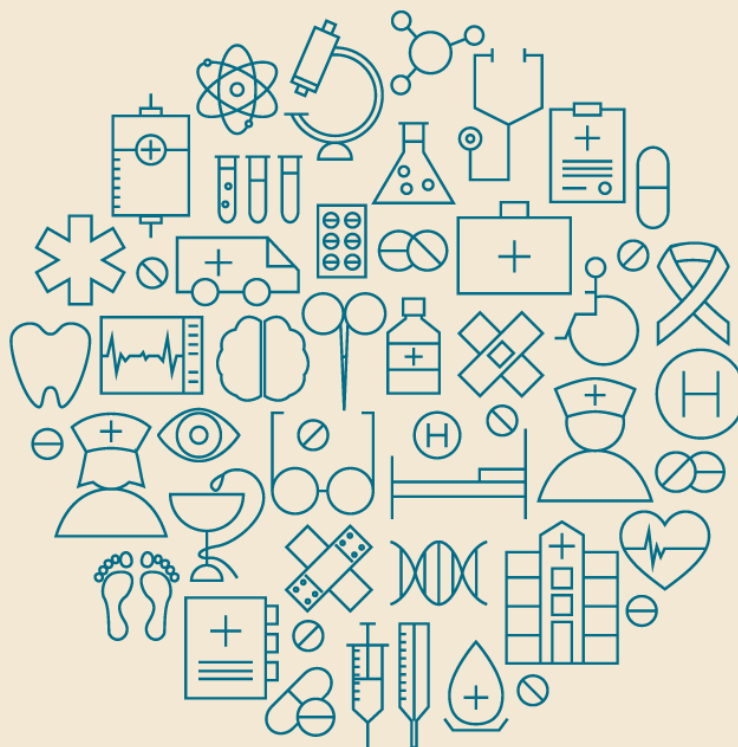


# PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

## Referente à Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

**O teste de 21 genes para determinação do perfil de expressão gênica de tumores em pacientes com câncer de mama em estágio inicial.**



## Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR  
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos  
Gerência Geral de Regulação Assistencial  
Gerência de Assistência à Saúde

Teste de 21 genes para determinação do perfil de expressão gênica de  
tumores em pacientes com câncer de mama em estágio inicial

Elaborado por: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA

Porto Alegre/RS

Maio/2020

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>1</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>4</b>
<b>1      APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2      RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>3      CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>8</b>
3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	8
3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	10
<b>4      PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”) .....</b>	<b>11</b>
<b>5      POPULAÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>6      TECNOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>7      TECNOLOGIAS COMPARADORAS .....</b>	<b>13</b>
<b>8      DESFECHOS .....</b>	<b>14</b>
<b>9      METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS.....</b>	<b>14</b>
9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS .....	14
9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS.....	16
9.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS .....	16
9.4. FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....	16

<b>10</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
10.1.	RESULTADOS DA BUSCA.....	17
10.2.	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	17
10.3.	AValiação DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	21
10.4	SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE).....	22
<b>11</b>	<b>SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>28</b>
<b>14</b>	<b>ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>15</b>	<b>CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>32</b>
<b>16</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>
<b>17</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>42</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVAQ	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ER+	<i>Estrogen Receptor Positive</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2-	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia
IC	Intervalo de Confiança
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
RCEI	Razão de Custo Efetividade Incremental
RE	Receptor de Estrogênio
ROB	<i>Risk of Bias Tool</i>
RP	Receptor de progesterona
RS	Revisão Sistemática
RT-PCR	<i>Real-Time Reverse Transcription PCR</i>
UICC	União Internacional Contra o Câncer

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Classificação de risco utilizada pela DDT do carcinoma de mama. ....	9
<b>Figura 2:</b> Esquemas quimioterápicos de tratamento de acordo com risco sugeridos pela DDT do carcinoma de mama. ....	10
<b>Figura 3:</b> Pontuação do teste de 21 genes e o risco de recidiva do câncer em 10 anos. ....	13
<b>Figura 4:</b> Meta-análise dos dados de mudança da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes do estudo de Carlson et al., 2013. ....	18
<b>Figura 5:</b> Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes do estudo de Augutovski et al., 2015. ....	19
<b>Figura 6:</b> Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes, estratificada pela classificação de risco de recidiva dos pacientes do estudo de Augutovski et al., 2015. ....	20
<b>Figura 7:</b> Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia, estratificada pela classificação de risco de recidiva dos pacientes e risco de viés de seleção dos estudos. ....	20
<b>Figura 8:</b> Modelo proposto pelo proponente .....	25
<b>Figura 9:</b> Impacto orçamentário resultante da incorporação do teste de 21 genes. ....	31
<b>Figura 10:</b> Fluxograma de seleção dos estudos. ....	42

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO).....	11
<b>Quadro 2:</b> Estratégias de busca de evidências e resultados para revisões sistemáticas e estudos primários.....	15
<b>Quadro 4:</b> Qualidade metodológica da revisão sistemática avaliada pela ferramenta de AMSTAR2. ....	22
<b>Quadro 5:</b> População elegível ao teste segundo o proponente. ....	30
<b>Quadro 6:</b> Impacto orçamentário total .....	31
<b>Quadro 7:</b> Impacto orçamentário incremental .....	31
<b>Quadro 8:</b> Motivo de exclusão dos estudos na fase 3 da seleção das evidências. ....	43
<b>Quadro 9:</b> Características dos estudos incluídos (revisões sistemáticas). ....	44

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (summary of findings (SOF) do software GRADE PRO).....23

**Tabela 2:** Tabela de resultados determinísticos apresentada pelo proponente. ....28



## **APRESENTAÇÃO**

Esse PTC se refere à proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Teste de 21 genes, para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial, visando avaliar sua incorporação, no Rol.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste de 21 genes para perfil de expressão gênica de tumor de mama.

**Indicação:** Determinação do perfil de expressão gênica de tumores em pacientes com câncer de mama em estágio inicial.

**Introdução:** O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Atualmente, o tratamento do câncer de mama depende dos critérios prognósticos tradicionais (localização do tumor, idade da paciente, fatores de risco apresentados e estadiamento da doença). No estágio inicial do câncer (estágios 0, I e II), a quimioterapia adjuvante ao tratamento hormonal pode não ser necessária. O teste de 21 genes se propõe a melhorar a classificação do risco de recidiva em relação aos critérios prognósticos tradicionais, indicando quais pacientes se beneficiariam com a quimioterapia.

**Pergunta:** O teste de 21 genes é eficaz, efetivo e seguro para a orientação das decisões de tratamento com quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial?

**Evidências científicas:** Uma busca de evidências foi realizada sistematicamente em bases de dados, sendo recuperado um total de 787 referências. Destas, 12 referências tiveram seus textos avaliados na íntegra, sendo 10 estudos excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Foram incluídas duas revisões sistemáticas com metanálise, Carlson et al., 2013 e Augustvski et al., 2015. Essas revisões revelaram que em cerca de 30% dos pacientes houve mudança na indicação da quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes. A revisão de Carlson et al., 2013 evidenciou ainda que o teste de 21 genes ocasionou a diminuição da indicação do uso de quimioterapia em pacientes com baixo risco de recidiva e o aumento da indicação do uso de quimioterapia nos pacientes com alto risco. Contudo, vale ressaltar que nenhuma das revisões incluídas restringiu a população a pacientes com status HER-2 negativo e não avaliaram os desfechos de sobrevida, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. As revisões sistemáticas foram avaliadas pela metodologia AMSTAR-2, como tendo qualidade metodológica criticamente baixa e baixa.

**Avaliação econômica:** O proponente realizou uma avaliação de custo-efetividade de Markov, sendo composto por três estados de transição: livre de recidiva, recidiva à distância e morte. Contudo, neste modelo, não está claro se o estado “Livre de recidiva” abrangia qualquer recidiva ou apenas a distância. Tal ponto merece destaque, uma vez que caso este estado refere-se a pacientes livres de qualquer recidiva, e o modelo está incompleto, pois os pacientes com recidiva local não apresentam transição pelo mesmo. A perspectiva da análise foi a do Sistema Suplementar de Saúde. Como resultado da avaliação econômica, o proponente considera que o teste de 21 genes é dominante, uma

vez que apresenta maiores benefícios clínicos (anos de vida ganho e AVAQ) a um custo médio menor, com efetividades incrementais de 0,18 AVAQ e 0,21 anos de vida ganhos e diferença de custo de -R\$7 578,32. O modelo do proponente assume uma taxa de mortalidade de pacientes com recidiva a distância constante ao longo dos anos e que a mesma seja independente da classificação do paciente. Contudo, não discute tal limitação e não descreve sobre a generalização dos achados.

**Avaliação de impacto orçamentário (AIO):** A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, para isso foi aplicada a taxa da população coberta por planos de saúde no Brasil. O proponente relata que os impactos orçamentários no cenário atual foram de R\$ 349 317 921,00 e R\$ 1 272 184 854,00 enquanto no cenário proposto os valores foram de R\$ 340 162 540,00 e R\$1 112 594 290,00 para um e cinco anos da análise, resultando em um impacto orçamentário de economia com a incorporação do teste de 21 genes de R\$9 155 381,00 e R\$ 159 590 564,00 em um e cinco anos, respectivamente. O proponente utilizou taxas maiores que a de estudos brasileiros no que se refere aos pacientes com câncer de mama em estágio inicial e status RE+ e HER-2 negativo, assim, acredita-se que a estimativa da população da análise do proponente encontra-se superestimada. Contudo, a análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada.

**Experiência internacional:** O teste de 21 genes não é formalmente aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), contudo o mesmo é comercializado tanto nos EUA quanto no Brasil. Todas as agências internacionais avaliadas recomendam o uso do teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia adjuvante no câncer de mama inicial RE+, HER2-negativo com divergências apenas quando a recomendação segundo o acometimento linfonodal e os critérios do uso. Muitas operadoras de seguros de saúde americanas cobrem o teste de 21 genes para pacientes com câncer de mama invasivo.

**Considerações Finais:** as principais vantagens do uso do teste de 21 genes consistem em poupar pacientes, classificados como baixo risco de recidiva, dos efeitos adversos da quimioterapia e possivelmente aumentar as chances de cura dos pacientes classificados como alto risco de recidiva, uma vez que os mesmos serão submetidos a quimioterapia. Outros pontos positivos que merecem destaque referem-se ao fato que a avaliação econômica realizada pelo proponente demonstrou que o teste de 21 genes foi dominante aos critérios prognósticos tradicionais e o impacto orçamentário com a incorporação do mesmo resultaria em economia. Ressalta-se ainda que o teste de 21 genes é recomendado pelas principais agências internacionais. Não foi possível evidenciar nenhuma desvantagem do teste de 21 genes com as evidências incluídas nesta revisão. Assim, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, recomenda-se com ressalva a incorporação do teste de 21 genes no rol da ANS, com nível de evidência muito baixo e grau de recomendação fraco a favor.

## CONDIÇÃO CLÍNICA

### 3.1 ASPECTOS CLÍNICOS, ASSISTENCIAIS E EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres e tem como principal fator de risco a idade, sendo o maior aumento das taxas de incidência após os 50 anos de idade. Outros fatores de risco estão relacionados a vida reprodutiva da mulher, histórico familiar de câncer de mama, densidade mamária, obesidade dentre outros (KELSEY et al., 1981 e 1993; SIEGEL et al., 2012; BRASIL, 2010 e 2019). As taxas de incidência do câncer de mama no Brasil variam 22,26 a 74,30 a cada 100 000 mulheres, de acordo com as regiões, sendo mais frequente no sul e sudeste (BRASIL, 2015 e 2019).

Em geral, apresenta bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente, contudo quando metastático sistêmico não possui cura. Em média 85% das pacientes sobrevivem após 5 anos de diagnóstico em países desenvolvidos, já no Brasil essa taxa é de 80% (FERLAY et al., 2004; BRASIL, 2015 e 2019).

A portaria Nº 5, de 18 de abril de 2019 aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama e estabelece como diagnóstico confirmatório o exame histopatológico por biópsia da lesão. O material histopatológico também permite a classificação molecular por análise genética ou imuno-histoquímica (BRASIL, 2019). A imuno-histoquímica classifica o câncer de acordo com a quantificação de positividade dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e dos receptores do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2). Além do HER-2, este câncer pode ainda ser subclassificado molecularmente em luminal A, luminal B, luminal híbrido e basal-símile. O câncer de mama também pode ser classificado pelo tipo histopatológico, sendo os mais comuns o carcinoma ductal e lobular infiltrante, tendo este último melhor prognóstico (BRASIL, 2019). Porém, para a definição de tratamento o principal critério classificatório utilizado é o *status* dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona e HER-2 (ONITILLO et al., 2009; HUGH et al., 2009; TANG et al., 2011; BRASIL, 2019). Não foram encontrados estudos, de abrangência nacional, do perfil imuno-histoquímico da população brasileira com câncer de mama, contudo, uma coorte do sudeste do país revelou que a maioria dos pacientes com câncer de mama não apresentavam comprometimento linfonodal (55,4%), tinham receptores positivos de estrogênio (74,7%) e progesterona (69,7%); e HER-2 negativo (57,5%) (FAYER et al., 2016).

Outro fator preponderante no tratamento e prognóstico do câncer de mama é estadiamento do mesmo, feito de acordo com a extensão locorregional e a distância dos tumores. A DDT do Carcinoma de Mama adota o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC) para

estadiamento dos tumores, que avalia as características do tumor, o acometimento linfonodal e a presença de metástase a distância, classificando o câncer de mama em cinco estádios principais (estágios 0, I, II, III e IV). Os estágios 0, I e II são considerados como estágios iniciais do câncer de mama, nos quais o tumor está limitado à mama e as chances de cura são maiores (BRASIL, 2019; AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER, 2017). Um estudo brasileiro revelou que do total de mulheres que conheciam o estadiamento do câncer de mama no momento do diagnóstico, 59,9% tinham câncer no estágio inicial (19,5% e 40,4%, nos estágios I e II, respectivamente), sendo esse percentual menor entre a população socialmente mais desfavorecida (SANTOS-SILVA et al., 2019).

Outro importante fator a ser avaliado é o risco de recorrência do câncer de mama, podendo ser classificado em baixo, intermediário e alto risco (Figura 1) (GOLDHIRSCH et al., 2007; BRASIL, 2019).

**FIGURA 1:** Classificação de risco utilizada pela DDT do carcinoma de mama.

<b>Baixo Risco</b>	<p>O paciente não teve comprometimento linfonodal e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor patológico com tamanho de até 2 cm e,</li> <li>• Grau histológico e/ou nuclear 1 e,</li> <li>• RE ou RP positivo e,</li> <li>• HER-2 negativo e,</li> <li>• Subtipo molecular Luminal A e,</li> <li>• Paciente com idade igual ou acima de 35 anos.</li> </ul>
<b>Risco Intermediário</b>	<p>Paciente sem comprometimento linfonodal e que atenda a pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor patológico com tamanho maior que 2 cm ou,</li> <li>• Grau histológico e/ou nuclear 2 ou 3 ou,</li> <li>• RE ou RP negativos ou,</li> <li>• Subtipo molecular Luminal B (HER-2 negativo) ou,</li> <li>• Paciente com menos de 35 anos de idade.</li> </ul> <p>Ou</p> <p>Paciente com 1 a 3 linfonodos positivos (comprometidos) e RE positivo.</p>
<b>Alto Risco</b>	<p>Paciente com 4 ou mais linfonodos positivos (comprometidos).</p> <p>Ou</p> <p>Paciente sem comprometimento linfonodal e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor patológico com tamanho maior que 2 cm e,</li> <li>• RE e RP negativos e,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>HER-2 negativo.</li> </ul> <p>Ou</p> <p>Paciente sem comprometimento linfonodal, com tumor patológico com tamanho maior que 1 cm e HER-2 positivo.</p>
--	---

RE: Receptores de Estrogênio; RP: Receptor de Progesterona; HER-2: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 – do inglês *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative*. **Fonte:** Apud BRASIL, 2019.

### 3.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

Atualmente, o tratamento e prognóstico do câncer de mama depende da localização do tumor, da idade da paciente, dos fatores de risco apresentados e do estadiamento da doença. A DDT do Carcinoma de Mama prevê como opções terapêuticas: cirurgia do tumor primário, radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia e hormonioterapia) (Figura 2) (BRASIL, 2019).

**FIGURA 2:** Esquemas quimioterápicos de tratamento de acordo com risco sugeridos pela DDT do carcinoma de mama.

RISCO/STATUS HORMONAL	PRÉ-MENOPAUSA	PÓS-MENOPAUSA
Baixo Risco	Tamoxifeno - se RH positivo – por 5 anos. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront*, ou switch** - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 8 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront* ou switch** - se RH positivo. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 8 ciclos.
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 8 ciclos;  Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. ***  Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 8 ciclos;  Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. ***  Se RH positivo – tamoxifeno ou inibidor de aromatase upfront, ou switch.

AC: Esquema quimioterápico envolvendo doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> e Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>; TC: Esquema quimioterápico envolvendo docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> e Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>; CMF: Esquema quimioterápico envolvendo Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> e Fluorouracila 600 mg/m<sup>2</sup>; FEC: Esquema quimioterápico envolvendo Fluorouracila 500mg/m<sup>2</sup>, Epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> e Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>; FAC: Esquema quimioterápico envolvendo Fluorouracila 500mg/m<sup>2</sup>, Doxorrubicina 50mg/m<sup>2</sup> e Ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>; TMX: Tamoxifeno; RE: Receptores de Estrogênio; RP: Receptor de Progesterona; HER-2: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 – do inglês *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative*.  
**Fonte:** BRASIL, 2019.

No estágio inicial do câncer de mama, cerca de 70% das mulheres diagnosticadas não precisam ser submetidas a quimioterapia (SPARANO et al., 2018). Dessa forma, visando evitar que pacientes sejam submetidas a quimioterapia sem necessidade, o teste de 21 genes se propõe a melhorar a classificação do risco de recidiva em relação aos critérios prognósticos tradicionais (idade, estadiamento e características imuno-histopatológicas do tumor), indicando quais pacientes se beneficiariam com a quimioterapia. Em um estudo multicêntrico prospectivo, o teste de 21 genes alterou as recomendações de tratamento com quimioterapia em 40,7% dos pacientes, sendo a indicação de quimioterapia reduzida de 59,7% para 40,3% (KUCHEL et al., 2016).

## PERGUNTA DE PESQUISA (“QUESTÃO PICO”)

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial, visando avaliar a sua incorporação no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dessa forma, construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

**QUADRO 1:** Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama em estágio inicial RE+/Her2-.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Teste de 21 genes para perfil de expressão gênica de tumor de mama.
<b>Comparações</b>	Critérios prognósticos tradicionais: idade, estadiamento (tamanho de tumor e status nodal) e características histopatológicas, histoquímicas.
<b>Desfechos</b>	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença, mudança na indicação de quimioterapia e qualidade de vida.
<b>Desenho dos estudos</b>	Revisões sistemáticas com e sem meta-análise; na ausência

	destes, serão buscados estudos primários: estudos de acurácia prognóstica, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, ensaios clínicos controlados.
--	--

**Pergunta:** O teste de 21 genes é eficaz, efetivo e seguro para a orientação das decisões de tratamento com quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial?

## POPULAÇÃO

Foram selecionados estudos com pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+/HER-2 negativo. Conforme já relatado, estudos brasileiros relatam taxas de 59,9%, 74,7% e 57,5% de pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+ e HER-2 negativo, respectivamente (SANTOS-SILVA et al., 2019; FAYER et al., 2016).

O proponente relatou utilizar na análise de avaliação econômica à quantidade de pacientes que recebeu indicação de quimioterapia e hormonioterapia ou hormonioterapia isolada antes e depois do resultado do teste de 21 genes proveniente do estudo de Kuchel et al (2016). Neste estudo a média de idade das pacientes era de 55 anos.

## TECNOLOGIA

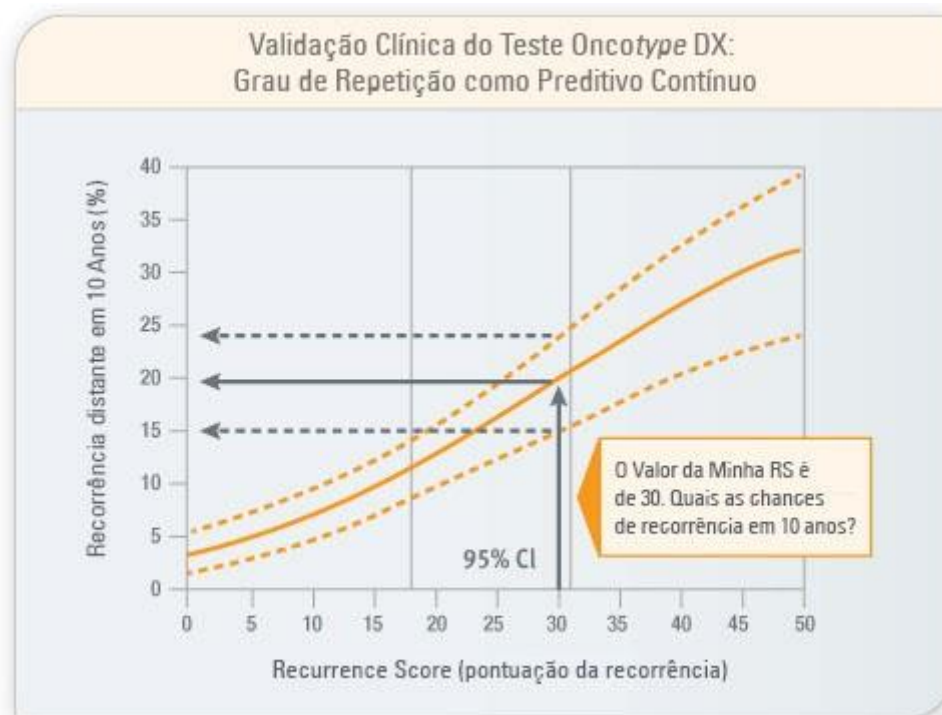
O teste de 21 genes é um teste validado de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR), que fornece prognóstico (risco de recorrência distante em 10 anos) e informações preditivas (a probabilidade de benefício da quimioterapia) para pacientes com câncer de mama invasivo em estágio inicial, RE+ e HER2-. O Teste de 21 genes traça o perfil de expressão gênica do tumor com base no tecido da biopsia realizada e, com base nos resultados, atribui o *recurrence score* ao paciente, que indica qual o benefício que esse paciente teria com a quimioterapia adjuvante e qual o risco de recidiva e mortalidade desse paciente.

Esse *recurrence score* é calculado usando um algoritmo que fornece o nível de expressão de 16 genes relacionados ao câncer de mama e cinco genes de referência para cada amostra de tumor, sendo o resultado um número entre 0 e 100. Este *score* é caracterizado em baixo risco (*score* < 18),



intermediário (score entre 18 e 30) e avançado (score > 31). Assim, pacientes com valores de *recurrence score* menores que 18 têm menos risco de voltarem a ter câncer, e consequentemente, menos possibilidade de obterem benefício com a quimioterapia. Dessa forma, as decisões orientadas pelo teste de 21 genes podem poupar alguns pacientes que apresentam baixo risco de recidiva dos efeitos adversos associados à quimioterapia (como por exemplo neurotoxicidade e cardiotoxicidade), enquanto também podem identificar pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem da quimioterapia por apresentarem alto risco de recidiva (pacientes com *recurrence score* maior que 31) (SWAIN et al., 2003; GANZ et al., 2008; AZIM et al., 2011; SMITH et al., 2003; CONROY et al., 2013).

**FIGURA 3:** Pontuação do teste de 21 genes e o risco de recidiva do câncer em 10 anos.



Fonte: OncotypeQ®, 2020.

## TECNOLOGIAS COMPARADORAS

A análise comparou o Teste de 21 genes com a abordagem convencional de critérios de seleção dos pacientes ao uso da quimioterapia. A abordagem convencional avalia os seguintes

critérios diagnósticos em mulheres com câncer de mama em estágio inicial RE+/Her2- (GIULIANO et al., 2018; NCCN, 2018):

- Idade;
- Tamanho do tumor,
- Status nodal,
- Características histopatológicas.

## **DESFECHOS**

Para a seleção dos estudos, foram incluídos estudos que avaliassem desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença, mudança na indicação de quimioterapia e qualidade de vida.

## **METODOLOGIA PARA BUSCA E ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS**

### **9.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS**

Uma estratégia de busca foi construída para avaliar a eficácia, efetividade e segurança do teste de 21 genes para determinação do perfil de expressão gênica de tumores em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+/HER-2 negativo. Visando não perder nenhum estudo importante, a estratégia de busca não restringiu o desfecho dos estudos nem a data ou idioma das publicações. A busca de evidências foi realizada sistematicamente nas bases de dados Medline (PubMed), Lilacs, Cochrane Library e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Essas estratégias de buscas foram validadas no Epistemonikos e google. Ademais, foi realizada a busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos, objetivando a identificação de artigos elegíveis não recuperados pela estratégia de busca. Além disso, em caso de ausência de revisões sistemáticas, será realizada pesquisa na base ClinicalTrials.gov para identificação de possíveis estudos primários em andamento, previamente registrados e não publicados. Abaixo estão detalhadas a estratégia de busca (Quadro 2).

**QUADRO 2:** Estratégias de busca de evidências e resultados para revisões sistemáticas e estudos primários.

Base	Data	Estratégia	Localizados
MEDLINE via pubmed:	06/01/2020	(((((("Breast Neoplasm") OR "Neoplasm, Breast") OR "Breast Tumors") OR "Breast Tumor") OR "Tumor, Breast") OR "Tumors, Breast") OR "Neoplasms, Breast") OR "Breast Cancer") OR "Cancer, Breast") OR "Mammary Cancer") OR "Cancer, Mammary") OR "Cancers, Mammary") OR "Mammary Cancers") OR "Malignant Neoplasm of Breast") OR "Breast Malignant Neoplasm") OR "Breast Malignant Neoplasms") OR "Malignant Tumor of Breast") OR "Breast Malignant Tumor") OR "Breast Malignant Tumors") OR "Cancer of Breast") OR "Cancer of the Breast") OR "Mammary Carcinoma, Human") OR "Carcinoma, Human Mammary") OR "Carcinomas, Human Mammary") OR "Human Mammary Carcinomas") OR "Mammary Carcinomas, Human") OR "Human Mammary Carcinoma") OR "Mammary Neoplasms, Human") OR "Human Mammary Neoplasm") OR "Human Mammary Neoplasms") OR "Neoplasm, Human Mammary") OR "Neoplasms, Human Mammary") OR "Mammary Neoplasm, Human") OR "Breast Carcinoma") OR "Breast Carcinomas") OR "Carcinoma, Breast") OR "Carcinomas, Breast")) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Oncotype DX") OR "21-gene assay") OR "21-gene Recurrence Score assay"))	600
LILACS	06/01/2020	(mh:(Breast Neoplasms)) AND (tw:("Oncotype DX")) OR (tw:("21-gene assay")) OR (tw:("21-gene Recurrence Score assay"))	21
COCHRANE LIBRARY	06/01/2020	#1 "21-gene Recurrence Score assay" #2 "Oncotype DX" #3 "21-gene assay" #4 "gene expression assay" #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 "breast cancer" #7 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #8 #6 or #7 #9 #5 AND #8	131

CRD	20/01/2020	(MeSH DESCRIPT) AND (21-gene Recurrence Score assay OR Oncotype DX OR 21-gene assay OR gene expression assay)	35
-----	------------	---	----

## 9.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram considerados elegíveis estudos do tipo revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, e na ausência desses estudos primários (ensaios clínicos), que avaliassem o uso do teste de 21 genes para perfil de expressão gênica de tumor de mama comparado aos critérios prognósticos tradicionais para orientação das decisões de tratamento com quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial RE+/HER-2 negativo. Não houve restrição quanto a data ou ao idioma das publicações.

## 9.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram excluídos os seguintes desenhos de estudos: em vitro, em animais, pré-clínicos, séries de casos, relatos de caso, caso-controle, transversais e revisões de literatura. Ademais, foram excluídos ainda estudos com intervenções, comparadores e desfechos distintos dos estabelecidos na pergunta PICO. As justificativas detalhadas para exclusão dos estudos após leitura completa podem ser vistas no Anexo 2.

## 9.4. FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significa que não há nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta comprometidos foram explicitados. Caso estivessem presentes, estudos observacionais de coorte seriam avaliados pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*, ensaios clínicos randomizados pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* - AMSTAR 2.

A qualidade da evidência dos desfechos foi avaliada através do método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), proposto por Guyatt e colaboradores (2008).

## **RESULTADOS**

### **10.1. RESULTADOS DA BUSCA**

Com base na pergunta PICO estruturada e por meio de estratégia de busca nas bases Pubmed, Lilacs e Cochrane library, foram recuperadas um total de 787 referências (600 no MEDILINE, 21 na Lilacs, 131 na Cochrane Library e 35 na CRD) (Anexo 1). Das 787 referências recuperadas, 59 foram excluídas por estarem duplicadas, assim um total de 728 referências foram triadas por meio da leitura de títulos e resumos, das quais, 12 referências tiveram seus textos avaliados para confirmação da elegibilidade, por meio de uma análise mais minuciosa. Desses, 10 estudos foram excluídos por não atenderem a pelo menos um dos critérios de inclusão (Anexo 2). Assim, ao final foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise (Carlson et al., 2013 e Augustovski et al., 2015).

### **10.2. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Carlson et al., 2013 realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para sintetizar os resultados do impacto do teste de 21 genes na recomendação da quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, sem comprometimento linfonodal, ER+. Um total de 23 estudos foram incluídos nessa revisão e os desfechos meta-analisados foram: proporção de pacientes classificados como baixo, médio e alto risco pelo teste de 21 genes; proporção de pacientes que receberam a quimioterapia adjuvante após o teste de 21 genes; a proporção de pacientes que receberam quimioterapia adjuvante após o teste de 21 genes em cada grupo de risco e a proporção de pacientes com mudança na indicação de quimioterapia após o teste de 21 genes.

Augustovski et al., 2015 conduziram uma revisão sistemática com meta-análise do impacto da decisão e mudança na recomendação do uso de quimioterapia adjuvante após o teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, sem comprometimento linfonodal. Foram incluídos 15 estudos e os desfechos analisados foram: a proporção de pacientes cuja decisão sobre o

tratamento foi alterada (qualquer alteração) após o teste de 21 genes e a diferença do número de pacientes com recomendação para receber quimioterapia antes e depois do teste de 21 genes.

Os resultados dos estudos serão descritos por desfecho de interesse:

### 1 Sobrevida global

Nenhuma das revisões incluídas avaliou o desfecho de sobrevida global.

### 2 Sobrevida livre de progressão da doença:

Nenhuma das revisões incluídas avaliou o desfecho de sobrevida livre de progressão.

### 3 Mudança na indicação de quimioterapia:

O estudo de **Carlson et al., 2013** meta-analisou os resultados de 8 estudos (1.437 pacientes) revelando que após o teste de 21 genes houve mudança na indicação da quimioterapia de uma proporção média de 33,4% dos pacientes, comparado aos fatores clínico-patológicos (Figura 4).

**FIGURA 4:** Meta-análise dos dados de mudança da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes do estudo de Carlson et al., 2013.

Study	% Changing ACT recommendation after ODX test	Study weight
Ademuyiwa et al. [23]	38.0	0.19
de Boer et al. [42]	22.8	0.07
Holt [43]	26.8	0.10
Joh et al. [28]	24.9	0.11
Klang et al. [30]	40.0	0.26
Lo et al. [31]	31.5	0.06
Rezai et al. [44]	30.3	0.17
Tatarian et al. [35]	42.9	0.04
Pooled mean	33.4	—

Fonte: Carlson et al., 2013.

**Augustovski et al., 2015** incluiu 15 estudos (2.229 pacientes) nos quais as proporções de recomendação do uso de quimioterapia adjuvante era de 30 a 73% antes e foram para 24 a 63% após o teste de 21 genes. A sumarização dos resultados dos estudos na meta-análise revelou que houve mudança estatisticamente significativa na decisão do tratamento em 29,52% (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 26,29 a 32,86%) após o uso do teste de 21 genes, sendo que houve redução da indicação de quimioterapia em 12% (IC95%: 8 a 16). Quando essa análise de diminuição da indicação do uso de quimioterapia adjuvante foi estratificada pelo risco de recidiva dos pacientes, observou-se que os pacientes com baixo risco de recidiva tiveram uma diminuição da indicação de quimioterapia adjuvante estatisticamente significativa, sendo de 16% (IC95%: 12,00 a 19,00), enquanto os pacientes com alto risco de recidiva tiveram um aumento estatisticamente significativo da indicação do uso de quimioterapia (-2,00 (IC95%: -3,00 a -1,00)). Os autores fizeram ainda a análise desses desfechos estratificados pelo viés de seleção dos estudos incluídos na meta-análise e relataram que não houve alteração da direção dos resultados de ambos os desfechos, com redução da heterogeneidade dos estudos com baixo risco de viés de seleção para o desfecho de mudança global (qualquer alteração) na decisão de tratamento (Figuras 5, 6 e 7).

**FIGURA 5:** Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes do estudo de Augustovski et al., 2015.

Study	Global decision impact (95 % CI)	Global net change (95 % CI) <sup>z</sup>
Albanell et al. 2012 [16]	31.78 (23.11–41.48)	9.35 (3.83–14.86)
Bargallo et al. 2012 [17]	25.81 (15.53–38.50)	6.45 (0.34–12.57)
Cheung et al. 2014 [18]	13.73 (5.70–26.26)	12.00 (3.00–21.00)
Davidson et al. 2013 [19]	30.00 (22.80–38.01)	3.33 (0.46–6.21)
de Boer et al. 2013 [20]	23.76 (15.86–33.26)	0.99 (–0.94–2.92)
Eiermann et al. 2013 [21]	30.33 (24.63–36.52)	6.97 (3.77–10.16)
Gerson Cwilich et al. 2012 [22]	38.89 (23.14–56.54)	33.33 (17.93–48.73)
Gligorov et al. 2012 [23]	36.84 (27.17–47.36)	26.32 (17.46–35.17)
Henry et al. 2009 [24]	31.03 (15.28–50.83)	17.24 (3.49–30.99)
Holt et al. 2013 [8]	26.76 (19.68–34.83)	9.86 (4.96–14.76)
Klang et al. 2010 [25]	39.94 (34.47–45.60)	27.16 (22.23–32.08)
Levine et al. 2014 [26]	27.95 (24.51–31.59)	8.00 (6.00–11.00)
Lo et al. 2010 [27]	27.71 (18.45–38.62)	20.48 (11.8–29.16)
Oratz et al. 2007 [28]	20.59 (11.74–32.12)	1.47 (–1.39–4.33)
Yamauchi et al. 2014 [29]	32.69 (23.81–42.59)	19.23 (11.66–26.81)
Pooled	29.52 (26.29–32.86)	12.00 (8.00–16.00)
Heterogeneity: $I^2$	59.5 %	92.0 %

<sup>a</sup> A positive number indicate a reduction in chemotherapy

**FIGURA 6:** Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia adjuvante após o uso do teste de 21 genes, estratificada pela classificação de risco de recidiva dos pacientes do estudo de estudo de Augustovski et al., 2015.

RS	<i>N</i> studies	Subjects (n)	Pooled value (95 % CI)	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)
<b>Decision impact</b>				
Low RS	7	377	30.41 % (24.65–36.50 %)	33.70
Int RS	7	278	28.82 % (23.40–34.56 %)	8.50
High RS	7	72	26.88 % (17.74–37.14 %)	0.00
RS	<i>N</i> studies	Subjects (n)	Pooled value (95 % CI) <sup>a</sup>	<i>I</i> <sup>2</sup> (%)
<b>Net change</b>				
Low RS	12	1419	16.00 % (12.00–19.00 %)	62.00
Int RS	12	1419	0.00 % (–3.00–3.00 %)	86.00
High RS	12	1419	–2.00 % (–3.00 to –1.00 %)	26.00
<b>RS risk score strata</b>				
<sup>a</sup> A positive number indicate a reduction in chemotherapy, and a negative number indicate an increase				

Fonte: Augustovski et al., 2015.

**FIGURA 7:** Meta-análises dos desfechos de mudança e redução da indicação de quimioterapia, estratificada pela classificação de risco de recidiva dos pacientes e risco de viés de seleção dos estudos.



Patients	Studies (n)	Pooled value (95 % CI)	I <sup>2</sup> (%)
Decision impact—lower risk of selection bias (universal enrollment)			
All RS	7	28.97 % (26.65–31.34 %)	0.00
Low RS	4	28.52 % (22.18–35.32 %)	29.90
Int RS	4	29.59 % (23.65–35.90 %)	0.00
High RS	4	30.51 % (19.16–43.22 %)	0.00
Decision impact—higher risk of selection bias (selective enrollment)			
All RS	8	29.43 % (22.88–36.45 %)	74.09
Low RS	3	34.46 % (22.57–47.43 %)	42.70
Int RS	3	25.69 % (12.43–41.77 %)	49.40
High RS	3	17.15 % (3.26–38.81 %)	23.70
Net change—lower risk of selection bias (universal enrollment) <sup>a</sup>			
All RS	7	9.00 % (4.00– 14.00 %)	89.00
Low RS	5	14.00 % (10.00–17.00 %)	41.00
Int RS	5	–2.00 % (–6.00–1.00 %)	83.00
High RS	5	–3.00 % (–5.00 to –1.00 %)	50.00
Net change—higher risk of selection bias (selective enrollment) <sup>a</sup>			
All RS	8	16.00 % (7.00–24.00 %)	93.00
Low RS	7	18.00 % (13.00–23.00 %)	67.00
Int RS	7	1.00 % (–2.00–5.00 %)	84.00
High RS	7	–2.00 % (–3.00 to –1.00 %)	0.00
RS risk score strata			
<sup>a</sup> A positive number indicate a reduction in chemotherapy, and a negative number indicate an increase			

Fonte: Augustovski et al., 2015.

#### 4 Qualidade de vida:

Nenhuma das revisões incluídas avaliou o desfecho de qualidade de vida.

### 10.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

As revisões sistemáticas foram avaliadas pela metodologia AMSTAR2. A revisão conduzida por Carlson et al., 2013 apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, por apresentar duas

falhas críticas (não apresentar uma lista de estudos excluídos juntamente com a justificativa das exclusões e não utilizarem uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão) e quatro falhas não críticas. A revisão de Augustovski et al., 2015 apresentou baixa qualidade metodológica por apresentar uma falha crítica (não apresentar uma lista de estudos excluídos juntamente com a justificativa das exclusões) (Quadro 4).

**QUADRO 3:** Qualidade metodológica da revisão sistemática avaliada pela ferramenta de AMSTAR2.

Critérios críticos do AMSTAR2																
Estudo	Item 1	Item 2*	Item 3	Item 4*	Item 5	Item 6	Item 7*	Item 8	Item 9*	Item 10	Item 11*	Item 12	Item 13*	Item 14	Item 15*	Item 16
Carlson et al., 2013	OK	OK	OK	OK	Falha	OK	Falha	OK	Falha	Falha	OK	Falha	OK	Falha	OK	Falha
Augustovski et al., 2015	OK	OK	OK	OK	OK	OK	Falha	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK

\* Itens críticos da ferramenta do Amstar2.

#### 10.4 SÍNTESE DE RESULTADOS E QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA POR DESFECHO (GRADE)

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (do Inglês – *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach*), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes dos estudos primários incluídos em ambas as revisões (GUYATT et al., 2008). A revisão sistemática de Carlson et al., 2013 incluiu 23 estudos, dos quais oito estudos observacionais foram meta-analisados para o desfecho de interesse do presente parecer (ADEMUYIWA et al. 2011; DE BOER et al 2011; HOLT et al. 2011; JOH et al. 2011; KLANG et al. 2010; LO et al. 2010; REZAI et al. 2011; TATARIAN et al. 2011) e a revisão de Augustovski et al., 2015 incluiu 15 estudos observacionais (ALBANELL et al. 2012; BARGALLO et al. 2012; CHEUNG et al. 2014; DAVIDSON et al. 2013; DE BOER et al. 2013; EIERMANN et al. 2013; GERSON et al. 2012; GLIGOROV et al. 2012; HENRY et al. 2009; HOLT et al. 2013; KLANG et al. 2010; LEVINE et al. 2014; LO et al. 2010; ORATZ et al. 2007; YAMAUCHI et al. 2014), sendo dois estudos comuns as duas revisões. Dessa forma, para o desfecho da mudança na indicação de quimioterapia a qualidade global da evidência foi muita baixa (Tabela 1).

**TABELA 1:** Sumarização dos resultados dos estudos incluídos (Summary Of Findings (SOF) do software GRADE PRO).

Avaliação da certeza							Impacto	Qualidade global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mudança na indicação de quimioterapia									
21	estudo observacional	muito grave <sup>a</sup>	muito grave <sup>b</sup>	muito grave <sup>c</sup>	muito grave <sup>d</sup>	nenhum	<p>O estudo de Carlson et al., 2013 meta-analisou os resultados de 8 estudos (1.437 pacientes) revelando que após o teste de 21 genes houve mudança na indicação da quimioterapia de uma proporção média de 33,4% dos pacientes, comparado aos fatores clínico-patológicos.</p> <p>Augustovski et al., 2015 meta-analisou 15 estudos (2.229 pacientes) revelando que houve mudança estatisticamente significativa na decisão do tratamento em 29,52% (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 26,29 a 32,86%) após o uso do teste de 21 genes.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

**Explicações:** a. Baixa qualidade metodológica dos estudos (coortes e série de casos) avaliados pela ferramenta Newcastle-Ottawa Scale. b. Os estudos são muito heterogêneos, com altas heterogeneidades pelo teste de  $i$  quadrado. c. Os estudos incluídos nas revisões não foram restritos a pacientes com câncer de mama em estágio inicial RE+/Her2-. d. Estudos com resultados em direções opostas e com intervalos de confiança não são sobreponíveis.

## SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

Quanto as agências de regulação, o teste de 21 genes apresenta nome comercial de oncotype DX® e não é formalmente aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), contudo o mesmo é comercializado tanto nos EUA quanto no Brasil, uma vez que a empresa produtora do teste apresenta registro nessas agências (FAYANJU & LUCCHI, 2018).

O NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) do Reino Unido recomenda o uso do teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento adjuvante no câncer de mama em paciente com câncer de mama inicial, RE+, HER-2 negativo e sem comprometimento linfonodal, desde que atendidas as seguintes condições (NICE, 2018):

- Tenha risco intermediário de recidiva do câncer avaliado por uma ferramenta validada, como PREDICT ou o Índice Prognóstico de *Nottingham*.
- O resultado do teste de 21 genes ajudará o paciente a decidir, juntamente com o médico, sobre o uso da quimioterapia adjuvante.
- As empresas forneçam o teste ao *National Health Service* (NHS) com descontos acordados.
- Fornecimento dos dados dos registros dos testes de 21 genes para o Serviço Nacional de Registro e Análise do Câncer.

O CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) do Canadá recomenda o uso do teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+, HER-2 negativo e com comprometimento linfonodal para a decisão do tratamento guiado (CADTH, 2012; 2016).

O IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) da Alemanha/Áustria recomenda o uso do teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento adjuvante no câncer de mama em paciente com câncer de mama inicial, RE+, HER-2 negativo e sem comprometimento linfonodal, nos quais a decisão do uso da quimioterapia não seja possível ser tomada apenas com base em fatores clínicos (IQWiG, 2018).

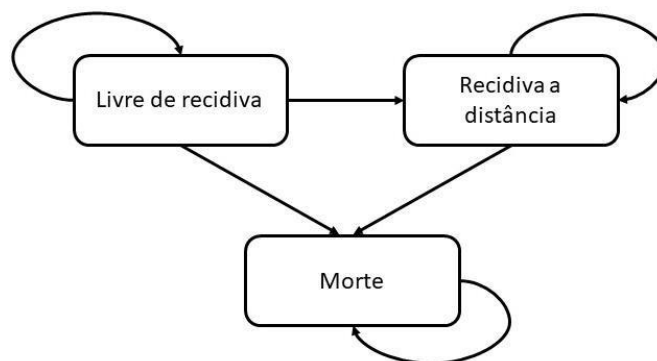
Muitas operadoras de seguros de saúde, incluindo o Medicare, Aetna, Cigna, UnitedHealthcare, Kaiser Permanente, Anthem/WellPoint, Humana, Blue Cross Federal cobrem o teste de 21 genes para pacientes com câncer de mama invasivo.

## ANÁLISE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O proponente relatou realizar uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo 4 do presente documento.

A avaliação econômica do proponente apresentou uma questão de estudo específica e bem definida, sendo utilizado o acrônimo PICO, além da perspectiva do estudo e o horizonte temporal considerado para o estabelecimento da mesma. Essa análise avaliou a custo-efetividade do Teste de 21 genes em comparação à análise de critérios prognósticos convencionais em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+/HER-2 negativo para determinação do uso de quimioterapia adjuvante. O modelo escolhido de estados transicionais de cadeias de Markov com o intuito de refletir a história natural da doença e o impacto dos comparadores avaliados nessa história natural, foi composto por três estados de transição: livre de recidiva, recidiva a distância e morte. Neste modelo, o proponente não deixou claro se o estado “Livre de recidiva” abrangia qualquer recidiva ou apenas a distância. Tal ponto merece destaque, uma vez que caso este estado refira-se a pacientes livre de qualquer recidiva, o modelo está incompleto, pois os pacientes com recidiva local não apresentam transição pelo mesmo.

**FIGURA 8:** Modelo proposto pelo proponente



O horizonte temporal estabelecido pelo proponente foi adequado, uma vez que foi utilizado o *lifetime*, ou seja, expectativa de vida dos pacientes, sendo assim um horizonte capaz de capturar todas as consequências e os custos relevantes para uma doença crônica mesmo aquelas ao longo prazo. O proponente cita que utilizará a taxa de desconto de 5% a custos e desfechos.

Os desfechos em saúde utilizados no modelo do proponente foram anos de vida ganhos e Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), considerados desfechos relevantes, uma vez que os mesmos são finalísticos e o último mensura utilidade.

A estimativa da probabilidade de ocorrência do desfecho de recidiva a distância de cada grupo (baixo, intermediário e alto *recurrence scores*) foi oriundo do estudo Paik et al (2006), o ensaio clínico randomizado pivotal. As diretrizes metodológicas de avaliações econômicas recomendam que esses dados sejam oriundos preferencialmente de revisões sistemáticas com meta-análises, uma vez que as mesmas sintetizam informações extraídas de diversas fontes da literatura, evitando assim possíveis vieses. Contudo, na ausência de revisão sistemática que aborde esse desfecho, o uso de estudos pivotais como fonte única para determinado parâmetro em uma modelagem pode ser a decisão correta. Porém, o proponente não apresentou as características desse estudo nem justificou seu uso na avaliação econômica. A probabilidade anual de morte em pacientes livres de recidiva foi baseada na expectativa de vida/taxa de mortalidade por idade da Tábula da Vida do Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE). E a probabilidade anual de mortalidade de pacientes que apresentam recidiva a distância foi extraída do estudo de Thomas et al., 2009.

O proponente relata que a perspectiva da análise foi a do Sistema Suplementar de Saúde. O modelo apresenta apenas custos diretos, compreendendo os custos relacionados a aquisição e realização do teste, da hormonioterapia adjuvante, da quimioterapia adjuvante e dos eventos adversos de curto e longo prazo para o estado de saúde livre de recidiva. Já para o estado de saúde de recidiva a distância, apenas o custo do tratamento com quimioterapia foi considerado. Entretanto, tal divergência de consideração dos custos para esses dois estados de saúde não se faz adequada, uma vez que os pacientes que apresentam recidivas a distância também são submetidos a quimioterapia e podem apresentar eventos adversos a curto e longo prazo aos mesmos, o que também implica em custos.

O proponente relata que para a valoração dos componentes de custos foram considerados dados obtidos com fabricante, dados de literatura, tabela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2018. Para os custos dos medicamentos foi utilizado como fonte única a Tabela CMED (PF 17%) (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) e para as estimativas de posologia, assumiu-se uma área corpórea de 1,8m<sup>2</sup> para os pacientes (170 cm e 70 kg).

Para o custo da hormonioterapia, o proponente assumiu que todos os pacientes livres de recidiva estariam em tratamento com tamoxifeno 20 mg/dia durante 5 a 10 anos, como o custo do blister com 30 comprimidos de 10 mg, segundo a CMED, é de R\$ 90,52, o custo anual da hormonioterapia foi estimado em R\$ 2 712,00.

Para o custo da quimioterapia, o proponente assumiu que 50% dos pacientes utiliza o regime TC (ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV associada a docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos) e 50% utiliza regime AC-T (doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV associado a ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos, seguidos de docetaxel, 100 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias por 4 ciclos). Dessa forma, o custo da AC-T foi estimado em R\$ 64 035,96 e o custo da TC em R\$ 29 687,78. Além do custo dos medicamentos que compõem os regimes quimioterápicos, foram considerados os custos de administração dos quimioterápicos, sendo de R\$ 531,32. Ademais, foi considerado que os pacientes em uso de doxorubicina (50% do total dos pacientes) realizariam acompanhamento com cardiologista, composto por quatro consultas médicas e quatro ecodopplercardiograma transtorácico, com um custo total estimado de R\$ 2 313,16. Foi considerado ainda que 50% dos pacientes realizariam tratamento com fatores de crescimento a fim de evita a ocorrência de neutropenia febril, com custo total de R\$ 6 633,00. E 20% dos pacientes teriam neutropenia febril, sendo hospitalizados por três dias e tratados com antibióticos, totalizando um custo de R\$ 4 602,00.

Para os custos de eventos adversos de curto prazo, foram considerados os seguintes procedimentos de manejo: quatro consultas médicas, dois hemogramas, dois coagulogramas, dois VHS, dois exames de proteína C reativa, duas hemoculturas, duas radiografias de tórax, uma tomografia computadorizada de tórax e duas transfusões de sangue, com um custo total estimado de R\$ 1 701,01.

Para os custos de eventos adversos de longo prazo, foram considerados que 0,37% dos pacientes iriam desenvolver leucemia mieloide aguda, necessitando dos procedimentos de manejo (indução, consolidação e intensificação), com valor total de R\$ 25 414,29.

Para os custos de tratamento de recidiva, foi considerado que os pacientes com recidiva local seriam tratados com quimioterapia adjuvante (AC-T e TC), enquanto os pacientes com recidiva a distância serão tratados com o regime FEC de quimioterapia (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, epirrubicina 100 mg/m<sup>2</sup> e ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup>), com custo total de R\$ 7 009,79.

Para o cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade, foram utilizados os valores de AVAQ e seus respectivos desvios padrões de dois estudos internacionais.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente considera que o teste de 21 genes é dominante, uma vez que apresenta maiores benefícios clínicos (anos de vida ganho e AVAQ) a um custo médio menor de tratamento, com efetividades incrementais de 0,18 AVAQ e 0,21 anos de vida ganhos e diferença de custo de -R\$ 7 578,32 (Tabela 2).

**TABELA 2:** Tabela de resultados determinísticos apresentada pelo proponente.

	Anos de vida ganhos	AVAQ	Custo (R\$)
<b>Parâmetros diagnósticos convencionais</b>	12,36	10,14	63 857,43
<b>Teste de 21 genes</b>	12,56	10,32	56 279,10
Incremental	<b>0,21</b>	<b>0,18</b>	-7 578,32
RCEI	<b>Dominante</b>	<b>Dominante</b>	

RCEI – Razão de custo-efetividade incremental

O proponente relata ter realizado uma análise de sensibilidade probabilística multivariada com 1.000 simulações em que todos os parâmetros foram variados e foram utilizadas as distribuições beta para probabilidades e gama para frequências, mas não relata as razões do uso e fontes dessas distribuições. O proponente relata como resultados dessa análise de sensibilidade que a maior parte das simulações corresponde a um cenário de menor custo médio de tratamento e que independente da disposição a pagar, o Teste de 21 genes tem 100% de probabilidade de ser a opção mais custo-efetiva.

O proponente descreve que o modelo assume uma taxa de mortalidade de pacientes com recidiva a distância constante ao longo dos anos e que a mesma seja independente da classificação do paciente. Contudo, não discute tal limitação e não descreve sobre a generalização dos achados. Ademais, o proponente não declara os conflitos de interesse potenciais dos autores do estudo.

## ANÁLISE DA AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo 5 do presente documento.

O proponente realizou uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação do Teste de 21 genes no Sistema Suplementar de Saúde. Quanto aos critérios e definições fundamentais da análise de impacto orçamentário, o proponente descreve apenas a motivação e justificativa do uso do teste de 21 genes de forma sintética no resumo executivo da análise de impacto orçamentário, sem descrever detalhadamente o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. O



proponente identifica e descreve de forma adequada a tecnologia em saúde proposta, o teste de 21 genes, e o comparador, os parâmetros prognósticos tradicionais. A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde como um todo, para isso foi aplicada a taxa da população coberta por planos de saúde no Brasil. A análise teve horizonte temporal de 5 anos, como recomendados nas diretrizes do Ministério da Saúde. A análise de impacto orçamentário foi baseada na comparação de dois cenários, o atual em que a recomendação de tratamento de quimioterapia adjuvante é realizada por meio de parâmetros prognósticos tradicionais, e o cenário proposto em que há incorporação do teste de 21 genes para pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RE+, HER-2 negativo e que apresentem no máximo três linfonodos comprometidos. Dessa forma, o proponente estimou um incremento de 10% ao ano de utilização da nova tecnologia pela população elegível, chegando assim a 50% no quinto ano.

Para delimitar a população da análise, o proponente utilizou os dados de projeção da população brasileira do IBGE, contudo, não citou o ano base da pressuposta incorporação da tecnologia, apenas relatou como ano 1. O proponente calculou o número de novos casos de câncer de mama ao ano pela taxa de incidência de 0,041%, porém, não discutiu a limitação de assumir uma taxa de incidência constante durante todo o horizonte temporal. Do total de novos casos de câncer de mama estimado foi aplicado as proporções de 85% referentes aos pacientes com câncer em estágio inicial e 85% referentes aos pacientes RE+. O proponente relata que tanto o dado de incidência, quanto as proporções de pacientes em estágio inicial e RE+ foram fornecidas pelo fabricante, ou seja, tratam-se de uma demanda aferida, que é um método mais fidedigno que o epidemiológico para estimar a população de interesse, no entanto, por não ser um dado público, não permite a conferência dos mesmos (Quadro 5). Ademais, um estudo brasileiro, recentemente publicado, revelou uma taxa menor de pacientes com câncer em estágio inicial que a apresentada pelo proponente, de 59,9%, sendo que essa pode ser ainda menor entre a população socialmente mais desfavorecida socialmente (SANTOS-SILVA et al., 2019). Quanto aos dados do status dos receptores hormonais de estrógeno e HER-2, não foram encontrados dados de abrangência nacional, mas uma coorte do Sudeste do Brasil também mostrou taxas menores de pacientes RE+ e HER-2 negativo, 74,7% e 57,5%, respectivamente (FAYER et al., 2016). Dessa forma, acredita-se que a estimativa da população da análise do proponente encontra-se superestimada. Ademais, o proponente define como critérios para acesso à intervenção, pacientes que apresentem no máximo três linfonodos comprometidos, porém, não justifica o porquê da escolha dessa população. Ressalta-se que essa população é divergente da utilizada na avaliação de custo-efetividade, que não restringe número máximo de linfonodos acometidos.

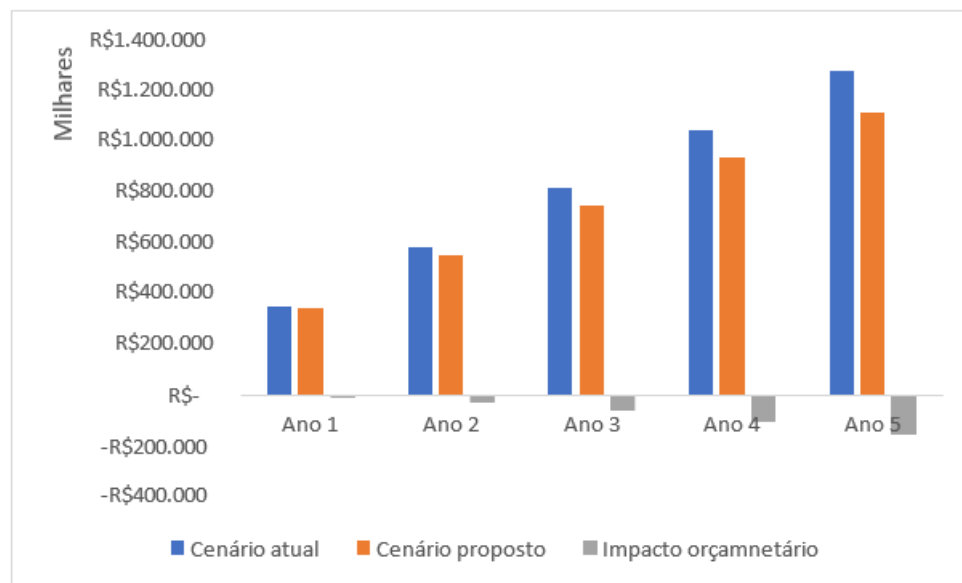
**QUADRO 4:** População elegível ao teste segundo o proponente.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>População Brasileira</b>	212 077 375	213 440 458	214 747 509	215 998 724	217 193 093
<b>Incidência de câncer de mama</b>	86 803	87 361	87 896	88 408	88 897
<b>Estadio I-IIIa</b>	60 762	61 153	61 527	61 886	62 228
<b>ER+</b>	51 648	51 980	52 298	52 603	52 894
<b>Her2-</b>	43 901	44 183	44 453	44 712	44 960
<b>Lin 0-3</b>	35 669	35 899	36 118	36 329	36 530
<b>ANS</b>	8 204	8 257	8 307	8 356	8 402

O proponente descreve os componentes do custo dos estados de saúde do modelo da mesma forma que na análise de custo-efetividade, sendo que o modelo apresenta apenas custos diretos, compreendendo os custos relacionados à aquisição e realização do teste, da hormonioterapia adjuvante, da quimioterapia adjuvante e do tratamento dos eventos adversos de curto e longo prazo. Ademais, o proponente não declara os custos não incluídos, tais como os custos indiretos e nem justificativa o motivo da não inclusão dos mesmos. Não foram adotados ajustes econômicos, tais como os referentes a inflação ou taxa de desconto.

O proponente relata que a análise do impacto orçamentário foi realizada de maneira acoplada com a análise de custo-efetividade, utilizando um modelo dinâmico, Markov. O proponente relata que os impactos orçamentários no cenário atual foram de R\$ 349 317 921,00 e R\$ 1 272 184 854,00, enquanto no cenário proposto os valores foram de R\$ 340 162 540,00 e R\$ 1 112 594 290,00 para um e cinco anos da análise, resultando em um impacto orçamentário de economia com a incorporação do teste de 21 genes de R\$ 9 155 381,00 e R\$ 159 590 564,00 em um e cinco anos, respectivamente (Figura 9).

**FIGURA 9:** Impacto orçamentário resultante da incorporação do teste de 21 genes.



O proponente cita que as suposições são as mesmas feitas no modelo de custo-efetividade e apresenta as considerações finais, mas não relata nem discute as limitações do modelo. Ademais, o proponente não declara os conflitos de interesse potenciais dos autores do estudo.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada, obtendo-se os seguintes resultados:

**QUADRO 5:** Impacto orçamentário total

Período	Cenário de Referência	Cenário proposto
2019	R\$ 349 317 921,00	R\$ 340 162 540,00
2020	R\$ 581 279 525,00	R\$ 548 329 871,00
2021	R\$ 812 494 442,00	R\$ 746 537 458,00
2022	R\$ 1 042 854 287,00	R\$ 934 679 269,00
2023	R\$ 1 272 184 854,00	R\$ 1 112 594 290,00
<b>Total</b>	<b>R\$ 4 058 131 029,00</b>	<b>R\$ 3 682 303 428,00</b>

**QUADRO 6:** Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário 1 - Referência
2019	-R\$ 9 155 381,00
2020	-R\$ 32 949 655,00
2021	-R\$ 65 956 985,00
2022	-R\$ 108 175 018,00

2023	-R\$ 159 590 564,00
<b>Total</b>	<b>-R\$ 375 827 603,00</b>

## **ASPECTOS DE IMPLEMENTAÇÃO**

Para a implementação da tecnologia se faz necessária a capacitação de recursos humanos para a realização do teste de 21 genes.

## **CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES**

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres, sendo que em seu estágio inicial (estágios 0, I e II) os tratamentos indicados são a hormonioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia. Para julgar a necessidade de quimioterapia adjuvante a hormonioterapia, atualmente utiliza-se a abordagem convencional, avaliando os seguintes critérios: idade; tamanho do tumor, status nodal e características histopatológicas. Uma nova forma de orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo de pacientes é o uso do teste de 21 genes, que tem como objetivo, identificar melhor os pacientes com probabilidade ou não de se beneficiar da quimioterapia, evitando assim, toxicidades e diminuição da qualidade de vida daqueles pacientes sem indicação de uso da mesma.

Na busca sistemática realizada, dois estudos foram incluídos, Carlson et al., 2013 e Augustovski et al., 2015, duas revisões sistemáticas com meta-análise. Essas evidências revelaram que ocorreu mudança na indicação da quimioterapia adjuvante em cerca de 30% dos pacientes, além de diminuição da indicação do uso de quimioterapia adjuvante em pacientes classificados como baixo risco de recidiva e o aumento da indicação do uso de quimioterapia nos pacientes classificados como alto risco de recidiva, após o uso do teste de 21 genes. Contudo, vale ressaltar que nenhuma das revisões incluídas restringiu a população a pacientes com status HER-2 negativo e não avaliaram os desfechos de sobrevida, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida. Além disso, essas revisões apresentaram qualidade metodológica baixa e criticamente baixa, e a qualidade da evidência do desfecho de mudança na indicação da quimioterapia foi muito baixa.

Assim, as principais vantagens do uso do teste de 21 genes consistem em poupar pacientes, classificados como baixo risco de recidiva, dos efeitos adversos da quimioterapia e possivelmente aumentar as chances de cura dos pacientes classificados como alto risco de recidiva, uma vez que os mesmos serão submetidos a quimioterapia. Outros pontos positivos que merecem destaque referem-se ao fato que a avaliação econômica realizada pelo proponente demonstrou que o teste de 21 genes foi dominante aos critérios prognósticos convencionais (idade, estadiamento e características imunohistopatológicas do tumor) e o impacto orçamentário com a incorporação do mesmo resultaria em economia. Ressalta-se ainda que o teste de 21 genes é recomendado para orientar as decisões de tratamento adjuvante com quimioterapia em paciente com câncer de mama inicial, ER+, HER2-negativo nas principais agências internacionais. Não foi possível evidenciar nenhuma desvantagem do teste de 21 genes com as evidências incluídas nesta revisão.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do teste de 21 genes para tratamento orientar as decisões de tratamento adjuvante com quimioterapia no manejo de pacientes com câncer de mama em estágio inicial é baseada em revisões sistemáticas com meta-análise, com nível de evidência muito baixo e grau de recomendação fraca a favor.

Com base no acima exposto, considerando aspectos da tecnologia avaliados nesse parecer, a incorporação do teste de 21 genes no rol da ANS é:

☐ Recomendada

☐ Não recomendada

☒ Recomendada com ressalvas.

## REFERÊNCIAS

ADEMUYIWA FO, MILLER A, O'CONNOR T, EDGE SB, THORAT MA, SLEDGE GW, LEVINE E, BADVE S. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 126(3):797–802, 2011. doi:10.1007/s10549-010-1329-6.

ALBANELL J, GONZALEZ A, RUIZ-BORREGO M et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptorpositive (ER?) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 23(3):625–631, 2012.

ALBAIN KS, BARLOW WE, SHAK S, HORTOBAGYI GN, LIVINGSTON RB, YEH IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:55–65. 10.1016/S1470-2045(09)70314-6.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC Cancer Staging Manual – Eight Edition. Chicago-Il. Springer, 2017. 983p.

AUGUSTOVSKI F., SOTO N., CAPORALE J., GONZALEZ L., GIBBONS L., CIAPPONI A. Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 152:611–625, 2015. DOI 10.1007/s10549-015-3483-3.

AUGUSTOVSKI F., SOTO N., CAPORALE J., GONZALEZ L., GIBBONS L., CIAPPONI A. Meta-Analysis of Decision Impact and Net Decision Change in Adjuvant Chemotherapy Allocation in Early Stage Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer with a 21-Gene Assay. *VALUE IN HEALTH*, 17 A323–A686, 2014.

AZIM HA JR, DE AZAMBUJA E, COLOZZA M, BINES J, PICCART MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann. Oncol.* 22(9), 1939–1947, 2011.

BARGALLO JER, LARA F, SHAW DULIN RJ et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on the use of adjuvant chemotherapy in Women with breast cancer in a Mexican Public Hospital. ESMO, Vienna, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4/Instituto nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010;

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.:il. color.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 5, de 18 de Abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília: 2019.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Oncotype DX-Guided Treatment in Early Stage Breast Cancer: Cost Effectiveness (2012).

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Oncotype DX in Women and Men with ER-PR-Positive, HER2-Negative, Early Stage Breast Cancer with Lymph Node Micrometastasis: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines (2016).

CARLSON J.J., ROTH J.A. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 141:13–22, 2013. DOI 10.1007/s10549-013-2666-z.

CHANG M.C., SOUTER L.H., KAMEL-REID S., RUTHERFORD M., BEDARD P., TRUDEAU M., HART J., EISEN A., and the Molecular Oncology Advisory Committee. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current Oncology*, Vol. 24, No. 5, October 2017 © 2017 Multimed Inc.

CHEUNG PS, TONG AC, LEUNG RC, KWAN WH, YAU TC. Initial experience with the Oncotype DX assay in decisionmaking for adjuvant therapy of early oestrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 20:401, 2014.

CONROY SK, MCDONALD BC, SMITH DJ et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Res. Treat.* 137(2), 493–502 (2013).

D'ALFONSO T.M., VAN LAAR ., VAHDAT L.T., HUSSAIN W, FLINCHUM R., BROWN N., JOHN L.S., SHIN S.J. BreastPRS is a gene expression assay that stratifies intermediate risk Oncotype DX patients into high- or low-risk for disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* DOI 10.1007/s10549-013-2604-0.

DAVIDSON JA, CROMWELL I, ELLARD SL et al. A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score(R) assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *Eur J Cancer* 49(11):2469–2475, 2013.

DE BOER RH, BAKER C, SPEAKMAN D, CHAO CY, YOSHIZAWA C, MANN GB. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust* 199(3):205–208, 2013

DE BOER RH BC, SPEAKMAN D, MANN B. Australian decision impact study: the impact of Oncotype DX recurrence score (RS) on adjuvant treatment decisions in hormone receptor positive (HR?), node negative (N0) and node positive (N?) early stage breast cancer (ESBC) in the multidisciplinary clinic (MDC). *Paper presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2011.

EIERMANN W, REZAI M, KUMMEL S et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 24(3):618–624, 2013.

EVALUATION OF GENOMIC APPLICATIONS IN PRACTICE AND PREVENTION (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer? *GENETICS in MEDICINE*. V. 18, N.8, 2016. doi:10.1038/gim.2015.173.

FAYANJU OM., LUCCI A. Molecular Prognostic Factors for Breast Carcinoma. *The Breast* (Fifth Edition), 2018.

FAYER, V.A, et al. Ten-year survival and prognostic factors for breast cancer in the southeast region of Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 19(4): 766-778, 2016.

FERLAY J, BRAY F, PISANI, PARKIN DM. Globocan 2002: câncer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC CancerBase* No 5, version 2.0. IARC Press: Lyon, 2004

GANZ PA, HUSSEY MA, MOINPOUR CM et al. Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897. *J. Clin. Oncol.* 26(8), 1223–1230, 2008.

GERSON CWILICH R, ALBAN DE LA TORRE LF, VILLALOBOS PRIETO A, SERRANO OLVERA JA. Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence



groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx(R), in early breast cancer. *Gac med de Mex* 148(2):117–124, 2012.

GIULIANO AE, EDGE SB, HORTOBAGYI GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 25(7), 1783–1785 (2018).

GLIGOROV J, PIVOT XB, NAMAN HL et al. Prospective study of the impact of using the 21-gene recurrence score assay on clinical decision making in women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer in France. *J Clin Oncol* 30(15):568, 2012.

GOLDHIRSCH A., WOOD W.C., GELBER R.D., COATES A.S., THURLIMANN B., SENN H.J. & Panel Members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.

GUYATT et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336, 2008.

HARNAN S., TAPPENDEN P., COOPER K., STEVENS J., BESSEY A., RAFIA R., WARD S., WONG R., STEIN R.C., BROWN J. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment. NICE INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH (NHS)*. V 23 ISSUE 30 June 2019 ISSN 1366-5278. DOI 10.3310/hta23300.

HENRY LR, STOJADINOVIC A, SWAIN SM, PRINDIVILLE S, CORDES R, SOBALLE PW. The influence of a gene expression profile on breast cancer decisions. *J Surg Oncol* 99(6):319–323, 2009.

HOLT S, BERTELLI G, HUMPHREYS I et al. A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ERpositive breast cancer in the UK. *Br J Cancer* 108(11):2250– 2258, 2013.

HOLT S BG, BRINKWORTH E, DURRANI S, JONES S, KHAWAJA S, LAGGNER U, MOE M, PUDNEY D, PITCHER S, ROLLES M, SHARAIHA Y, WHELAN S. Results from a prospective clinical study on the impact of Oncotype DX on adjuvant treatment decision making in a cohort of 142 UK patients. *Paper presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2011.

HUGH J, HANSON J, CHEANG MC, NIELSEN TO, PEROU CM, DUMONTET C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 27: 1168–1176, 2009.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE (IQWiG). Biomarker-based tests to support the decision for or against adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer (2018).

JOH JE, ESPOSITO NN, KILUK JV, LARONGA C, LEE MC, LOFTUS L, SOLIMAN H, BOUGHEY JC, REYNOLDS C, LAWTON TJ, ACS PI, GORDAN L, ACS G. The effect of Oncotype DX recurrence score on treatment recommendations for patients with estrogen receptorpositive early stage breast cancer and correlation with estimation of recurrence risk by breast cancer specialists. *Oncologist* 16(11):1520–1526, 2011. doi:10.1634/theoncologist.2011-0045.

KLANG SH, HAMMERMAN A, LIEBERMANN N, EFRAT N, DOBERNE J, HORNBERGER J. Economic implications of 21-gene breast cancer risk assay from the perspective of an Israeli-managed health-care organization. *Value Health* 13(4):381–387, 2010. doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00724.x

KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 15 (1):36–47. Review; 1993.

KELSEY JL, FISCHER DB, HOLFORD TR, LIVOISI VA, MOSTOW ED, GOLDENBERG IS, WHITE C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 67(2): 327, 1981.

KUCHEL, A. et al. The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. *British Journal of Cancer*, 114, 731– 736, 2016.

LEGGETT L.E., LORENZETTI D.L., NOSEWORTHY T., TIWANA S., MACKEAN G., CLEMENT F. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 144:457–465 DOI 10.1007/s10549-014-2900-3, 2014.

LEVINE M, JULIAN J, COCHRANE B. The OCOG Oncotype DX® Field Evaluation Study. *ASCO, Chicago*, 2014.

LO SS, MUMBY PB, NORTON J, RYCHLIK K, SMERAGE J, KASH J, CHEW HK, GAYNOR ER, HAYES DF, EPSTEIN A, ALBAIN KS. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 28(10): 1671–1676, 2010. doi:10.1200/jco.2008.20.2119

MAMOUNAS EP, TANG G, PAIK S, BAEHNER FL, LIU Q, JEONG JH, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast

cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. *J Clin Oncol Conf* ;30, 2012.

MARCHIONNI L., WILSON R.F., WOLFF A.C., MARINOPOULOS S., PARMIGIANI G., BASS E.B., GOODMAN S.N. Systematic Review: Gene Expression Profiling Assays in Early-Stage Breast Cancer. *Ann Intern Med*; 148:358-369, 2008.

MARRONE M., STEWART A., DOTSON W.D. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genetics in medicine* (2014). doi:10.1038/gim.2014.140

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer V2.2018 (2018). [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) NCCN Guidelines v2.2018 provides recommendations for use of multi-gene assays in patients with early stage breast cancer.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer (2018). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>, acesso em: 30/01/2020.

ONTARIO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT SERIES (OHTAS). Gene Expression Profiling for Guiding Adjuvant Chemotherapy Decisions in Women with Early Breast Cancer- An Evidence-Based and Economic Analysis 2010; V ol. 10, No. 23. ISSN 1915-7398 (Online) ISBN 978-1-4435-4830-4 (PDF).

OncotypeIQ®. ONCOTYPE DX BREAST RECURRENCE SCORE. Disponível em: <https://www.oncotypeiq.com/pt-BR/cancer-de-mama/profissional-de-saude/oncotype-dx-breast-recurrence-score/resultado-da-pontuacaode-recorrencia>. Acesso em: 10 jan 2020.

ONITILLO AA, ENGEL JM, GREENLEE RT, MUKESH BN. Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER-2 expression : Comparison of Clinicopathologic Features and Survival . *Clin Med Res*. June; 7(1-2): 4-13, 2009.

ORATZ R, PAUL D, COHN AL, SEDLACEK SM. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision making in early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 3(4):182–186, 2007.

PAIK, S. et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 24, 3726–3734, 2006.

PENAULT-LLORCA FM, FILLERON T, ASSELAIN B, BAEHNER FL, FUMOLEAU P, LACROIX-TRIKI M, et al. Prediction of recurrence with the oncotype DX recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: results from PACS01 trial. *J Clin Oncol Conf*; 32, 2014.

REZAI M EW, KUMMEL S, KUHN T, WARM M, FRIEDRICH K, SCHNEEWEISS A, MARKMANN S, EGGEMANN H, HILFRICH J, JACKISCH C, WITZEL I, EIDTMANN H, KAUFMANN M, BLOHMER JU. Impact of the recurrence score on adjuvant decision-making in ER-positive early breast cancer—results of a large prospective multicentre decision impact study in node negative and node positive disease. *Paper presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2011.

SANTOS-SILVA, I. et al.,. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis. *Lancet Glob Health*; 7: e784–97, 2019.

SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics.; *CA Cancer J Clin*, 62(1):10,2012. Disponível em: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000).

SMITH RE, BRYANT J, DECILLIS A, ANDERSON S. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin–cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J. Clin. Oncol.* 21(7), 1195–1204, 2003.

SESTAK I, DOWSETT M, CUZICK J. NICE Request – *TransATAC Data Analysis*. 2017

SPARANO, J.A, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:111-121, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710.

SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97(11), 2869–2879, 2003.

TANG G, SHAK S, PAIK S, ANDERSON SJ, COSTANTINO JP, GEYER CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat*; 127: 133–142, 2011.

TATARIAN T, DAMLE S, MCSWAIN AP, OJONG-NTUI M, TABBARA I, TEAL CB. Clinical utility and therapeutic implications of oncotype analysis in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 18:S182, 2011.

THOMAS, R. J., WILLIAMS, M., MARSHALL, C., GLEN, J. & CALLAM, M. The total hospital and community UK costs of managing patients with relapsed breast cancer. *British Journal of Cancer* 100, 598– 600, 2009.

TOI M, IWATA H, YAMANAKA T, MASUDA N, OHNO S, NAKAMURA S, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010; 116:3112–18. 10.1002/cncr.25206.

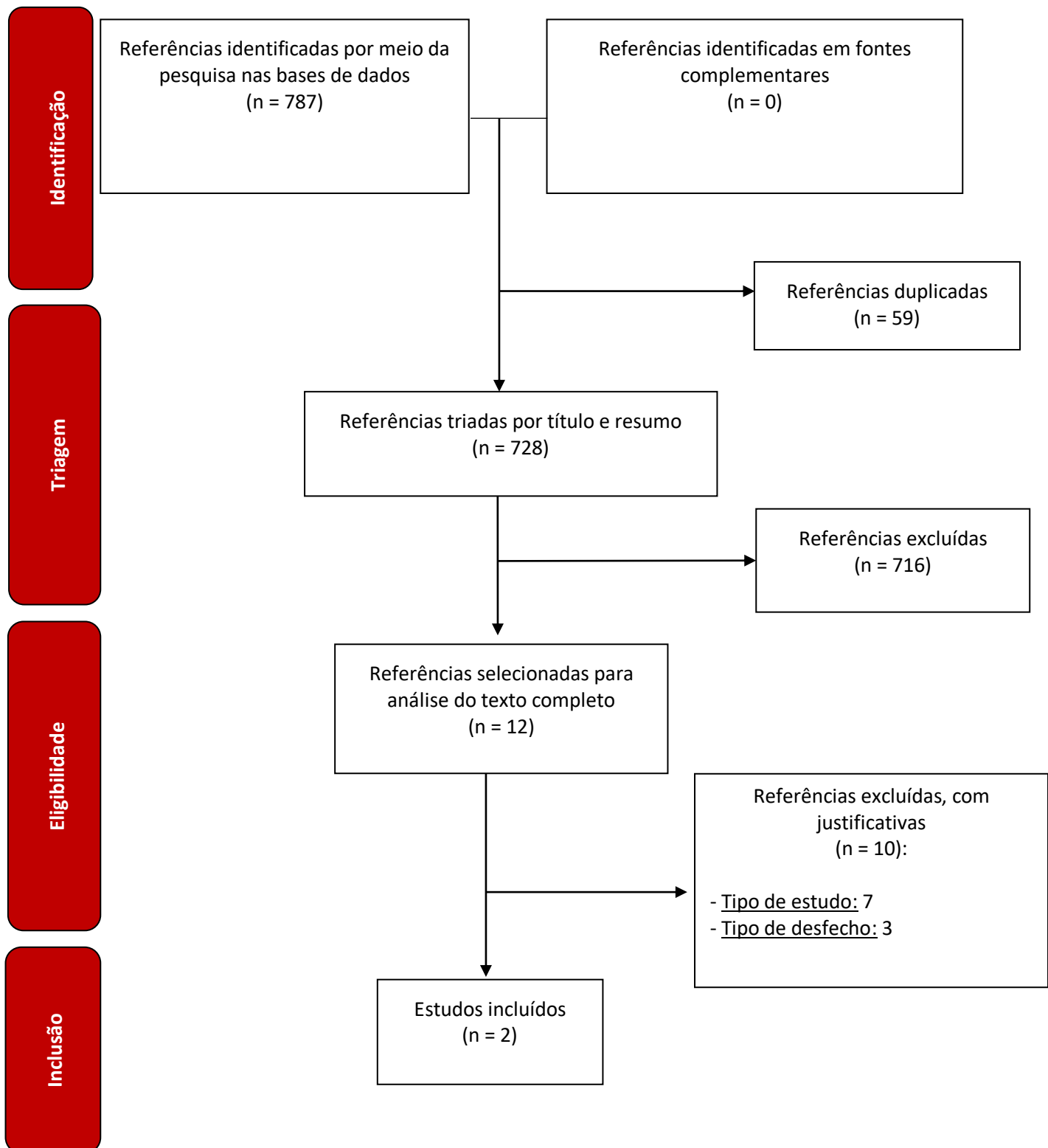
WOLMARK N, MAMOUNAS EP, BAEHNER FL, BUTLER SM, TANG G, JAMSHIDIAN F, et al. Prognostic impact of the combination of recurrence score and quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on predicting late distant recurrence risk in estrogen receptor-positive breast cancer after 5 years of tamoxifen: results from NRG oncology/national surgical adjuvant breast and bowel project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016; 34:2350–8. 10.1200/JCO.2015.62.6630.

YAMAUCHI H, NAKAGAWA C, TAKEI H et al. Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor positive, node-negative, and node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 14(3):191–197, 2014.

## ANEXOS

ANEXO I: Fluxograma de seleção dos estudos.

FIGURA 10: Fluxograma de seleção dos estudos.



**ANEXO II:** Relação dos estudos excluídos na fase 3 da seleção das evidências.

**QUADRO 7:** Motivo de exclusão dos estudos na fase 3 da seleção das evidências.

<b>Estudo</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
D'ALFONSO et al., 2013	Tipo de estudo: Meta-análise de dados de três séries de casos.
AUGUSTOVSKI et al., 2014	Tipo de estudo: Resumo de congresso
MARRONE et al., 2014	Tipo de estudo: overview de revisões sistemáticas
CHANG et al., 2017	Tipo de estudo: overview de revisões sistemáticas
HARNAN et al., 2016	Tipo de desfecho: não avaliou nenhum dos desfechos pré-definidos na pergunta PICO.
MARCHIONNI et al., 2008	Tipo de desfecho: não avaliou nenhum dos desfechos pré-definidos na pergunta PICO.
OHTAC, 2010	Tipo de estudo: análise econômica e baseada em evidências de overview de estudos.
LEGGETT et al., 2014	Tipo de desfecho: não avaliou nenhum dos desfechos pré-definidos na pergunta PICO.
BRUFISKY et al., 2014	Tipo de estudo: revisão não sistemática da literatura
EGAPP, 2015	Tipo de estudo: <i>Guidelines</i>

**ANEXO III: Caracterização dos estudos incluídos**
**QUADRO 8: Características dos estudos incluídos (revisões sistemáticas).**

The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis (Carlson et al., 2013).	
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para sintetizar os resultados do impacto do teste de 21 genes na recomendação da quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, sem comprometimento linfonodal e RE+.
Busca (estratégia, data)	<u>Busca realizada no MEDLINE and EMBASE:</u> usando os termos “ODX”, “21-gene profile”, and “Chemotherapy”  <u>Data:</u> Março de 2012
Estudos incluídos (n parciais e total)	Foram incluídos 23 estudos: 4.156 participantes, sendo 8 estudos incluídos na meta-análise com o desfecho de interesse para o presente parece, sendo eles:  Ademuyiwa et al., 2011: n=276 participantes  de Boer et al., 2011: n=101 participantes  Holt et al., 2011: n=142 participantes  Joh et al., 2011: n=154 participantes  Klang et al., 2010: n= 368 participantes  Lo et al., 2010: n=89 participantes  Rezai et al., 2011: n= 244 participantes  Tatarian et al., 2011: n=63 participantes
Participantes	Pacientes com câncer de mama em estágio inicial, sem comprometimento linfonodal, RE+.
Intervenções	Teste de 21 genes
Desfechos principais	Mudança na indicação da quimioterapia.
Resultados / medidas de efeito por desfecho	A mudança na indicação da quimioterapia foi de 33,4%.
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	Os autores não avaliaram o risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão.
Conclusão dos autores	Os autores concluem que a revisão sistemática com meta-análise conduzida por eles aumenta a precisão das estimativas relevantes sobre o impacto do uso do teste de 21 genes, o que pode facilitar a tomada de decisão baseada em evidência. Relatam que em um contexto amplo, o uso de testes de 21 genes melhora a estratificação de risco de recidiva dos pacientes e auxilia na decisão sobre o tratamento. Contudo, relatam a escassez de estudos do tema e a necessidade da realização de mais estudos.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	A revisão conduzida por Carlson et al., 2013 apresentou qualidade metodológica criticamente baixa, por apresentar duas falhas críticas (não apresentar uma lista



	de estudos excluídos juntamente com a justificativa das exclusões e não utilizarem uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais incluídos na revisão) e quatro falhas não críticas.
Observações	
<b>Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis (Augustovski et al., 2015)</b>	
Objetivo	Realizar uma revisão sistemática para avaliar o impacto do uso do teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama estágio inicial, sem comprometimento linfonodal na recomendação clínica e na mudança de indicação de quimioterapia.
Busca (estratégia, data)	<u>Busca realizada no Medline e Embase:</u> (21 gene assay[tiab] OR oncotype*[tiab] OR odx[tiab]) AND (breast[tiab]).  <u>Data:</u> Julho de 2014.
Estudos incluídos (n parciais e total)	Foram incluídos 15 estudos: n=2.229 participantes  Albanell et al. 2012: n=107 participantes  Bargallo et al. 2012: n=62 participantes  Cheung et al. 2014: n= 51 participantes  Davidson et al. 2013: n=150 participantes  De Boer et al. 2013: n=101 participantes  Eiermann et al. 2013: n=244 participantes  Gerson Cwlich et al.2012: n=36 participantes  Gligorov et al. 2012: n=95 participantes  Henry et al. 2009: n=29 participantes  Holt et al. 2013: n=142 participantes  Klang et al. 2010: n=313 participantes  Levine et al. 2014: n=644 participantes  Lo et al. 2010: n=83 participantes  Oratz et al. 2007: n=68 participantes  Yamauchi et al. 2014: n=104 participantes
Participantes	Pacientes com câncer de mama estágio inicial, sem comprometimento linfonodal.
Intervenções	Teste de 21 genes
Desfechos principais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção de pacientes cuja decisão sobre o tratamento foi alterada (qualquer alteração) após o teste de 21 genes;</li> <li>• Diferença no número de pacientes que com recomendação para receber</li> </ul>

	quimioterapia antes e depois do teste de 21 genes.
Resultados / medidas de efeito por desfecho	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporção de pacientes cuja decisão sobre o tratamento foi alterada (qualquer alteração) após o teste de 21 genes foi de 29,52% (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 26,29 a 32,86%) após o uso do teste de 21 genes;</li> <li>• Diferença no número de pacientes que com recomendação para receber quimioterapia antes e depois do teste de 21 genes foi uma redução de em 12% (IC95%: 8 a 16).</li> </ul>
Qualidade da evidência primária (conforme avaliação dos autores)	A avaliação da qualidade dos estudos individuais foi realizada pela "Ferramenta de Avaliação da Qualidade para Estudos Antes e Depois (Pré-Pós) sem Grupo de Controle", desenvolvida pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue. Dos 15 estudos incluídos, sete apresentaram baixo risco de viés de seleção e o restante apresentou alto risco de viés de seleção.
Conclusão dos autores	A cada 100 mulheres que se submeterem ao teste de 21 genes, 30 podem ter seu tratamento otimizado e 12 podem evitar uma quimioterapia adjuvante desnecessária. Dessa forma, os principais benefícios do teste de 21 genes consistem em poupar pacientes, classificados como baixo risco de recidiva, aos efeitos adversos da quimioterapia e aumentar um pouco a indicação da quimioterapia em pacientes classificados como alto risco de recidiva.
Qualidade da revisão (AMSTAR 2)	Essa revisão apresentou baixa qualidade metodológica por apresentar uma falha crítica (não apresentar uma lista de estudos excluídos juntamente com a justificativa das exclusões).
Observações	

**ANEXO IV:** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do rol - ciclo 2019/2020

Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: O Teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial*

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.		X			1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			X		1
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.			X		5 e 6
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			X		5 e 7
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		8
Contexto e localização	6	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X				-
Perspectiva do estudo	7	Descrever e apresentar a análise na perspectiva da Saúde Suplementar (Genericamente ou de uma ou mais operadoras de saúde específicas). Descrever as especificidades a ela relacionados.	X				9
Comparadores	8	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e justificar sua escolha.	X				8

Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				9
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				7
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida (s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.		X			9
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.			X		-
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		10, 11, 12 e 13
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				8
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X				14
<b>Resultados</b>							

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		13
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				14
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			X		13 e 14
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			X		15 e 16
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				17

**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.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"**

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	O título "O Teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial" não identifica o estudo como uma avaliação econômica, nem relata se tratar de uma análise de custo-efetividade do teste de 21 genes em comparação com os critérios diagnósticos convencionais.
2	Parcial	O documento não apresenta o nome dos autores nem da instituição responsável pelo estudo, apenas o ano de realização.

3	Parcial	O documento apresenta um resumo estruturado único para ambas as avaliações econômicas (custo-efetividade e impacto orçamentário) assim, o mesmo não descreve os métodos e resultados de forma específica, não detalhando o desenho do estudo, a fonte de dados, o caso-base e nem as análises de sensibilidade.
4	Parcial	O proponente não apresentou a pergunta do estudo. Apenas cita o contexto do estudo juntamente com o objetivo em um quadro de características do modelo de análise de custo-efetividade. A relevância do estudo é citada apenas no tópico justificativa do resumo executivo.
12	Não	O proponente utilizou estudo único (Paik et al., 2006) como fonte de dados clínicos de efetividade sem descrever as características deste estudo e a justificativa do seu uso.
13	Parcial	A análise apresenta valores de decréscimo de utilidade para incidência de recidiva local, mas não apresenta qual a incidência desse desfecho na população nem como foi feito o input dessa variável no modelo.
14	Parcial	O proponente descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado, porém, não apresenta o custo total de cada estado de saúde. Ademais, o modelo apresenta os custos relacionados a hormonioterapia adjuvante, da quimioterapia adjuvante e dos eventos adversos de curto e longo prazo para o estado de saúde livre de recidiva. Já para o estado de saúde de recidiva a distância, apenas o custo do tratamento com quimioterapia foi considerado. Contudo, tal divergência de consideração dos custos para esses dois estados de saúde não se faz adequada, uma vez que os pacientes que apresentam recidivas a distância também podem apresentar eventos adversos a curto e longo prazo a quimioterapia e os mesmos também implicam em custos.
18	Parcial	O proponente apresenta um quadro com os valores de AVAQ, com seus respectivos desvios padrões e referências, para cada um dos estados de saúde. O proponente relata utilizar as distribuições beta para probabilidades e gama para frequências, mas não relata as razões de uso e fontes dessas distribuições. Ademais, o proponente não apresenta o custo total de cada estado de saúde.
20	Parcial	O proponente mostra um gráfico de dispersão para a análise de sensibilidade probabilística no qual a maior parte das simulações corresponde a um cenário de menor custo médio de tratamento, contudo, não deixa claro quais os parâmetros foram variados. Ademais, o demandante não apresentou análise de sensibilidade univariada, que permitiria ao leitor avaliar os principais pontos do modelo com potencial para afetar resultados. Essa análise é fundamental para decisões de incorporação, para que se permite compreender o impacto de possíveis variações de custos dos insumos, tratamentos, etc.
21	Parcial	Na seção de conclusão o demandante descreve os principais fatores relacionados ao aumento do benefício e redução do custo com uso da tecnologia proposta, resultando, portanto, em uma situação de dominância. No entanto, não é possível verificar essas conclusões apenas a partir da leitura da seção de resultados. A apresentação de uma análise de sensibilidade determinística; dos custos estratificados em decorrentes do tratamento base, complicações adversas e demais; e das incidências de desfechos adversos em cada grupo permitiram uma compreensão mais aprofundada dos resultados do modelo.
22	Não	O proponente não declara os conflitos de interesse potenciais dos autores do estudo.

**ANEXO V: Análise de impacto orçamentário do proponente.**

Anexo 5: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Estudo em análise: O Teste de 21 genes para orientar as decisões de tratamento com quimioterapia no manejo do câncer de mama em estágio inicial.*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.			x		5
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				5
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				7 e 8
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar (Genericamente ou de uma ou mais operadoras de saúde específicas)	x				8 e 9
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				9
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				8
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				7
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				7
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				7 e 8
<b>Definição de subgrupos</b>							

Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		X			-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				7 e 8
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				9 a 12
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	X				9 a 12
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				9 a 12
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	-
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				13
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				13
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		14
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				15

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"



Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Descreve apenas a motivação e justificativa do uso do teste de 21 genes de forma sintética no resumo executivo da análise de impacto orçamentário.
12	Não	O proponente relata a população que deverá ter acesso a população, mas não justifica o porquê da escolha dessa população.
17	Não	O proponente não declara os custos não incluídos, tais como os custos indiretos e nem justificativa o motivo da não inclusão dos mesmos.
22	Parcial	O proponente apresenta as considerações finais, mas não relata nem discute as limitações do modelo.
23	Não	O proponente não declara potenciais conflitos de interesse dos autores do estudo.