacker A, Jänsch A, Vogelmann T, Heywang-Köbrunner S. Value in Health. 2022; Volume 25, Issue 12, S383. MT30 A Systematic Review of Clinical and Economic Literature of Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis (DBT) Combined With Synthesised Two-Dimensional Mammography (S2D) Versus Digital Mammography Alone (DM).
 19. Khanani S, Hruska C, Lazar A, Hoernig M, Hebecker A, Obuchowski N. Performance of Wide-Angle Tomosynthesis with Synthetic Mammography in Comparison to Full Field Digital Mammography. *Acad Radiol*. 2023 Jan;30(1):3-13. doi: 10.1016/j.acra.2022.03.026.

20. Bernardi D, Gentilini MA, De Nisi M, Pellegrini M, Fantò C, Valentini M, et al. Effect of implementing digital breast tomosynthesis (DBT) instead of mammography on population screening outcomes including interval cancer rates: Results of the Trento DBT pilot evaluation. *Breast*. 2020;50:135–40.
21. Hovda T, Holen ÅS, Lång K, Albertsen JL, Bjørndal H, Brandal SHB, et al. Interval and consecutive round breast cancer after digital breast tomosynthesis and synthetic 2d mammography versus standard 2d digital mammography in breastsreen Norway. *Radiology*. 2020;294(2):256–64.
22. Heindel W, Weigel S, Gerß J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):601–11.
23. Caumo F, Romanucci G, Hunter K, Zorzi M, Brunelli S, Macaskill P, et al. Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;170(2):391–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4756-4>
24. Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, Romanucci G, Rella R, Cugola L, et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the verona screening program. *Radiology*. 2018;287(1):37–46.
25. Andrew Harvey Briggs, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Oxford Univ. Press; 2011.
26. Wang J, Phi XA, Greuter MJW, Daszczuk AM, Feenstra TL, Pijnappel RM, et al. The cost-effectiveness of digital breast tomosynthesis in a population breast cancer screening program. *European Radiology*. 2020 May 7;30(10):5437–45.
27. Sankatsing VDV, Juraniec K, Grimm SE, Joore MA, Pijnappel RM, de Koning HJ, et al. Cost-effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis in Population-based Breast Cancer Screening: A Probabilistic Sensitivity Analysis. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):40–8.
28. Lowry KP, Trentham-Dietz A, Schechter CB, Alagoz O, Barlow WE, Burnside ES, et al. Long-Term Outcomes and Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening With Digital Breast Tomosynthesis in the United States. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019 Sep 10;

29. Movik E, Dalsbø TK, Fagelund BC, Friberg EG, Håheim LL, Skår Å. Digital Breast Tomosynthesis with Hologic 3D Mammography Selenia Dimensions System for Use in Breast Cancer Screening: A Single Technology Assessment [Internet]. PubMed. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2017 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553669/>
30. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em : www.training.cochrane.org/handbook
31. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM e, Oliveira MM de, Lopez RVM, et al. Breast cancer survival in a Brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 2019;29(1):37–46.
32. Gocgun Y, Banjevic D, Taghipour S, Montgomery N, Harvey BJ, Jardine AK, Miller AB. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *Breast*. 2015 Aug;24(4):440-8. doi: 10.1016/j.breast.2015.03.012. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25866350.
33. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014 Jan;17(1):5–14.

10. ANEXOS

ANEXO 1. Checklist de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				10
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		13
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				14
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				13
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.			X		14
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				13

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				14
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				14
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				14
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				23-24
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				23-24
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				24-33

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				15-16
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				17-22
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				33-36
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		33-36
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.		X			
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				37

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				39-40
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				Anexo

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	A idade populacional na avaliação econômica (mulheres de 40 a 69 anos) foi discordante da população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS (mulheres de 50 a 69 anos).
6	Parcial	O ideal seria utilizar um horizonte temporal até o fim da vida (<i>lifetime</i>) ao invés de 20 anos.
14	NA	Todos os custos foram incluídos.
15	NA	Não foram utilizados valores financeiros internacionais.
18	NA	Não foram utilizados métodos analíticos adicionais.
20	Parcial	Não foram explicitados os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.
21	Não	Os efeitos das incertezas não foram comentados pelo proponente, nem apresentados utilizados elementos gráficos (diagrama de tornado, curva de aceitabilidade).
22	Não	Não foram apresentadas pelo proponente as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise ou a generalização dos achados.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

ANEXO 2. Checklist de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				10
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				15
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				16
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				16
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				17
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				17

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				17
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				17
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				17
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	X				17
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				15

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				17
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				17
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		17
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			17
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				15
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				28
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.			X		28
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		28
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			32
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				32

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				33
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
11	NA	Não há cenário 3
15	Parcial	Foram derivados só modelo econômico que apresenta inadequações
16	Não	Os custos não incluídos não foram apresentados
17	NA	Não foram realizados ajustes econômicos

20	Parcial	O valor do impacto orçamentário incremental do cenário 2 não corresponde à diferença entre os impactos totais dos cenários comparados
21	Parcial	Não foram informados quais parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

ANEXO 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo parecerista (anexo externo).

ANEXO 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).