



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

Dossiê ANS

Avaliação de custo-efetividade

Agosto de 2022

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

TOMOSSÍNTESE DIGITAL MAMÁRIA COM MAMOGRAFIA 2D SINTETIZADA PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES DE 40 A 69 ANOS COM MAMA PARCIALMENTE GORDUOSA E MAMA DENSA HETEROGÊNEA

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação Tomossíntese Digital Mamária
conforme solicitação da Siemens.

AGOSTO DE 2022

Gargano, Ludmila

Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para o rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea / Ludmila Peres Gargano, Fernando Zanghelini, Ariane Araújo – São Paulo, 2022

N. de folhas: 39

Parecer Técnico-Científico – MapeSolutions.

1. Rastreamento do câncer de mama. 2. Tomossíntese digital mamária. 3. Mamografia digital. I.

Zanghelini, Fernando.

II. Araújo, Ariane. III. MapeSolutions. IV. Tomossíntese Digital Mamária com Mamografia 2D Sintetizada para rastreamento do câncer de mama

MAPEsolutions – Dossiê de Valor
Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

Preparado por:

Ludmila Gargano, MSc

ludmila.gargano@mapesolutions.com

Ariane Araujo

Ariane.araujo@mapesolutions.com

Fernando Zanghelini, PhD

Fernando.zanghelini@mapesolutions.com

Gabriel Ogata, MSc

gabriel.ogata@mapesolutions.com

Marcelo Eidi Nita, MD, PhD

marcelo.nita@mapesolutions.com

Declaração de conflito de interesse dos autores

Os autores declaram terem sido contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico sob a premissa de exercerem livremente sua condição de pesquisador e avaliador da tecnologia em questão.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo econômico.....	17
Figura 2. Resultados da análise probabilística multivariada para o Cenário 1	35
Figura 2. Resultados da análise probabilística multivariada para o Cenário 2	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características da análise de custo-efetividade	13
Quadro 2. Probabilidades aplicadas à árvore de decisão	20
Quadro 3. Distribuição do estadiamento dos pacientes diagnosticados com câncer invasivo ..	21
Quadro 4. Probabilidades anuais de transição no modelo de Markov.....	22
Quadro 5. Custos com o rastreamento	24
Quadro 6. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 1	25
Quadro 7. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 2	27
Quadro 8. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 3	29
Quadro 9. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 4	30
Quadro 10. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de intervalo	32
Quadro 11. Resultados do teste de rastreamento.....	33
Quadro 12. Resultado de custo-efetividade para o Cenário 1.....	34
Quadro 12. Resultado de custo-efetividade para o Cenário 2.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
BI-RADS	Breast Image Reporting and Data System
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
TDM	Tomossíntese Digital Mamária (3D)
MD	Mamografia Digital 2D
ECR	Ensaio clínico randomizado
HR	Hazard ratio
HT	Hormonioterapia
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC95%	Intervalo de confiança 95%
MA	Meta-análise
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
s2D	Mamografia 2D sintetizada
VPP	Valor Preditivo Positivo
VDG	Volpara Density Grade

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
RESUMO EXECUTIVO	11
1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	13
1.1. População	13
1.2. Intervenção e comparadores	14
1.3. Desfechos clínicos	14
1.4. Desfechos econômicos	14
1.5. Horizonte temporal	14
1.6. Modelo escolhido	15
1.7. Parâmetros do modelo	18
1.8. Custos	22
1.8.1. Custos com o rastreamento	23
1.8.2. Custos com o tratamento do câncer de mama	24
1.9. Análise de sensibilidade	33
1.10. Resultados	33
1.10.1. Resultado para o Cenário 1	34
1.10.2. Resultado para o Cenário 2	35
CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
ANEXO	38
Anexo I – Dados utilizados para cálculo das probabilidades no modelo econômico	38
REFERÊNCIAS	39

APRESENTAÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, e representa um grande problema em saúde pública em todo o mundo. Entretanto, o câncer de mama é considerado um tumor de bom prognóstico, especialmente quando identificado em estágios iniciais e tratado precocemente. A mamografia digital (MD) tem sido o teste mais amplamente difundida no rastreamento do câncer de mama, entretanto apresenta certas limitações. A principal delas está relacionada às altas taxas de reconvocações e biópsias desnecessárias.

A tomossíntese digital mamária (TDM) trouxe grandes melhorias para a MD, e tem sido utilizada em programas de rastreamento populacional em vários países, como Itália, Noruega e Estados Unidos, aumentando a detecção de câncer e reduzindo as taxas de reconvocação. A mamografia sintetizada (s2D) é construída a partir dos resultados da TDM, e serve como complemento na avaliação desta modalidade. A s2D foi desenvolvida para agregar os benefícios das imagens bidimensionais às vantagens da TDM, sem a necessidade de realizar o exame de mamografia de forma adicional, reduzindo consideravelmente a exposição à radiação.

Este documento foi preparado pela MAPESolutions através do seu Departamento de Economia da Saúde e Pesquisas de Desfechos com base em estudos clínicos e econômicos realizados globalmente. A MAPESolutions somente assegura a acurácia de qualquer parte desse parecer se utilizado unicamente no contexto do documento como um todo.

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta

Qual a validade analítica e a utilidade clínica do teste de Tomossíntese Digital Mamária combinada com a mamografia 2D sintetizada no rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69 anos com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea?

População-alvo

Mulheres de 40 a 69 anos, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (categorias B e C de densidade mamária), no contexto do rastreamento do câncer de mama.

Tecnologia

Tomossíntese digital mamária 3D combinada à mamografia 2D sintetizada (TDM+s2D)

Comparador

Mamografia digital 2D (MD)

Delineamento de estudos elegíveis

Revisões sistemáticas com e sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos

Processo de busca e análise de evidências científicas

Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e Embase, com os principais descritores da tecnologia, comparador e da condição clínica em questão, no dia 09 de junho de 2022.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados

Foram incluídos onze estudos reportados em 18 publicações, sendo dois ECR e os demais, estudos observacionais comparativos prospectivos ou retrospectivos. De maneira geral, os estudos observacionais foram desenvolvidos no contexto de programas nacionais ou regionais de rastreamento, com grande base populacional.

A meta-análise dos estudos incluídos demonstrou resultados significativamente superiores para a TDM+s2D quando comparada à MD sozinha, representando cerca de 35% de melhora na detecção do câncer e 48% na detecção do câncer invasivo. A TDM+s2D também demonstrou superioridade em relação a taxa de reconvocação, com uma redução de aproximadamente de 20%, quando comparada à MD sozinha, representando um RR de 0,81 com significância estatística (IC95% 0,67 a 0,98). Os desfechos de detecção do câncer de intervalo, taxa de realização de biópsia e da dose glandular média não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre as duas tecnologias.

Análise de custo-efetividade

Foi construído um modelo híbrido de árvore de decisão e estados transicionais de Markov a fim de avaliar os impactos da TDM+s2D no rastreamento e detecção precoce do câncer de mama na sobrevivência destas pacientes. A análise demonstrou que, a cada 10.000 exames de rastreamento, 49 biópsias e 69 reconvocações são evitadas ao se utilizar a TDM+s2D comparado à MD. Além disso, a TDM+s2D apresenta menor taxa de câncer de intervalo (0,13% para TDM e 0,19% para DM), ao passo que é capaz de detectar mais pacientes no

estágio inicial do câncer de mama (TNM 1 – 0,74% para TDM e 0,45% para DM). A TDM também apresenta resultados superiores com relação ao número de falsos negativos e verdadeiros positivos, demonstrando que, a cada 10.000 rastreamentos, 79 falsos positivos são evitados, e 80 verdadeiros positivos são identificados a mais, quando comparado à MD. Além disso, a incorporação do teste TDM+s2D é a alternativa dominante quando comparada à MD, resultando em incremento de 0,01 anos de vida e uma redução de R\$ 2.513,21 por paciente, num cenário considerando o custo da TDM pela CBHPM e uma redução de R\$ 3.338,83 por paciente num segundo cenário considerando o valor médio praticado na saúde suplementar (D-TISS).

1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Para compreender o impacto clínico e econômico da incorporação do exame de tomossíntese digital mamária com aquisição de imagens 2D sintetizadas (TDM+s2D) no rastreamento do câncer de mama, foi desenvolvido um modelo de custo-efetividade. Esta análise tem o objetivo de avaliar a relação de custo efetividade incremental (RCEI) da realização da TDM+s2D comparado à mamografia digital (MD) para o rastreamento do câncer de mama em pacientes de 40 a 69 anos, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (categorias B e C de densidade mamária). A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), sob um horizonte temporal de 20 anos. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist Consolidated Health Economic Evaluation Report (CHEERS) (Quadro 1)

Quadro 1. Características da análise de custo-efetividade

Título	Análise de custo-efetividade da TDM+s2D para o rastreamento do câncer de mama em mulheres de 40 a 69, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea comparado à MD
População-alvo	Mulheres de 40 a 69, com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea (categorias B e C de densidade mamária) referidas ao rastreamento populacional
Perspectiva de análise	Sistema Suplementar de Saúde (SSS)
Comparadores	TDM+s2D versus MD
Horizonte temporal	20 anos
Taxa de desconto	5%
Medidas de efetividade	Anos de vida ganhos
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão e Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e análise univariada (determinística)

1.1. População

Foram consideradas para a análise econômica mulheres de 40 a 69, com densidade volumétrica da mama com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea

(categorias B e C de densidade mamária), referidas ao rastreamento populacional do câncer de mama.

1.2. Intervenção e comparadores

A análise comparou o uso da TDM associada às imagens sintetizadas (s2D) que consiste no exame tridimensional associado à reprodução de imagens bidimensionais, que são geradas a partir dos dados do exame da tomossíntese. Como comparador, utilizou-se o exame de MD que é, atualmente, o exame mais recomendado e disponível no SSS para o rastreamento populacional do câncer de mama.

1.3. Desfechos clínicos

Os principais benefícios esperados dos programas de rastreamento populacional é a detecção precoce de cânceres, especialmente os cânceres invasivos, sob a premissa de oferecer às pacientes tratamento em tempo oportuno, e assim, reduzir a mortalidade e aumentar a qualidade de vida destas mulheres. Assim, o desfecho de efetividade considerado foram os anos de vida ganho das pacientes diagnosticadas com câncer de mama.

Uma vez que não foram encontrados na literatura dados sobre a qualidade de vida de pacientes com câncer de intervalo, bem como o impacto na qualidade de vida de pacientes que recebem resultados falsos-positivos no rastreamento, optou-se de forma conservadora por não estimar os anos de vida ajustados à qualidade (QALY) nesta avaliação. Esta premissa está de acordo com outras avaliações econômicas realizadas no contexto do rastreamento do câncer de mama^{1,2}.

1.4. Desfechos econômicos

Foram avaliados desfechos econômicos de curto e longo prazo nesta análise. Desfechos econômicos de curto prazo estão relacionados ao rastreamento do câncer, incluindo custos com os exames, reconvocações e biópsias. Os desfechos econômicos de longo prazo consideraram os custos do tratamento do câncer de mama, custos com exames e consultas de acompanhamento destas pacientes. Não foram considerados os custos indiretos.

1.5. Horizonte temporal

Foi considerado o horizonte temporal de 20 anos.

1.6. Modelo escolhido

Considerando a necessidade de estimar os efeitos diretos e de curto prazo no programa de rastreamento, assim como os desfechos de longo prazo em sobrevivência das pacientes com câncer detectado, foi estruturado um modelo híbrido de árvore de decisão e um modelo de estados transicionais de Markov. Ao entrar no rastreamento, a paciente pode realizar o exame através da TDM+s2D ou MD. Ao entrar no braço da TDM+s2D, o paciente poderá seguir para três braços de resultado do rastreamento. No primeiro braço, a paciente pode ser diretamente indicada para a biópsia e exame histopatológico para confirmar o diagnóstico, nos casos em que o exame de rastreamento apontar achados suspeitos ou altamente suspeitos de malignidade (também conhecidos como Bi-RADS 4 e 5). O resultado da biópsia irá determinar o diagnóstico de câncer ou se aquele é um falso-positivo do exame de rastreamento (assumido como pacientes sem câncer ou câncer benigno). Considerou-se a biópsia como teste padrão ouro, com 100% de sensibilidade e especificidade para detecção do câncer de mama.

No segundo braço, as pacientes podem ainda ser indicadas para um novo exame, a reconvocação, que ocorre quando há necessidade de avaliação adicional (Bi-RADS 0). Assumiu-se como premissa, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde³ que todas as pacientes reconvocadas realizarão a ultrassonografia. A partir dos resultados da ultrassonografia, as pacientes podem ou não ser indicadas à biópsia para confirmação do câncer, seguindo a mesma lógica do primeiro braço.

Ainda, uma terceira possibilidade para pacientes que realizam TDM+s2D é que o exame seja negativo ou indique um câncer benigno (Bi-RADS 1, 2 ou 3). Nestes casos, têm-se duas possibilidades: (1) a paciente realmente não ter câncer ou ser um câncer benigno, e deverá continuar na rotina de rastreamento, ou (2) ser um resultado falso-negativo. Neste modelo, assumiu-se que os falsos positivos seriam identificados antes da próxima rodada de rastreamento, caracterizando os cânceres de intervalo.

Às pacientes com câncer confirmado pela biópsia são aplicadas as probabilidades de câncer invasivo ou câncer ductal in situ (CDIS). A partir deste ponto, as pacientes seguem para o modelo de Markov, com câncer localizado/regional (estadiamento TNM 1 a 3) ou câncer com metástase distante (TNM 4). Com o passar dos ciclos anuais, as pacientes com câncer localizado/regional podem permanecer neste estado de saúde, evoluir para o estágio avançado ao desenvolver metástase distante, ou evoluir à morte. Já as pacientes diagnosticadas com câncer metastático permanecem neste estado ou evoluem para a morte. A Figura 1 a seguir ilustra o modelo econômico desenvolvido, e o braço referente à MD apresenta a mesma

estrutura que o braço da TDM, variando as probabilidades de transição e os custos ao longo do modelo, como descritos a seguir.

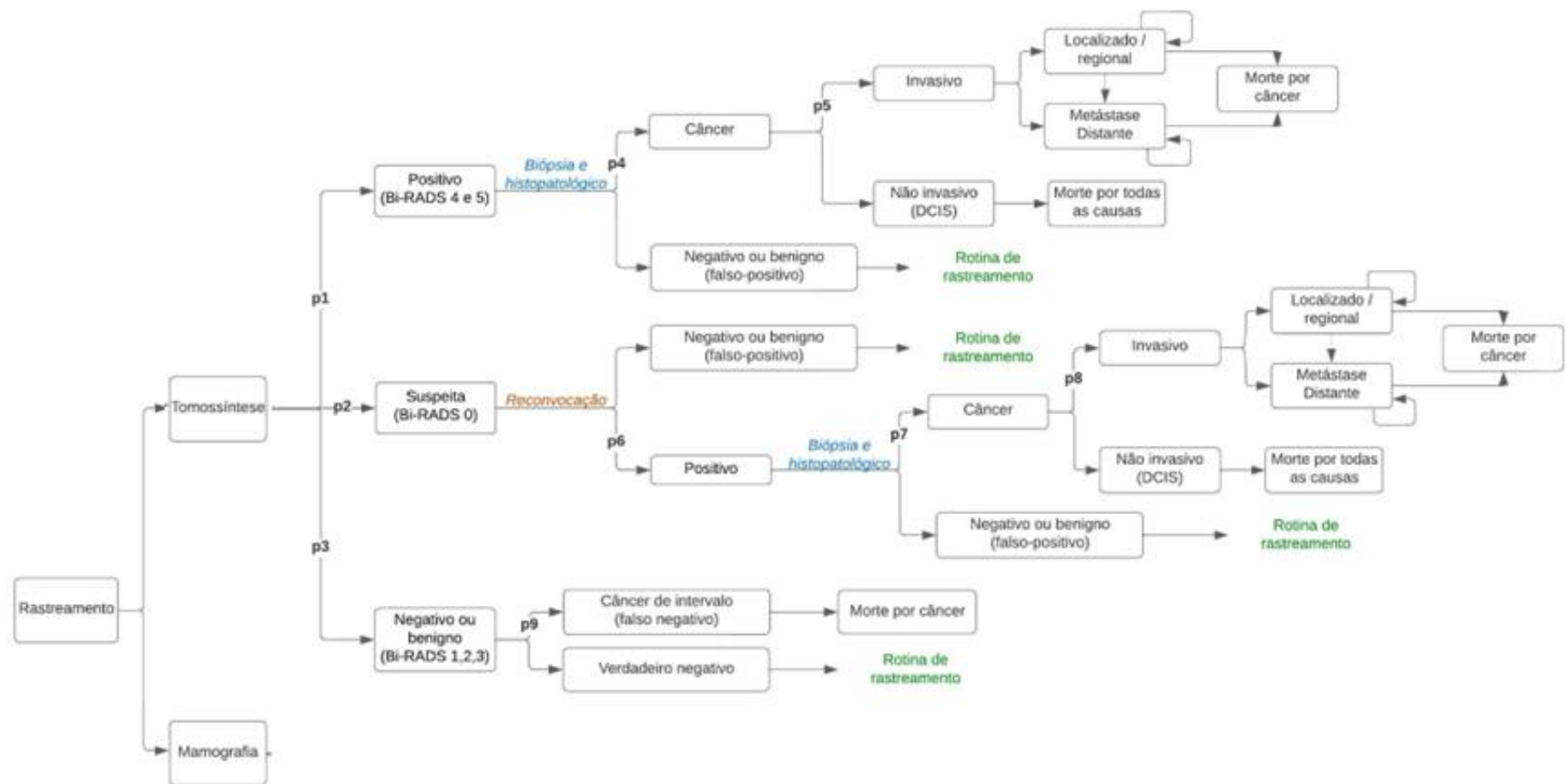


Figura 1. Modelo econômico

1.7. Parâmetros do modelo

Probabilidades do teste de rastreamento

Para compor as probabilidades de um paciente necessitar de biópsia ou ser reconvocado para a TDM+s2D e para a MD, foram extraídos os dados do estudo ToBe Trial, cujos resultados foram reportados de forma estratificada para pacientes com diferentes densidades mamárias de acordo com o software de classificação *Volpara Density Grade* (VDG)⁴. Os resultados e a classificação do VDG são equivalentes à classificação do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), que categoriza a densidade da mama em quatro níveis, de A a D⁵.

Para os pacientes que entram no programa de rastreamento aplicou-se a probabilidade de realizar a biópsia (1,97% para TDM+s2D e 2,03% para MD)⁴. A partir deste ponto, aplicou-se a probabilidade de detecção de câncer sobre o total de biópsias realizadas (também conhecido como valor preditivo positivo 3 – VPP3) (39,30% para TDM+s2D e 32,70% para a MD)⁴.

Os pacientes que recebem resultado negativo na biópsia compõem o número de pacientes falsos-negativos no teste de rastreamento. Já os pacientes positivos na biópsia podem ser categorizados como cânceres invasivos ou CDIS de acordo com a probabilidade de detecção de câncer determinada por cada técnica. Uma vez que os estudos publicados com resultados por grau de densidade da mama não reportaram taxa de cânceres de intervalo e proporção de cânceres invasivos, foi utilizada a meta-análise dos estudos com a população geral (todas as densidades) (Anexo I). No grupo TDM+s2D, considerando os estudos que reportaram o número de cânceres detectados e a proporção de cânceres invasivos, de um total de 761 cânceres detectados, 635 eram invasivos gerando uma taxa de 83,45%. No grupo MD considerando os estudos que reportaram o número de cânceres detectados e a proporção de cânceres invasivos, de um total de 701 cânceres detectados, 557 eram invasivos gerando uma taxa de 79,46%.

A probabilidade de reconvocação foi de 3,50% para TDM+s2D e de 4,19% para MD⁴. De acordo com as recomendações e os números publicados pelo Ministério da Saúde sobre os Parâmetros do Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil, considerou-se que todas as pacientes reconvocadas realizariam o exame de ultrassonografia (US). Assim, para estas pacientes, aplicou-se a taxa de biópsias realizadas a partir do exame de reconvocação para os braços TDM+s2D e MD que foram extraídos do ensaio clínico randomizado ToBeTrial². As probabilidades de detecção do câncer e a taxa de cânceres invasivos detectados com o exame de US foi calculada a partir dos dados publicados na revisão sistemática de Yang et al, 2020⁶. Este estudo foi identificado por busca manual da literatura e escolhido por ser uma revisão sistemática recém-publicada sobre os resultados da US no rastreamento do câncer de mama.

Todas as probabilidades aplicadas à árvore de decisão estão descritas no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2. Probabilidades aplicadas à árvore de decisão

Probabilidades de transição na árvore	TDM+s2D			MD			Distribuição
	Determinístico	Alfa	Beta	Determinístico	Alfa	Beta	
Biópsias realizadas por total de exames de rastreamento (p1)	0,0197	184,47	9183,53	0,0203	201,33	9733,68	Beta
Reconvocações por total de exames de rastreamento (p2)	0,0350	328,14	9039,86	0,0419	416,24	9518,76	Beta
Cânceres detectados pelo total de biópsias realizadas (p4)	0,3930	3681,20	5686,80	0,3227	3205,99	6729,01	Beta
Cânceres invasivos detectados (p5)	0,8345	114483,77	22707,23	0,7946	137441,54	35532,46	Beta
Biópsias realizadas na reconvocação (p6)	0,6220	235,63	143,20	0,6240	234,38	141,23	Beta
Cânceres detectados pelo total de biópsias realizadas na ultrassonografia (reconvocação) (p7)	0,1811	252,70	1142,30	0,1811	252,70	1142,30	Beta
Cânceres invasivos detectados na ultrassonografia (reconvocação) (p8)	0,7981	125,38	31,71	0,7981	125,38	31,71	Beta
Câncer de intervalo (p9)	0,0014	624,12	445178,45	0,0020	623,75	311250,25	Beta

Distribuição nos estados de saúde e probabilidade no modelo de Markov

Os pacientes diagnosticados com cânceres invasivos, podem iniciar o modelo de Markov nos estados de saúde de acordo com o estadiamento do câncer segundo o algoritmo Tumor, LinfoNodo e Metástase (TNM) - TNM 1, TNM 2, TNM 3 ou TNM 4 de acordo com a distribuição dos pacientes diagnosticados por cada teste segundo o estadiamento TNM. Esta distribuição foi extraída do ECR ToBeTrial² e está apresentada no Quadro 3 a seguir. Nota-se que neste estudo não foram detectados pacientes no estágio TNM 4 ou seja, pacientes metastáticos. Por isso, nenhum paciente iniciou o modelo neste estado de saúde.

Quadro 3. Distribuição do estadiamento dos pacientes diagnosticados com câncer invasivo

	TNM 1	TNM 2	TNM 3	TNM 4
Tomossíntese	76,9%	15,4%	7,7%	0,0%
Mamografia	50,0%	30,0%	20,0%	0,0%

Pacientes com câncer invasivo diagnosticado que iniciam o modelo no estado localizado/regional, ou seja, TNM1-3, podem permanecer neste estado de saúde, evoluir para metástase distante ou morrer. A probabilidade de morrer foi derivada do estudo brasileiro de Makdissi et al (2019)⁷ que avaliou 5.095 pacientes com câncer de mama num centro especializado de câncer. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 98,7%, 93,3%, 86,2% e 40,8% para TNM 1, 2, 3 e 4, respectivamente. Estas taxas foram convertidas para probabilidades anuais para serem aplicadas ao modelo e estão descritas no Quadro 4. Na ausência de dados brasileiros, as probabilidades de evoluir do câncer localizado (TNM1-3) para o câncer metastático (TNM 4) foram extraídas do estudo canadense⁸, assumindo a probabilidade de evoluir da recidiva local para a recidiva distante, e estão descritas no Quadro 4.

Demais pacientes com câncer também foram avaliados quanto à sobrevida. Para os pacientes diagnosticados com CDIS, considerou-se que o câncer permaneceria neste estado, e eles receberiam o tratamento adequado (descrito a seguir), e evoluiriam para a morte. Para calcular a probabilidade de morte dos pacientes com CDIS, na ausência de dados brasileiros, utilizou-se a probabilidade de sobrevida em 10 anos para este grupo de pacientes, de acordo com dados do Registro de Câncer da Noruega de 2008 a 2013, sendo a taxa de 94,2%². A sobrevida foi convertida para a probabilidade de morrer anual para que fosse aplicada ao modelo e estão descritas no Quadro 4.

Os pacientes que têm câncer, mas que não foram detectados no teste de rastreamento – os falsos negativos – assumiu-se que estes teriam os cânceres identificados antes da próxima rodada de rastreamento, caracterizando os pacientes com câncer de intervalo. Por não se

conhecer o perfil dos pacientes com câncer de intervalo, considerou-se que estes pacientes receberiam os respectivos tratamentos e evoluiriam para a morte. Para calcular a probabilidade de morte dos pacientes com câncer de intervalo, na ausência de dados brasileiros, utilizou-se a probabilidade de sobrevida em 10 anos para este grupo de pacientes, de acordo com dados do Registro de Câncer da Noruega de 2008 a 2013, sendo a taxa de 82,5%². A sobrevida foi convertida para a probabilidade de morrer anual para que fosse aplicada ao modelo e estão descritas no Quadro 4.

Quadro 4. Probabilidades anuais de transição no modelo de Markov

	Probabilidade anual
Probabilidade de morrer	
<i>Câncer de intervalo</i>	0,0173
<i>DCIS</i>	0,0058
<i>TNM 1</i>	0,0026
<i>TNM 2</i>	0,0133
<i>TNM 3</i>	0,0272
<i>TNM 4</i>	0,1117
Probabilidade de evolução para metástase	
<i>TNM 1</i>	0,0000
<i>TNM 2</i>	0,1050
<i>TNM 3</i>	0,1050

Para as mulheres que participaram do rastreamento e não tem câncer, considerou-se que elas evoluiriam para a morte utilizando-se as probabilidades gerais de mortalidade para mulheres de acordo com a Tábua da Vida do IBGE⁹.

1.8. Custos

Foram incorporados ao modelo os custos relacionados ao programa de rastreamento e ao tratamento das pacientes diagnosticadas com câncer, incluindo:

- Custos com o rastreamento
 - Realização do teste de rastreamento
 - Custo com biópsias e exame histopatológico
 - Custo da reconvocação
- Custos de longo prazo no tratamento do câncer de mama
 - Custos da DCIS
 - Mastectomia ou quadrangectomia com reconstrução da mama e radioterapia

- Monitoramento
 - Custos no estado de câncer de intervalo e câncer por estágio
 - Medicamentos (hormonioterapia e quimioterapia)
 - Acompanhamento

Para a valoração dos componentes de custos foram considerados dados obtidos com fabricante e dados de literatura quando disponíveis. Procedimentos e exames foram considerados de acordo com a tabela Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). Semelhantemente, foram incluídos apenas os medicamentos disponíveis no SSS, incluindo terapia oncológica injetável e medicamentos orais previstos no rol da ANS e demais pareceres técnicos da agência^{10,11}. Os custos de medicamento foram considerados a partir da Tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para o ano de 2022, contemplados na lista de Preço Fabricante (PF) com uma alíquota de ICMS de 18% por ser a alíquota aplicada na maioria dos estados da Federação. Para cálculo da posologia e custos da quimioterapia assumiu-se uma área corpórea de 1,8m² para os pacientes (160 cm e 70 kg). Todos os custos foram calculados para um ciclo do modelo, ou seja, custos anuais.

1.8.1. Custos com o rastreamento

De acordo com a CBHPM versão 2022, a TDM apresenta o custo de R\$ 1.767,34, e a mamografia de R\$ 534,64. Entretanto, ao avaliar os preços praticados no mercado da saúde suplementar, é possível notar grande disparidade entre o valor praticado e o valor previsto na CBHPM. Dessa forma, para as análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário, foram projetados resultados para dois cenários, sendo:

- I. Cenário 1: construído com base no preço estabelecido pela CBHPM (R\$ 534,64 para mamografia e R\$ 1.767,34 para TDM).
- II. Cenário 2: construído com base no valor médio praticado em 2021 na saúde suplementar extraídos do D-TISS¹. O D-TISS é um painel disponibilizado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) que apresenta a quantidade e o valor médio de honorários praticados em procedimentos ambulatoriais (médicos, laboratórios, clínicas) e em procedimentos realizados em ambiente hospitalar nos estabelecimentos que prestam serviço às operadoras de planos de saúde. Os

¹ <https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss-painel-dos-dados-do-tiss>
 MAPESolutions – Dossiê de Valor
 Avenida Engenheiro Luiz Gomes Cardim Sangirardi, 231
 04304-000. Vila Mariana. São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

valores médios obtidos para o ano de 2021 foram de R\$ 529,62 e R\$ 122,54 para tomossíntese e mamografia digital, respectivamente.

Para o exame de biópsia e exame histopatológico e ultrassonografia mamária, foram utilizados os procedimentos da CBHPM descritos no Quadro 5 a seguir.

Quadro 5. Custos com o rastreamento

Cód CBHPM	Item	Custo unitário
40808041	RX - Mamografia digital bilateral	R\$ 534,64
41001320	TC - Tomossíntese digital mamária	R\$ 1.767,34
40901114	US - Mamas	R\$ 342,78
40808262	Biópsia percutânea de fragmento mamário por agulha grossa (core biopsy) orientada por US (não inclui o exame de imagem)	R\$ 1.146,74
40601196	Procedimento diagnóstico em fragmentos múltiplos de biópsias de mesmo órgão ou topografia, acondicionados em um mesmo frasco	R\$ 595,71

1.8.2. Custos com o tratamento do câncer de mama

De maneira geral, existem inúmeras opções e recomendações para o tratamento do câncer de mama, e estas variam conforme diversos fatores como tamanho e características histopatológicas do tumor, acometimento de linfonodos, presença de receptores específicos, idade, condições da paciente, dentre outros. Assim, para estimar o impacto de melhores técnicas de rastreamento na evolução clínica e no custo total do tratamento, foram consideradas as principais e mais frequentes modalidades terapêuticas utilizadas nas pacientes de acordo com os diferentes estágios e características do tumor de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do câncer de mama e a opinião de especialistas, desde que o tratamento estivesse disponível no SSS. Na ausência de literatura específica, além dos regimes terapêuticos mais frequentes, foram utilizadas estimativas da proporção de pacientes em cada estágio que necessitaria de cada modalidade terapêutica também com base na opinião de especialistas.

O principal objetivo desta avaliação é determinar, a partir de premissas conservadoras e com o suporte da literatura e opinião de especialistas, qual o impacto clínico e econômico da implementação de um exame de rastreamento que se mostra mais eficaz em detectar câncer e, ainda, detectar mais precocemente os cânceres invasivos. Uma vez que cânceres avançados apresentam grande ônus ao sistema de saúde e às pacientes, entende-se a relevância de estimar as consequências de detectar o câncer em estágios mais iniciais.

Dessa forma, foram incluídos os custos com os tratamentos mais comuns para o câncer, de acordo com o estado de saúde de cada paciente. Estes custos estão descritos a seguir.

Custos com pacientes com CDIS

A recomendação para tratamento do CDIS ainda é controversa. Entretanto, dados da literatura mostram que a prática clínica mais recorrente para estas pacientes é a cirurgia conservadora da mama com radioterapia ou mastectomia¹². Considerou-se que as pacientes realizam:

- Mastectomia simples (código CBHPM 30602157) (50% das pacientes);
- Quadrantectomia - ressecção segmentar - em mama (código CBHPM 30602203) seguida de reconstrução parcial da mama pós-quadrantectomia (código CBHPM 30602254) e Radioterapia de Meio Corpo (código CBHPM 41203119) cinco vezes por semana, durante cinco semanas (50% das pacientes).

Além disso, considerou-se que estas pacientes realizam monitoramento no primeiro ano, com mamografia a cada três meses, e nos demais anos, realizam a mamografia mais uma consulta anualmente.

Dessa forma, **o custo com as pacientes com CDIS foi de R\$ 27.902 no primeiro ano, e de R\$ 1.021 nos anos seguintes.**

Custos com o câncer no estágio TNM 1

Para os pacientes com câncer no estágio 1, considerou-se 100% das pacientes realizariam exames e consultas de acompanhamento, cirurgia de quadrantectomia com reconstrução, e que 50% das pacientes realizariam radioterapia (5 sessões por 5 semanas). Considerou-se também que as pacientes com receptores hormonais positivos (60%) realizariam hormonioterapia com tamoxifeno 20 mg, diariamente de forma contínua. Ainda, estima-se que parte das pacientes com risco alto será indicada para a quimioterapia (40%) e receberiam o regime TC no primeiro ano de tratamento). Estimou-se também o custo do tratamento no primeiro ano com terapia alvo para a parcela da população (5%) com HER2 positivo (do inglês, *human epidermal growth factor receptor*), com trastuzumabe 2 mg/kg por semana.

Dessa forma, **o custo com as pacientes com câncer de mama no estágio TNM 1 foi de R\$ 69.159 no primeiro ano, e de R\$ 4.045 nos anos seguintes.** O Quadro 6 a seguir apresenta em detalhes os componentes de custo considerados para tratamento das pacientes no estágio 1, no primeiro ano do modelo, e nos anos seguintes.

Quadro 6. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 1

Modalidade de custo (% de pacientes em uso)	Procedimento/Medicamentos	Qtd / freq anual	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
CUSTOS NO PRIMEIRO ANO				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Cirurgia (100%)	Quadrantectomia	1	5.527,41	5.527,41
	Reconstrução parcial pós-quadrantectomia	1	8.808,44	8.808,44
Radioterapia (50%)	Radioterapia 5 sessões por 5 semanas	25 seções	1.244,29	15.553,64
Hormonioterapia (60%)	Tamoxifeno 20 mg por dia	365 comp.	R\$ 4,51	R\$ 987,18
Quimioterapia (regime TC, a cada 21 dias por 4 ciclos) (40%)	Ciclofosfamida 600mg/m ² IV	4320 mg	0,09	152,76
	Docetaxel 75mg/m ² IV	540 mg	54,37	11.743,06
	Implante de cateter de longa permanência	1	4.818,00	1.927,20
	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia	1	927,55	371,02
	Terapia oncológica – por dia subsequente	20	106,83	854,64
	Pegfilgrastim 1 seringa p/ ciclo	4	4.818,00	7.708,80
Terapia alvo HER2+ (5%)	Trastuzumabe 2 mg/kg/semana	7280 mg	34,25	12.466,49
Custo total do primeiro ano de tratamento dos pacientes no TNM 1: R\$ 69.158,69				
CUSTOS NOS ANOS SEGUINTE				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Hormonioterapia (60%)	Tamoxifeno 20 mg por dia	365 comp.	R\$ 4,51	R\$ 987,18

Custo total nos anos seguintes das pacientes que permanecem no TNM 1: R\$ 4.045,24

Custos com o câncer no estágio TNM 2

Para os pacientes com câncer no estágio 2, considerou-se 100% das pacientes realizariam exames e consultas de acompanhamento, cirurgia de quadrangectomia com reconstrução, e que 70% das pacientes realizariam radioterapia (5 sessões por 5 semanas). Considerou-se também que as pacientes com receptores hormonais positivos (60%) realizariam hormonioterapia com tamoxifeno 20 mg, diariamente de forma contínua. Ainda, estima-se que parte das pacientes indicada para a quimioterapia (70%) e receberiam o regime TC no primeiro ano de tratamento). Estimou-se também o custo do tratamento no primeiro ano com terapia alvo para a parcela da população (20%) com HER2+, com trastuzumabe 2 mg/kg por semana. Além disso, estimou-se que as pacientes com câncer de mama triplo negativo (10%) seriam indicadas para terapia alvo com pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas no primeiro ano.

Dessa forma, **o custo com as pacientes com câncer de mama no estágio TNM 2 foi de R\$ 187.724 no primeiro ano, e de R\$ 4.045 nos anos seguintes.** O Quadro 7 a seguir apresenta em detalhes os componentes de custo considerados para tratamento das pacientes no estágio 2, no primeiro ano do modelo, e nos anos seguintes.

Quadro 7. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 2

Modalidade de custo (% de pacientes em uso)	Procedimento/Medicamentos	Qtd / freq anual	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
CUSTOS NO PRIMEIRO ANO				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Cirurgia (100%)	Quadrangectomia	1	5.527,41	5.527,41
	Reconstrução parcial pós-quadrangectomia	1	8.808,44	8.808,44
Radioterapia (70%)	Radioterapia 5 sessões por 5 semanas	25 sessões	1.244,29	21.775,10
Hormonioterapia (60%)	Tamoxifeno 20 mg por dia	365 comp.	R\$ 4,51	R\$ 987,18
	Ciclofosfamida 600mg/m ² IV	4320 mg	0,09	267,32
	Docetaxel 75mg/m ² IV	540 mg	54,37	20.550,35

Quimioterapia (regime TC, a cada 21 dias por 4 ciclos) (70%)	Implante de cateter de longa permanência	1	4.818,00	3.372,60
	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia	1	927,55	649,29
	Terapia oncológica – por dia subsequente	20	106,83	1.495,62
	Pegfilgrastim 1 seringa p/ ciclo	4	4.818,00	13.490,40
Terapia alvo HER2+ (20%)	Trastuzumabe 2 mg/kg/semana	7280 mg	34,25	49.865,96
Terapia alvo triplo negativo (10%)	Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas	3600 mg	160,77	57.875,87
<i>Custo total do primeiro ano de tratamento dos pacientes no TNM 2: R\$ 187.723,59</i>				
CUSTOS NOS ANOS SEGUINTE				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Hormonioterapia (60%)	Tamoxifeno 20 mg por dia	365 comp.	R\$ 4,51	R\$ 987,18
<i>Custo total nos anos seguintes das pacientes que permanecem no TNM 2: R\$ 4.045,24</i>				

Custos com o câncer no estágio TNM 3

Para os pacientes com câncer no estágio 3, considerou-se 100% das pacientes realizariam exames e consultas de acompanhamento, cirurgia de quadrangectomia com reconstrução, e que 100% das pacientes realizariam radioterapia (5 sessões por 5 semanas). Considerou-se também que as pacientes com receptor hormonal positivo (60%) realizariam tratamento com palbociclib e fulvestranto. Ainda, estima-se que parte das pacientes indicada para a quimioterapia (90%) e receberiam o regime TC no primeiro ano de tratamento. Estimou-se também o custo do tratamento no primeiro ano com terapia alvo para a parcela da população (20%) com HER2+, com trastuzumabe e pertuzumabe. Além disso, estimou-se que as pacientes com câncer de mama triplo negativo (10%) seriam indicadas para terapia alvo com pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas no primeiro ano.

Dessa forma, **o custo com as pacientes com câncer de mama no estágio TNM 3 foi de R\$ 208.083 no primeiro ano, e de R\$ 3.577 nos anos seguintes.** O Quadro 8 a seguir apresenta em detalhes os componentes de custo considerados para tratamento das pacientes no estágio 3, no primeiro ano do modelo, e nos anos seguintes.

Quadro 8. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 3

Modalidade de custo (% de pacientes em uso)	Procedimento/Medicamentos	Qtd / freq anual	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
CUSTOS NO PRIMEIRO ANO				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Cirurgia (100%)	Quadrantectomia	1	5.527,41	5.527,41
	Reconstrução parcial pós-quadrantectomia	1	8.808,44	8.808,44
Radioterapia (100%)	Radioterapia 5 sessões por 5 semanas	25 seções	1.244,29	31.107,28
Hormonioterapia (60%)	Palbociclibe 125 mg esquema 3/1	12	32,18	231,72
	Fulvestranto 500 mg nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês	14	34,25	287,69
Quimioterapia (regime TC, a cada 21 dias por 4 ciclos) (90%)	Ciclofosfamida 600mg/m ² IV	4320 mg	0,09	343,70
	Docetaxel 75mg/m ² IV	540 mg	54,37	26.421,88
	Implante de cateter de longa permanência	1	4.818,00	4.336,20
	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia	1	927,55	834,80
	Terapia oncológica – por dia subsequente	20	106,83	1.922,94
	Pegfilgrastim 1 seringa p/ ciclo	4	4.818,00	17.344,80
Terapia alvo HER2+ (20%)	Pertuzumabe 420 mg 1 ampola a cada 3 semanas	18	32,18	115,86
	Trastuzumabe 2 mg/kg/semana	7280 mg	34,25	49.865,96
Terapia alvo triplo negativo (10%)	Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas	3600 mg	160,77	57.875,87
Custo total do primeiro ano de tratamento dos pacientes no TNM 3: R\$ 208.082,60				
CUSTOS NOS ANOS SEGUINTES				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34

Hormonioterapia (60%)	Palbociclibe 125 mg esquema 3/1	12	32,18	231,72
	Fulvestranto 500 mg nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês	14	34,25	287,69
Custo total nos anos seguintes das pacientes que permanecem no TNM 3: R\$ 3.577,47				

Custos com o câncer no estágio TNM 4

Para os pacientes com câncer no estágio 4, considerou-se as pacientes realizariam exames e consultas de acompanhamento, e que apenas 10% realizariam cirurgia de quadrangectomia com reconstrução e radioterapia. Considerou-se também que as pacientes com receptor hormonal positivo (60%) realizariam tratamento com palbociclibe e fulvestranto. Ainda, estima-se que a maior parte das pacientes com câncer avançado seja indicada para a quimioterapia (90%) e receberiam docetaxel em monoterapia. Estimou-se também o custo do tratamento com terapia alvo para a parcela da população (20%) com HER2+, com trastuzumabe e pertuzumabe. Além disso, estimou-se que as pacientes com câncer de mama triplo negativo (10%) seriam indicadas para terapia alvo com pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas.

Dessa forma, **o custo anual com as pacientes com câncer de mama no estágio TNM 4 foi de R\$ 426.593,33 aplicado a todos os anos.** O Quadro 9 a seguir apresenta em detalhes os componentes de custo considerados para tratamento das pacientes no estágio 4, no primeiro ano do modelo, e nos anos seguintes.

Quadro 9. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de mama no estágio 4

Modalidade de custo (% de pacientes em uso)	Procedimento/Medicamentos	Qtd / freq anual	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
	PET dedicado oncológico (apenas para 20% das pacientes) ²	1	5.270,46	1.054,09
Cirurgia (10%)	Quadrangectomia	1	5.527,41	R\$ 552,74

² PARECER TÉCNICO Nº 37/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018

	Reconstrução parcial pós-quadrantectomia	1	8.808,44	R\$ 880,84
Radioterapia (10%)	Radioterapia 5 sessões por 5 semanas	25 seções	1.244,29	R\$ 3.110,73
Hormonioterapia (60%)	Palbociclibe 125 mg esquema 3/1	12	32,18	231,72
	Fulvestranto 500 mg nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês	14	34,25	287,69
Quimioterapia (90%)	Docetaxel 100 mg/m ² IV a cada 21 dias	3129 mg	54,37	153.079,12
	Implante de cateter de longa permanência	1	4.818,00	5.397,93
	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia	1	927,55	834,80
	Terapia oncológica – por dia subsequente	20	106,83	1.671,13
Terapia alvo HER2+ (20%)	Pertuzumabe 420 mg 1 ampola a cada 3 semanas	18	32,18	115,86
	Trastuzumabe 2 mg/kg/semana	7280 mg	34,25	49.865,96
Terapia alvo triplo negativo (10%)	Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas	3600 mg	160,77	57.875,87
Custo total anual do tratamento dos pacientes no TNM 4: R\$ 426.593,33				

Custos com o câncer de intervalo

Para os pacientes com câncer com câncer se intervalo, considerou-se 100% das pacientes realizariam exames e consultas de acompanhamento, e que 50% realizariam a cirurgia de quadrantectomia com reconstrução e radioterapia. Considerou-se também que as pacientes com receptor hormonal positivo (60%) realizariam tratamento com palbociclibe e fulvestranto, e que 90% seria indicada para a quimioterapia e receberiam o regime TC no primeiro ano de tratamento. Estimou-se também o custo do tratamento no primeiro ano com terapia alvo para a parcela da população (20%) com HER2+, com trastuzumabe e pertuzumabe, e que as pacientes com câncer de mama triplo negativo (10%) seriam indicadas para terapia alvo com pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas no primeiro ano.

Dessa forma, **o custo com as pacientes com câncer de intervalo foi de R\$ 186.423 no primeiro ano, e de R\$ 3.577 nos anos seguintes.** O Quadro 10 a seguir apresenta em detalhes os componentes de custo considerados para tratamento das pacientes no estágio 3, no primeiro ano do modelo, e nos anos seguintes.

Quadro 10. Custo com o tratamento e acompanhamento das pacientes com câncer de intervalo

Modalidade de custo (% de pacientes em uso)	Procedimento/Medicamentos	Qtd / freq anual	Custo unitário (R\$)	Custo anual (R\$)
CUSTOS NO PRIMEIRO ANO				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34
Cirurgia (50%)	Quadrantectomia	1	5.527,41	2.763,71
	Reconstrução parcial pós-quadrantectomia	1	8.808,44	4.404,22
Radioterapia (50%)	Radioterapia 5 sessões por 5 semanas	25 seções	1.244,29	15.553,64
Hormonioterapia (60%)	Palbociclibe 125 mg esquema 3/1	12	32,18	231,72
	Fulvestranto 500 mg nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês	14	34,25	287,69
Quimioterapia (regime TC, a cada 21 dias por 4 ciclos) (90%)	Ciclofosfamida 600mg/m ² IV	4320 mg	0,09	343,70
	Docetaxel 75mg/m ² IV	540 mg	54,37	26.421,88
	Implante de cateter de longa permanência	1	4.818,00	4.336,20
	Terapia oncológica – planejamento e 1º dia	1	927,55	834,80
	Terapia oncológica – por dia subsequente	20	106,83	1.922,94
	Pegfilgrastim 1 seringa p/ ciclo	4	4.818,00	17.344,80
Terapia alvo HER2+ (20%)	Pertuzumabe 420 mg 1 ampola a cada 3 semanas	18	32,18	115,86
	Trastuzumabe 2 mg/kg/semana	7280 mg	34,25	49.865,96
Terapia alvo triplo negativo (10%)	Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas	3600 mg	160,77	57.875,87
Custo total do primeiro ano de tratamento do câncer de intervalo: R\$ 186.422,76				
CUSTOS NOS ANOS SEGUINTES				
Acompanhamento (100%)	Consulta médica	2	486,63	973,26
	Hemograma	2	21,36	42,72
	Coagulograma	2	60,48	120,96
	VHS	1	9,65	9,65
	Proteína C reativa	1	44,56	44,56
	Radiografia de tórax	1	99,56	99,56
	TC de tórax	1	1.767,34	1.767,34

Hormonioterapia (60%)	Palbociclibe 125 mg esquema 3/1	12	32,18	231,72
	Fulvestranto 500 mg nos dias 1, 15, 29 e, depois, uma vez ao mês	14	34,25	287,69
Custo total nos anos seguintes das pacientes com câncer de intervalo: R\$ 3.577,47				

1.9. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros, utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Foram consideradas as seguintes funções para representar comportamento das variáveis: beta para probabilidades e gama para frequências e custos. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas. As distribuições foram calculadas a partir da média e do desvio padrão (DP) ou assumido como $\pm 10\%$.

1.10. Resultados

O uso da TDM no rastreamento do câncer de mama gerou uma redução de 0,49% na quantidade de biópsias realizadas, e de 0,69% nas reconvocações. Isso significa que, a cada 10.000 exames de rastreamento, 49 biópsias e 69 reconvocações são evitadas. Além disso, a TDM apresenta menor taxa de câncer de intervalo (0,13% para TDM e 0,19% para DM), ao passo que é capaz de detectar mais pacientes no estágio inicial do câncer de mama (TNM 1 – 0,74% para TDM e 0,45% para DM). A TDM também apresenta resultados superiores com relação ao número de falsos negativos e verdadeiros positivos, demonstrando que, a cada 10.000 rastreamentos, 79 falsos positivos são evitados, e 80 verdadeiros positivos são identificados a mais, quando comparado à MD. O Quadro 11 a seguir apresenta os resultados e recursos consumidos no rastreamento, e a distribuição dos pacientes em cada estado de saúde a partir dos resultados do rastreamento para ambos os comparadores.

Quadro 11. Resultados do teste de rastreamento.

	Tomossíntese	Mamografia digital	Diferença no número de pacientes (por 10.000 rastreamentos)
Pacientes com câncer invasivo	0,96%	0,90%	6,32
Pacientes com câncer invasivo TNM 1	0,74%	0,45%	29

Pacientes com câncer invasivo TNM 2	0,15%	0,27%	-12
Pacientes com câncer invasivo TNM 3	0,07%	0,18%	-11
Pacientes com câncer invasivo TNM 4	0,00%	0,00%	0
Pacientes com DCIS	0,21%	0,23%	-2,22
Pacientes com câncer de intervalo	0,13%	0,19%	-5,52
Falsos positivos	4,30%	5,09%	-78,50
Verdadeiros negativos	94,40%	93,60%	79,93
Biopsias realizadas	4,15%	4,64%	-49,28
Reconvocações	3,50%	4,19%	-68,68

1.10.1. Resultado para o Cenário 1

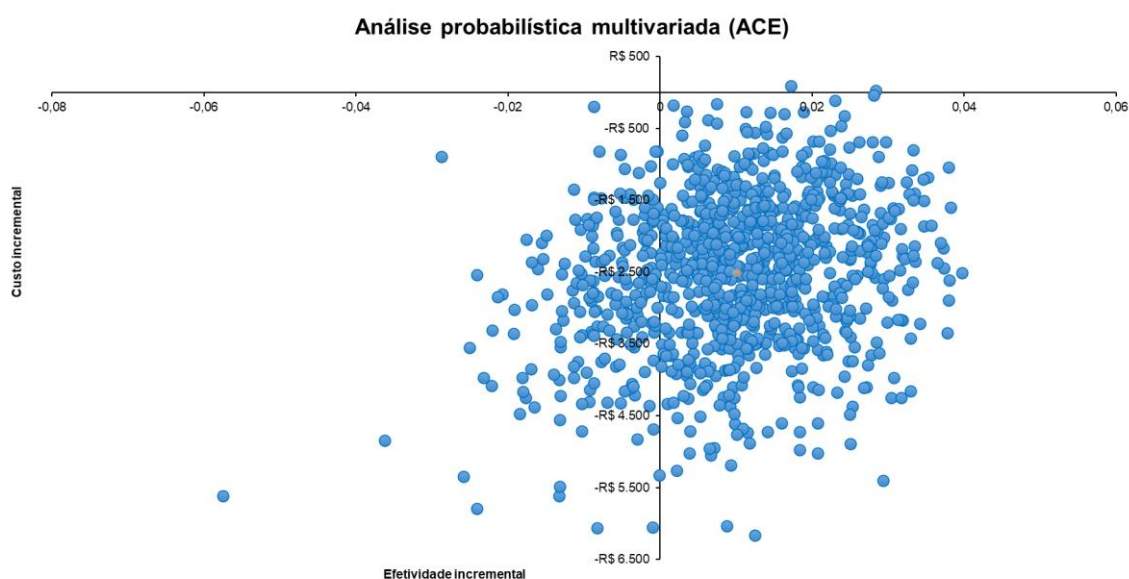
Como descrito anteriormente, considerou-se para o cenário 1 os valores da CBHPM para a mamografia digital e para a tomossíntese. Neste cenário, a análise de custo-efetividade demonstrou benefícios do uso da TDM no rastreamento do câncer de mama, tanto em desfechos clínicos - traduzidos em anos de vida ganhos - quanto em desfechos econômicos, sendo a alternativa dominante quando comparada à mamografia digital (Quadro 12).

Quadro 12. Resultado de custo-efetividade para o Cenário 1

Resultado determinístico	Anos de vida	Custo (R\$)	RCEI (R\$ por anos de vida ganho)
Mamografia Digital	13,7700	9.530,73	Dominante
Tomossíntese	13,7802	7.017,53	
Incremental	0,0102	- 2.513,21	

A análise de sensibilidade probabilística corroborou com os resultados apresentados anteriormente, demonstrando que na grande maioria dos cenários estimados a incorporação do teste TDM+s2D continua sendo a alternativa dominante, apresentando um incremento nos desfechos clínicos e uma economia em termos econômicos (Figura 2).

Figura 2. Resultados da análise probabilística multivariada para o Cenário 1



1.10.2. Resultado para o Cenário 2

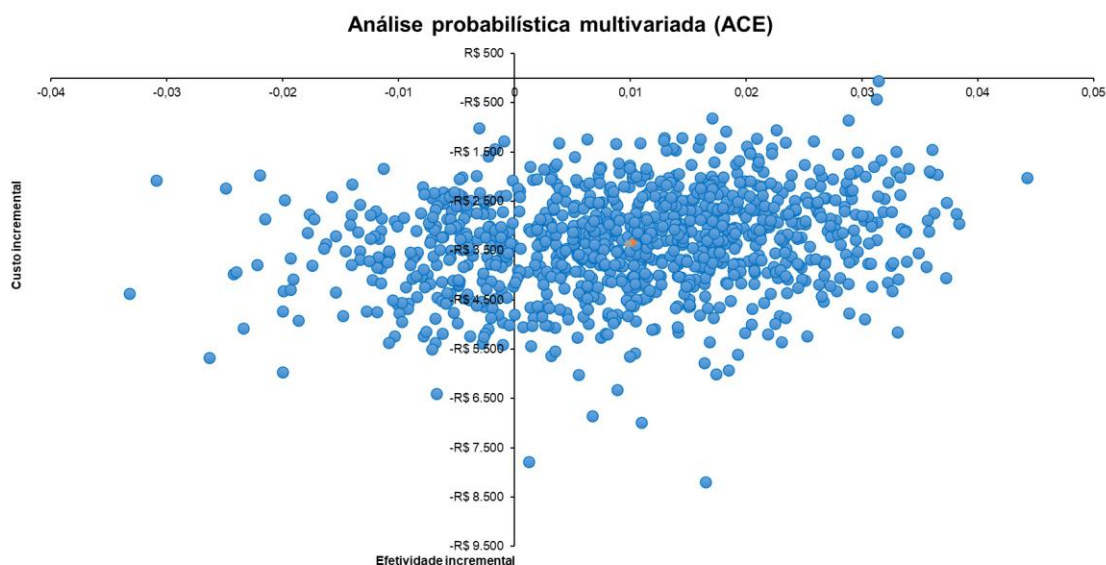
Para o Cenário 2 que considerou os custos médios praticados na saúde suplementar (base D-TISS) a análise de custo-efetividade reforçou os benefícios do uso da TDM no rastreamento do câncer de mama, em desfechos clínicos e econômicos, trazendo uma redução de custos (superior ao cenário 1), permanecendo como a alternativa dominante quando comparada à mamografia digital (Quadro 12).

Quadro 13. Resultado de custo-efetividade para o Cenário 2

Resultado determinístico	Anos de vida	Custo (R\$)	RCEI (R\$ por anos de vida ganho)
Mamografia Digital	13,7700	9.118,63	Dominante
Tomossíntese	13,7802	5.779,80	
Incremental	0,0102	-3.338,83	

Semelhantemente ao cenário 1, a análise de sensibilidade probabilística corroborou com os resultados (Figura 2).

Figura 3. Resultados da análise probabilística multivariada para o Cenário 2



Para ambos os cenários calculados, os benefícios clínicos e econômicos são resultados diretos da maior capacidade da TDM em detectar cânceres invasivos em estágios mais iniciais. Assim, é possível iniciar o tratamento precoce do câncer de mama, o que se traduz em menores taxas de progressão para metástase – cujos tratamentos estão associados a um alto custo para o sistema de saúde e operadoras – e menores taxas de evolução para a morte.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tomossíntese digital mamária associada às imagens 2D sintetizadas (TDM+s2D) é uma tecnologia inovadora, superior à mamografia digital (MD) no rastreamento do câncer mama, especialmente para pacientes com mama parcialmente gordurosa e mama densa heterogênea. A TDM+s2D apresenta maior taxa de detecção de cânceres invasivos, menor taxa de reconvocação e de realização de biópsia e maior proporção de verdadeiros positivos. Além disso, a técnica é capaz de detectar mais cânceres invasivos em estágios iniciais, o que se traduz em tratamento precoce, menor taxa de progressão para metástase e morte.

A análise de custo-efetividade construída neste dossiê demonstrou que, a cada 10.000 exames de rastreamento, 49 biópsias e 69 reconvocações são evitadas ao se utilizar a TDM+s2D comparado à MD. Além disso, a TDM+s2D apresenta menor taxa de câncer de intervalo (0,13% para TDM e 0,19% para DM), ao passo que é capaz de detectar mais pacientes no estágio inicial do câncer de mama (TNM 1 – 0,74% para TDM e 0,45% para DM). A TDM também apresenta resultados superiores com relação ao número de falsos negativos e verdadeiros positivos, demonstrando que, a cada 10.000 rastreamentos, 79 falsos positivos são evitados, e 80 verdadeiros positivos são identificados a mais, quando comparado à MD. Além disso, a incorporação do teste TDM+s2D é a alternativa dominante quando comparada à MD, resultando em incremento de 0,01 anos de vida e uma redução de R\$ 2.513,21 por paciente, num cenário considerando o custo da TDM pela CBHPM e uma redução de R\$ 3.338,83 por paciente num segundo cenário considerando o valor médio de mercado praticado na saúde suplementar (D-TISS).

ANEXO

Anexo I – Dados utilizados para cálculo das probabilidades no modelo econômico

Estudo	TDM+s2D					MD				
	N total	Biópsias	Reconvocações	Cânceres detectados	Cânceres invasivos	N total	Biópsias	Reconvocações	Cânceres detectados	Cânceres invasivos
Aujero, 2017	16173	240	678	98	75	32076	761	2799	169	103
OVVV	37185	648	1253	348	283	61742	982	2037	379	329
TOSYMA	49762	811	2457		354	49796	608	2515		240
VeronaSC	34071		666	315	277	29360		609	153	125

REFERÊNCIAS

1. Neeser K, Szucs T, Bulliard JL, Bachmann G, Schramm W. Cost-effectiveness analysis of a quality-controlled mammography screening program from the swiss statutory health-care perspective: Quantitative assessment of the most influential factors. *Value Heal* [Internet]. 2007;10(1):42–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00143.x>
2. Moger TA, Holen Å, Hanestad B, Hofvind S. Costs and Effects of Implementing Digital Tomosynthesis in a Population-Based Breast Cancer Screening Program: Predictions Using Results from the To-Be Trial in Norway. *Pharmacoeconomics - Open* [Internet]. 2022 Jul 7;6(4):495–507. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00343-5>
3. INCA/Instituto Nacional do Câncer. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer de mama - Recomendações para Gestores Estaduais e Municipais. 2009;
4. Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, et al. Erratum: Comparing Screening Outcomes for Digital Breast To-mosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial (Radiology DOI: 10.1148/radiol.2020201150). *Radiology*. 2022;303(1):E23.
5. Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2017;98(3):179–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001>
6. Yang L, Wang S, Zhang L, Sheng C, Song F, Wang P, et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–15.
7. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM e, Oliveira MM de, Lopez RVM, et al. Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 2019;29(1):37–46.
8. Gocgun Y, Banjevic D, Taghipour S, Montgomery N, Harvey BJ, Jardine AKS, et al. Cost-effectiveness of breast cancer screening policies using simulation. *The Breast* [Internet]. 2015 Aug;24(4):440–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977615000806>
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 21]. Available from:

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>

10. O que é o Rol de Procedimentos e Evento em Saúde - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. [cited 2022 Aug 31]. Available from:
<https://www.ans.gov.br/index.php/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/737-rol-de-procedimentos>
11. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. L9656 - Dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde. [Internet]. [cited 2022 Aug 31]. Available from:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9656.htm
12. Câncer de mama Brasil. Tenho Carcinoma Ductal in Situ (CDIS) de mama, e agora? - Câncer de Mama Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 21]. Available from:
<https://www.cancerdemamabrasil.com.br/tenho-carcinoma-ductal-in-situ-cdis-cancer-de-mama-e-agora/>