



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

Preparado com exclusividade para submissão ao Rol da ANS 2019

Domínio clínico

03 maio 2019

**Desenvolvido por:**

Elena Atkinson, PhD  
Consultor científico, MAPESolutions  
*E-mail: elena.atkinson@mapesolutions.com*

Mariana Rosim, PhD  
Consultor científico, MAPESolutions  
*E-mail: mariana.rosim@mapesolutions.com*

Bruno Salgado Riveros, MSc, PhD  
Scientific Chief Office, MAPESolutions  
*E-mail: bruno.riveros@mapesolutions.com*

Marcelo Eidi Nita, MD, MSc, PhD  
Chief Scientific Office, MAPESolutions  
*E-mail: 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.

# SUMÁRIO

---

LISTA DE FIGURAS .....	4
LISTA DE TABELAS .....	4
LISTA DE QUADROS.....	4
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS .....	5
RESUMO EXECUTIVO .....	6
1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	8
1.1 Critérios de inclusão e exclusão .....	9
1.2 Busca de evidências .....	10
1.3 Resultado da busca .....	12
1.4 Síntese das evidências científicas .....	19
1.5 Publicações mais recentes não reportadas nas revisões sistemáticas.....	36
1.6 Conclusão .....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Processo de seleção dos artigos.....	13
--	----

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises. ....	14
Tabela 2. Principais características dos principais estudos primários. ....	16
Tabela 3. Estudos primários – desfecho de capacidade prognóstica .....	22
Tabela 4. Estudos primários – desfecho de utilidade clínica .....	27
Tabela 5. Resumo dos resultados reportados.....	31

## LISTA DE QUADROS

---

Quadro 1. Acrônimo PICOS.....	8
Quadro 2. Estratégia de busca (Pubmed).....	10
Quadro 3. Resumo das diretrizes e avaliações de tecnologias de saúde publicadas recomendando o uso de análises multigênicas em geral .....	17

# LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

---

Sigla/Abreviatura	Significado
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
MA	<b>Metanálise</b>
MOC	Manual de Oncologia Clínica do Brasil
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PVM	Prolapso da válvula mitral
QT	Quimioterapia
RCEI	Relação de custo-efetividade incremental
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor de hormônios
RS	Revisão sistemática
SBU	<i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>

# RESUMO EXECUTIVO

## Título

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

## Motivo da solicitação

Sabe-se do grande impacto que o tratamento com quimioterapia adjuvante reaz para paciente, com a ocorrência de eventos adversos de curto prazo, como anemia, fadiga e náuseas, além que eventos adversos de longo prazo, como insuficiência cardíaca e leucemia mieloide aguda. Esse impacto, além de diminuir a qualidade da vida do paciente, tem alta carga econômica sobre o sistema de saúde. Nesse cenário, são necessárias ferramentas que auxiliem, de maneira objetiva, na determinação de pacientes que realmente necessitam e se beneficiariam da quimioterapia adjuvante.

## Especialidade envolvida

Oncologia

## Descrição da Tecnologia

Ensaio diagnóstico multigênico validado que prevê a probabilidade de benefício da quimioterapia adjuvante em um subgrupo de pacientes com câncer de mama. A análise avalia a expressão de um painel de 21 genes (16 genes tumorais e 5 genes de referência) de uma amostra do tumor (biópsia ou ressecção cirúrgica) usando um método de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (*real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction* - RT-PCR) de alta velocidade, em tempo real. O padrão da expressão gênica da amostra tumoral resulta em um valor de Recurrence score, que classifica o paciente quanto ao risco de recidiva a distância e a probabilidade de benefícios da quimioterapia.

## Justificativa

É bem reconhecido que há administração excessiva significativa (e, por vezes, administração insuficiente) de tratamento com quimioterapia adjuvante, quando se usam parâmetros convencionais de decisão do tratamento para pacientes diagnosticados com câncer de mama RE+ em estágio inicial. O benefício clínico absoluto da quimioterapia adjuvante no câncer de mama com linfonodo negativo é modesto, com um benefício absoluto estimado de 4% (92% com contra 88% sem quimioterapia adjuvante, em termos de recidiva em 10 anos no ensaio NSABP-20). No entanto, a toxicidade pode ser significativa; portanto, a seleção dos pacientes apropriados para quimioterapia adjuvante continua sendo uma questão clínica importante. A abordagem padrão é basear esta decisão na percepção do risco de recidiva usando parâmetros prognósticos tradicionais: pacientes com um "alto" risco de recidiva são oferecidos tratamento adjuvante endócrino mais quimioterapia, enquanto pacientes com um "baixo" risco de recidiva são oferecidos apenas tratamento adjuvante endócrino. A eficácia desse paradigma de decisão é limitada, em parte, pela confiabilidade das ferramentas disponíveis para estimar o risco de recidiva e mortalidade subsequente.

O Teste de 21 genes fornece informações clinicamente valiosas relacionadas à biologia subjacente do tumor do paciente, que vão além dos parâmetros prognósticos tradicionais, facilitando, assim, a elaboração de um plano de tratamento mais personalizado. O exame identifica pacientes de alto risco com probabilidade de se beneficiar da quimioterapia que, caso contrário, poderiam talvez ser não identificados através da prática clínica padrão (com um impacto direto resultante em melhor sobrevida do paciente e menos recidivas de câncer). De forma importante, o teste identifica também muitos pacientes de baixo risco que não serão beneficiados com a quimioterapia, assim poupando-lhes toxicidades e riscos inerentes aos regimes com medicamentos tóxicos.

## População-alvo

Pacientes com câncer de mama com linfonodo negativo e positivo, positivo para receptor de estrogênio (RE+), negativo para Her2, em estágio inicial

## Descrição da evidência científica clínica

Existe um extenso e robusto corpo de evidências que mostra que o Teste de 21 genes é uma ferramenta confiável que apresenta capacidade prognóstica, a fim de identificar as pacientes que estão sob maior

ou menor risco de apresentarem recidiva no futuro, além de capacidade preditiva em detectar pacientes que mais se beneficiam ou não de quimioterapia adjuvante. Todos os estudos realizados mostram que o Recurrence score possui correlação com o risco de desenvolvimento de recidiva a distância, bem como à probabilidade de benefícios com a quimioterapia adjuvante. Além disso, existe uma alta taxa de alterações na indicação de tratamento pelos oncologistas após a realização do teste de 21 genes.

#### Descrição das avaliações econômicas

Levando em consideração um horizonte temporal lifetime, custos relacionados ao tratamento e eventos adversos de curto e longo prazo, além dos benefícios clínicos decorrentes da delimitação de pacientes que realmente devem realizar tratamento com quimioterapia adjuvante, observa-se que o uso do **teste de 21 genes é dominante em relação a parâmetros prognósticos tradicionais**, ou seja, existe uma diminuição no custo médio de tratamento dos pacientes e, adicionalmente, um benefício clínico em termos de ganho de anos de vida e ganho de anos de vida ajustados à qualidade.

Com relação ao impacto orçamentário, a incorporação do Teste de 21 genes tem o potencial de gerar economia para o sistema de saúde quando são considerados os custos totais de tratamento.

#### Recomendação

Recomenda-se a incorporação do teste de 21 genes no Rol de Procedimentos da ANS, tendo em vista os benefícios incorridos ao paciente e sistema de saúde.

# 1. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde<sup>6-9</sup>, os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação. **A SBOC avaliou essa presente revisão sistemática segundo sua política de transparência e endossa a submissão desse medicamento para o ROL da ANS pela SBPC.**

O objetivo da revisão sistemática foi o de analisar as melhores evidências disponíveis acerca da utilização do Teste de 21 genes (teste de expressão gênica tumoral) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial (RH+/HER2-) como ferramenta para identificar pacientes com maior risco de apresentar recidivas no futuro e que, assim, realmente se beneficiariam do tratamento com quimioterapia adjuvante em combinação com a terapia endócrina. Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteadado pelo seguinte acrônimo PICOS (Quadro 1).

Inicialmente foi realizada uma *overview*, buscando revisões sistemáticas que estivessem de acordo com o PICO proposto. As revisões retornadas pela busca serviram como base para a identificação dos estudos primários, que também foram incorporados a esse dossiê.

Quadro 1. Acrônimo PICOS.

<b>Paciente (<i>patient</i>)</b>	Paciente com câncer de mama em estágio inicial RE+ HER2-
<b>Intervenção (<i>intervention</i>)</b>	Teste de perfil de expressão gênica – Teste de 21 genes
<b>Comparador (<i>comparator</i>)</b>	Parâmetros prognósticos tradicionais
<b>Desfecho (<i>outcome</i>)</b>	Validade analítica Validade clínica Utilidade clínica
<b>Tipo de estudo (<i>study</i>)</b>	Revisões sistemáticas seguidas ou não por metanálise.



Os desfechos abordados no presente dossiê seguem a seguinte interpretação:

- Validade analítica: a capacidade do exame de medir, com precisão e confiabilidade, a expressão de RNA mensageiro (mRNA) ou proteínas por células tumorais do câncer de mama, ou seja, a precisão, sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade do exame.
- Validade clínica: o grau em que o exame pode prever com precisão o risco de recidiva da doença (prognóstico), ou seja, a precisão e confiabilidade do exame, em prever o risco de recidiva.
- Utilidade clínica: a capacidade do teste de prever quais pacientes terão maior ou menor benefício da quimioterapia e, portanto, de alterar o manejo da paciente. Dois tipos de evidência serão detalhados:
  - a. Evidências que relatam a precisão e confiabilidade do exame em prever o benefício da quimioterapia em termos de redução de risco de recidiva da doença (predição);
  - b. Evidências que relatam o impacto dos resultados do exame na tomada de decisões clínicas, incluindo comparações das decisões antes e depois do exame (impacto na decisão);

Dessa forma, foram formuladas as questões chave relacionadas a seguir:

1. **Qual a validade analítica do Teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama RH+/Her2-?**
2. **Qual o valor do Teste de 21 genes em prever risco de recidiva em pacientes com câncer de mama RH+/Her2- (validade clínica, capacidade de prever prognóstico)?**
3. **Qual o valor preditivo do benefício de quimioterapia adjuvante oferecido pelo Teste de 21 genes? Qual o impacto do teste na recomendação de quimioterapia adjuvante no tratamento de pacientes com câncer de mama RH+/Her2- (utilidade clínica)?**

## 1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram priorizadas revisões sistemáticas, visando evitar redundâncias de análises de estudos primários identificados pela equipe executora deste dossiê e estudos primários incluídos nas

revisões sistemáticas. Foram incluídas revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálise que estavam de acordo com o PICOS proposto. Ou seja, foram incluídos estudos que avaliavam o Teste de 21 genes em comparação a parâmetros prognósticos tradicionais em pacientes com câncer de mama em estágio inicial HER2 negativo e RH positivo. Os estudos que trouxessem desfechos sobre a capacidade do teste em prever pacientes que se beneficiariam da quimioterapia adjuvante ou que apresentassem alto risco de desenvolvimento de recidiva, foram incluídos.

Foram excluídos estudos em idioma diferente de inglês, português e espanhol, artigos que utilizavam ferramentas *online* como comparador.

## 1.2 Busca de evidências

A base de dado PubMed foi utilizada para a busca de estudos científicos. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita, sendo complementada por busca de recomendações clínicas de agências de ATS: *NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment*. Além de sociedades médicas internacionais especializadas em oncologia.

A estratégia de busca contemplou descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis.

Quadro 2. Estratégia de busca (Pubmed)

#1	("Breast Neoplasms"[mesh] OR "breast cancer"[tw] OR "breast carcinoma"[tw] OR "breast carcinomas"[tw] OR "breast tumor"[tw] OR "breast tumors"[tw] OR "breast tumour"[tw] OR "breast tumours"[tw] OR "breast neoplasm"[tw] OR "breast neoplasms"[tw] OR "breast malignancy"[tw] OR "breast malignancies"[tw] OR "cancer of Breast"[tw] OR "cancer of the breast"[tw] OR "carcinoma of Breast"[tw] OR "carcinoma of the breast"[tw] OR "tumor of breast"[tw] OR "tumor of the breast"[tw] OR "tumour of Breast"[tw] OR "tumour of the breast"[tw] OR "mammary cancer"[tw] OR "mammary carcinoma"[tw] OR "mammary carcinomas"[tw] OR "mammary tumor"[tw] OR "mammary tumors"[tw] OR "mammary tumour"[tw] OR "mammary tumours"[tw] OR "mammary neoplasm"[tw] OR "mammary neoplasms"[tw] OR "mammary malignancy"[tw] OR "mammary malignancies"[tw] OR	885.421
----	---	---------

	"Breast"[tw] OR "breasts"[tw] OR "mammary"[tw] OR "mammaries"[tw] OR mamma*[tw])	
#2	("gene expression profiling"[mh] OR "Gene expression profiling"[TIAB] OR "gene expression profiling tests"[TIAB] OR "gene expression profiling tests"[tw] OR "Gene expression profiles"[TIAB]) OR ("21-Gene Expression"[tw] OR "21 Gene Expression"[tw] OR ("21-gene"[tw] AND "gene expression"[tw])) OR ("Twenty-one-gene expression"[tw] OR ("Twenty-one"[tw] AND "gene expression"[tw])) OR ("oncotype dx"[tw] OR "oncotypedx"[tw] OR "oncotype"[tw] OR oncotyp*[tw])	132.704
#3	(systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline"[TW] OR systematic[TW] OR systematically[TW] OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR "main outcome measures"[TW] OR "pooled data"[TW])	609.683
#4	(meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysetype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysismoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR ("meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT])	175.247
#5	((animals[mh]NOT humans[mh]) NOT "Tumor Cells, Cultured"[mh])	4504327
	#1 AND #2 AND (#3 OR #4) NOT #5	555

### 1.3 Resultado da busca

Dados foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos.

A busca sistemática por artigos resultou em 555 registros iniciais. Após análise de título e resumo, foram excluídos 523 artigos que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade propostos. Os textos completos dos 32 artigos restantes foram buscados e analisados, sendo que 18 foram excluídos com as devidas justificativas. O processo de seleção de artigos encontra-se apresentado na

Figura 1.

Das 14 revisões sistemáticas incluídas na presente *overview*, apenas quatro foram seguidas por metanálise. Todas as revisões incluíram estudos primários cuja população consistiu em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, positivo para receptor de hormônio e negativo para o receptor Her2. A população foi formada por pacientes que apresentavam tanto linfonodo negativo como positivo. As revisões foram publicadas entre 2006 e 2016 e incluíram entre 17 e 149 estudos, sendo que esses não eram apenas relacionados ao Teste de 21 genes, embora os resultados extraídos para esse dossiê tenham se limitado a esse teste. As características principais das revisões incluídas encontram-se apresentadas na

Tabela 1.

**Foram resgatados os principais estudos primários que compuseram as revisões sistemáticas e que traziam resultados numéricos do Teste de 21 genes. Os estudos, bem como suas principais características encontram-se apresentados na Tabela 2**

Tabela 1.

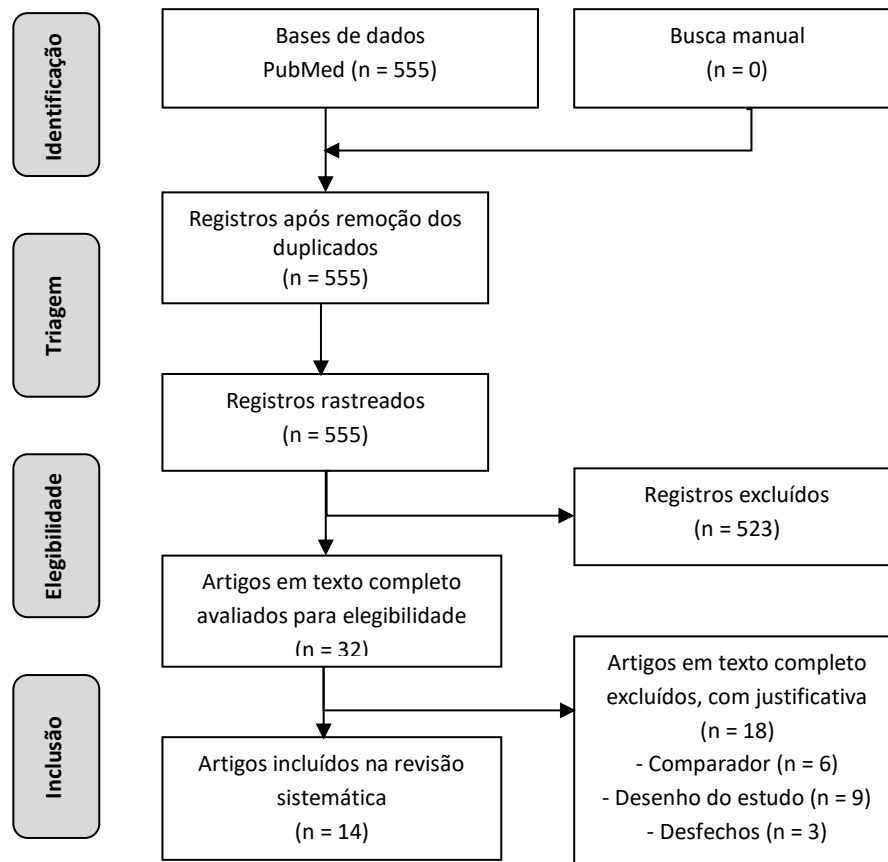


Figura 1. Processo de seleção dos artigos.

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas seguidas ou não de metanálises.

Artigo	Ano	Desenho	Tecnologias	Desfechos	N estudos
Blok <sup>10</sup>	2018	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica	Validade analítica Validade clínica Utilidade clínica	149
Scope <sup>11</sup>	2017	RS	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Capacidade preditiva Alteração na recomendação médica	40 (32)
Chang <sup>12</sup>	2017	RS	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Capacidade prognóstica Capacidade preditiva	24
Harris <sup>13</sup>	2016	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Validade clínica	50
Augustovski <sup>14</sup>	2015	RS + MA	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Alteração na conduta médica	15 (2229 pacientes)
Issa <sup>15</sup>	2015	RS + MA	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Capacidade prognóstica Alteração na conduta médica	52
Meleth <sup>16</sup>	2014	RS	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Validade analítica Validade clínica Utilidade clínica	112
Ward <sup>17</sup>	2013	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Validade analítica Validade clínica Utilidade clínica	32(12)
Azim, et al. <sup>18</sup>	2013	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Validade analítica Validade clínica Utilidade clínica	46(21)

Carlson & Roth <sup>19</sup>	2013	RS+MA	Teste de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Impacto do teste nas recomendações de quimioterapia, Impacto do teste no uso de quimioterapia	23(23)
Hornberger <sup>20</sup>	2012	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Capacidade preditiva para risco de recorrência a distância e local, sobrevida global, e resposta à quimioterapia adjuvante, alteração na conduta médica	56(31)
Ont Health Technol Assess Ser. <sup>21</sup>	2010	RS	Teste de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	Capacidade preditiva para risco de recorrência a distância, sobrevida global	26(26)
Marchionni <sup>22</sup>	2008	RS	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Validade clínica e capacidade preditiva de desfechos	26(13)
Lyman & Kuderer <sup>23</sup>	2006	RS+MA	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	Validade clínica	17(5)

RS – Revisão sistemática. MA – Metanálise.

Tabela 2. Principais características dos principais estudos primários.

Estudo	Desenho	País	Pacientes (amostras)	Linfonodo	Desfecho
Paik, 2004 <sup>24</sup>	Retrospectivo	EUA	668	Negativo	Sobrevida livre de recidiva a distância em 10 anos
Paik, 2006 <sup>25</sup>	Retrospectivo		651	Negativo	Benefício da quimioterapia
Oratz, 2007 <sup>26</sup>	Retrospectivo		68	Negativo	Alteração no tratamento
Goldstein, 2008 <sup>27</sup>	Prospectivo	EUA	465	Ambos	Prognóstico de recidiva
Kok, 2009 <sup>28</sup>	Retrospectivo	Holanda	246	Ambos	Tempo para progressão
Henry, 2009 <sup>29</sup>	Prospectivo	EUA	29	Negativo	Alteração no tratamento
Toi, 2010 <sup>30</sup>	Retrospectivo	Japão	200	Negativo	Sobrevida livre de recidiva a distância
Yorozuya, 2010 <sup>31</sup>	Retrospectivo		40	Negativo	Risco de metástase
Albain, 2010 <sup>32</sup>	Retrospectivo	EUA	367	Positivo	Sobrevida livre da doença em 10 anos
Dowsett, 2010 <sup>33</sup>	Retrospectivo	Reino Unido	1.372	Ambos	Recidiva distante em 9 anos
Mamounas, 2010 <sup>34</sup>	Retrospectivo	EUA	1.674	SI	Recidiva locorregional
Lo, 2010 <sup>35</sup>	Prospectivo	EUA	89	Negativo	Alteração no tratamento
Geffen, 2011 <sup>36</sup>	Retrospectivo	Europa	250	Ambos	Alteração no tratamento
Ademuyiwa, 2011 <sup>37</sup>	Prospectivo	EUA	279	Negativo	Alteração no tratamento
Albanell, 2012 <sup>38</sup>	Prospectivo	Espanha	107	Negativo	Alteração no tratamento
Eiermann, 2012 <sup>39</sup>	Prospectivo	Alemanha	366	Ambos	Alteração no tratamento
Naoi, 2013 <sup>40</sup>	Retrospectivo	Japão	459	Negativo	Sobrevida livre de recidiva
Sgroi, 2013 <sup>41</sup>	Prospectivo	Reino Unido	665	Negativo	Recidiva a distância
Davidson, 2013 <sup>42</sup>	Prospectivo	Canadá	154	Negativo	Alteração no tratamento
De Boer, 2013 <sup>43</sup>	Prospectivo	Austrália	151	Ambos	Alteração no tratamento
Holt, 2013 <sup>44</sup>	Retrospectivo	Reino Unido	146	Negativo	Alteração no tratamento
Biroschak, 2013 <sup>45</sup>	Retrospectivo	EUA	50	Ambos	Alteração no tratamento
Jaafar, 2014 <sup>46</sup>	Retrospectivo	Emirados Árabes	47	Negativo	Alteração no tratamento
Bargallo, 2014 <sup>47</sup>	Prospectivo		98	Ambos	Alteração no tratamento
Yamauchi, 2014 <sup>48</sup>	Prospectivo	Japão	124	Ambos	Alteração no tratamento
Fried, 2014 <sup>49</sup>	Retrospectivo	Israel	111	Ambos	Alteração no tratamento
Cheung, 2014 <sup>50</sup>	Retrospectivo	Hong Kong	154	Ambos	Alteração no tratamento
Sparano, 2015 <sup>51</sup>	Prospectivo	EUA	10.253	Negativo	Sobrevida livre de doença invasiva Sobrevida livre de recidiva Sobrevida global
Le Du, 2015 <sup>52</sup>	Retrospectivo	EUA	1.030	Ambos	Prognóstico de recidiva
Gligorov, 2015 <sup>53</sup>	Prospectivo	França	100	Ambos	Alteração no tratamento
Lee, 2015 <sup>54</sup>	Retrospectivo	Coreia	212	Ambos	Alteração no tratamento
Ozmen, 2016 <sup>55</sup>	Prospectivo	Turquia	165	Negativo	Alteração no tratamento
Levine, 2016 <sup>56</sup>	Retrospectivo	EUA	979	Negativo	Alteração no tratamento
Leung, 2016 <sup>57</sup>	Prospectivo	China	146	Negativo	Alteração no tratamento
Kuchel, 2016 <sup>58</sup>	Prospectivo	Reino Unido	132	Ambos	Alteração no tratamento



Foi realizada, adicionalmente, busca de recomendações em diretrizes internacionais e pareceres de agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. Os resultados encontram-se resumidos no Quadro 3. Todas as sociedades médicas e agências de ATS apontam o teste de 21 genes como teste recomendado para a formulação de indicação do tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RH+/Her2-, com base em sua capacidade de prever as pacientes que mais se beneficiariam de quimioterapia adjuvante.

Quadro 3. Resumo das diretrizes e avaliações de tecnologias de saúde publicadas recomendando o uso de análises multigênicas em geral

Organização	Emitida	Descrição
St. Gallen <sup>59</sup>	2017	O único ensaio multigênico útil para prever <b>a utilidade da quimioterapia</b> em pacientes com linfonodo negativo e pacientes com linfonodo positivo.
NCCN <sup>60</sup>	2018 v2	Quantifica o risco de recidiva como uma variável contínua e <b>prediz a responsividade ao</b> tamoxifeno e à <b>quimioterapia adjuvante</b> em pacientes com câncer de mama positivo para RE, negativo para HER2, com linfonodo negativo ou linfonodo positivo (1–3 linfonodos positivos)
ASCO <sup>13</sup>	2016	Prediz o risco de recidiva e pode ser utilizado para <b>identificar pacientes que provavelmente se beneficiariam com o tamoxifeno ou a quimioterapia</b> em pacientes com câncer de mama linfonodo negativo, positivo para RE e negativo para HER2. A validação desse teste, pelo uso de dados de estudos clínicos coletados prospectivamente, pode ser considerada como Nível de Evidência I.
ESMO <sup>61</sup>	2015	O Teste de 21 genes pode ser usado para obter informações prognósticas e/ou preditivas adicionais para complementar a avaliação patológica e prever a resposta à quimioterapia adjuvante.
AGO <sup>62</sup> (Associação de Ginecologistas da Alemanha)	2016	Único ensaio multigênico com o <b>maior nível de evidência 1A</b> e único exame que fornece informações preditivas sobre a <b>probabilidade de benefício da quimioterapia</b> para mulheres com câncer de mama invasivo positivo para RE e negativo para HER2
SEOM <sup>63</sup> (Sociedade espanhola de oncologia médica)	2013	<b>Validado para</b> prever o risco de recidiva a distância em 10 anos em pacientes com câncer de mama tratadas com terapia hormonal e para <b>prever o benefício da quimioterapia</b>

AETSA <sup>64</sup> (Agência de Avaliação de Tecnologias de Saúde de Andaluzia)	2014	O Teste de 21 genes deve ser considerado útil na decisão terapêutica quando houver dúvidas sobre a prescrição de quimioterapia em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, positivo para RE, negativo para HER2, com linfonodo negativo e um risco intermediário de recidiva com base em características clinicopatológicas convencionais.
NICE (RU) <sup>65</sup>	2018	O Teste de 21 genes é recomendado como opção para orientar decisões sobre quimioterapia adjuvante para indivíduos com câncer de mama em estágio inicial, positivo para receptor de estrogênio (RE+), com linfonodo negativo (LN-) e negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2-).
Centros para Serviços do Medicare e Medicaid (CMS)	2008	<p>Em 2008, o <i>National Heritage Insurance Corporation</i> (NHIC), a empresa local contratada pela Califórnia na época, determinou que o teste Oncotype DX® foi considerado seguro e eficaz, razoável e necessário para contribuir para o diagnóstico de câncer de mama e decisões importantes de tratamento com limitações específicas. Atualmente, Palmetto GBA, a empresa contratada local para o Medicare, tem uma decisão de cobertura local (diretrizes de utilização) como segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Câncer de mama RE+, com linfonodo negativo ou positivo;</li> <li>2. Câncer de mama RE+ com micrometástases;</li> <li>3. Câncer de mama RE+ com não mais de três linfonodos positivos.</li> </ol> <p>Normalmente não se realiza este exame mais de uma vez na vida; mas existem raras condições onde o câncer de mama pode ocorrer em uma mama contralateral que é de um tipo de célula diferente ou com expressão gênica diferente. Nestes casos, um segundo exame será coberto. A documentação no prontuário da paciente deve respaldar o segundo exame.</p>

## 1.4 Síntese das evidências científicas

Os artigos encontrados são discutidos no âmbito das questões propostas. Os principais resultados dos artigos encontram-se sumarizados na Tabela 5.

### **QUESTÃO 1. Qual a validade analítica do Teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama RH+/Her2-?**

Para se ajustar com a patologia padrão e os protocolos de cirurgia, o ensaio foi desenvolvido utilizando amostras de tecido fixados em formalina e embebidos em parafina. O RT-PCR (reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase) foi escolhido como o sistema de ensaio, principalmente devido à sua precisão quantitativa e precisão, reprodutibilidade e ampla faixa dinâmica.

A revisão sistemática conduzida por Blok et al (2018)<sup>10</sup> analisou 27 estudos primários que analisaram a validade analítica de testes de perfil de expressão gênica tumoral. Desses 27 artigos, os artigos voltados especificamente para o Teste de 21 genes mostraram que a utilização do bloco de tecido de micro-array foi suficiente para extração do RNA e que a proporção entre tecido tumoral e tecido normal pode impactar o resultado do teste.

A revisão de Ward et al (2013)<sup>17</sup> verificou que revisões anteriores mostraram que, embora haja limitação com relação à reprodutibilidade, existe evidência que sustenta a taxa de sucesso na extração e análise de mRNA. A revisão de Azim, 2013<sup>18</sup> também trouxe dados de validade analítica, concluindo que o Teste de 21 genes apresenta boa concordância e reprodutibilidade.

### **QUESTÃO 2. Qual o valor prognóstico do Teste de 21 genes em pacientes com câncer de mama RH+/Her2- em relação ao risco de recorrência a distância e local, e taxa de sobrevida (validade clínica)?**

No contexto do câncer de mama positivo para RH em estágio inicial, o prognóstico aborda a questão da probabilidade de o câncer recidivar se for realizado um tratamento padrão (ou

seja, cirurgia e terapia endócrina adjuvante). Um marcador de prognóstico é clinicamente validado quando demonstra em uma população de pacientes relevante que o marcador identifica subgrupos de pacientes com risco clinicamente significativo maior e menor de recidiva.

Vários estudos clínicos demonstraram que o Teste de 21 genes fornece uma avaliação confiável do risco de recidiva a distância em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Estudos demonstraram que a doença com baixo resultado Recurrence Score está associada a um menor risco de recidiva. Do ponto de vista médico-paciente, o risco de recidiva a distância (baseando-se no resultado Recurrence Score), pode influenciar diretamente o processo decisório de quimioterapia, com pacientes com alto risco de recidiva optando por quimioterapia adjuvante.

Nesse sentido, todas as revisões sistemáticas analisadas nessa *overview* avaliaram o desfecho de validade clínica do Teste de 21 genes. A revisão sistemática conduzida por Blok et al (2018)<sup>10</sup>, dos 50 estudos primários que avaliaram a capacidade prognóstica de testes de perfil de expressão gênica, 20 se tratavam especificamente do Teste de 21 genes. De maneira geral, a avaliação tanto de pacientes com linfonodo negativo quanto linfonodo positivo mostrou que houve diferença significativa na sobrevida livre de recidiva a distância entre os grupos de pacientes de acordo com o resultado do teste (resultado Recurrence Score alto, intermediário e baixo).

A revisão sistemática de Scope et al (2017)<sup>11</sup> retornou quatro estudos primários que analisaram a capacidade prognóstica do Teste de 21 genes utilizando amostras de tecido coletadas em estudos clínicos randomizados que compararam o tratamento de tamoxifeno isolado e a combinação de tamoxifeno com quimioterapia. O resultado Recurrence Score mostrou correlação com o benefício da quimioterapia, avaliado como sobrevida livre de recidiva a distância em 10 anos, com aumento de benefício do uso de quimioterapia no grupo de alto risco em comparação ao de baixo risco. O uso do resultado Recurrence Score foi considerado como prognóstico também para pacientes tratadas com tamoxifeno que apresentavam linfonodo positivo. Além disso, o resultado Recurrence Score forneceu independentemente forte informação prognóstica em pacientes tratadas com tamoxifeno, sendo que esse marcador utilizado de maneira isolada continuava a ser o melhor preditor de benefício da quimioterapia em pacientes com linfonodo negativo.

A revisão de Chang et al (2017)<sup>12</sup>, utilizada para estabelecer diretrizes para utilização de testes de perfil de expressão gênica tumoral, avaliou cinco estudos sobre a capacidade

prognóstica do Teste de 21 genes, sendo que todos os estudos foram avaliados como categoria B e sustentaram o papel prognóstico do teste para a recidiva do tumor a um nível de evidência IB. Quatro dos cinco estudos forneceram evidências de nível IB que apoiaram a capacidade do teste de prever recidivas a distância. O quinto estudo foi da categoria B, mas avaliou apenas a capacidade do teste para prever recidivas locorregionais.

Issa et al (2015)<sup>15</sup> avaliou o valor prognóstico de testes de expressão gênica pela probabilidade de sobrevida livre de recidiva em 10 anos, sendo que o Teste de 21 genes apresentou HR de 2,70 (IC 95%: 1,56-4,72). Meleth et al (2014)<sup>16</sup> verificou 8 estudos que analisaram a validade clínica do Teste de 21 genes, com acompanhamento médio entre 8 e 10 anos. A maioria dos estudos usou recidiva a distância como desfecho, sendo que apenas um estudo utilizou a recidiva local. Um alto resultado Recurrence Score foi consistentemente um preditor de recidiva a distância, mas não de recidiva local. A comparação entre alto resultado Recurrence score e intermediário/baixo para risco de recidiva teve HR 2,97 (IC 95% 2,19-4,0), ou seja, há um risco 2,97 vezes maior do surgimento de recidiva a distância em pacientes que foram diagnosticadas como tendo um alto resultado Recurrence Score, em comparação a pacientes que tem um risco baixo/intermediário). Dois estudos avaliaram o valor prognóstico para sobrevida global, verificando associação entre alto resultado Recurrence Score e mortalidade (HR: 1,65, IC 95% 1,24 - 2,19,  $p < 0,001$ ).

Azim, 2013<sup>18</sup> aponta que, com base em sua revisão, o Teste de 21 genes é capaz de agregar informações de prognóstico às ferramentas disponíveis atualmente. Da mesma forma, a revisão de Hornberger, 2012<sup>20</sup>, de Marchionni, 2008<sup>22</sup> e de Lyman & Kuderer, 2006<sup>23</sup> apontam para a capacidade prognóstica em relação à ocorrência de recidivas e mortalidade nas pacientes com câncer de mama.

Ward et al (2013)<sup>17</sup> apresenta artigos que mostram que o resultado Recurrence Score tem correlação significativa com sobrevida livre de recidiva ( $p = < 0.001$ ) e sobrevida global ( $p = < 0.001$ ). O resultado Recurrence Score foi melhor preditivo de recidiva a distância em 10 anos do que preditores clinicopatológicos.

Todos os estudos primários identificados apontam para o alto valor prognóstico do Teste de 21 genes com relação à identificação de pacientes que apresentam maior risco de recidiva e que, portanto, devem fazer uso de quimioterapia adjuvante. Os resultados dos estudos primários para esse desfecho encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3. Estudos primários – desfecho de capacidade prognóstica**

Estudo	Número pacientes	Linfonodo	Resultados principais
Paik, 2004 <sup>24</sup>	668	Negativo	Proporção livre de recidiva a distância em 10 anos: baixo risco (93,2%) vs alto risco (69,5%) (P<0,001) Resultado Recurrence Score correlacionado com intervalo livre de recidiva e sobrevida global (P<0,001)
Goldstein, 2008 <sup>27</sup>	465	Ambos	Resultado Recurrence score como preditor de recidiva (P < 0,001) Recidiva em 5 anos foi de 5% ou menos nos 46% das pacientes que apresentaram baixo resultado Recurrence score
Kok, 2009 <sup>28</sup>	246	Ambos	Resultado Recurrence score significativamente associado com tempo de progressão. HR: 2,3 (IC 95% 1,3–4,0, P = 0,003) Tempo de progressão de 10, 21 e 28 meses para grupo de alto, intermediário e baixo resultado Recurrence score (log-rank P = 0,003)
Toi, 2010 <sup>30</sup>	200	Negativo	48% baixo risco, 20% risco intermediário, 33% alto risco Recidiva a distância em 10 anos: 3,3% (IC95% 1,1-10,0%), 0%, e 24,8% (IC 95%, 15,7-37,8%), respectivamente. Risco de recidiva a distância no grupo de baixo risco é significativamente menor em relação ao alto risco (P < 0,001) Resultado Recurrence Score foi associado ao risco de recidiva a distância (HR: 6,20; IC 95%, 2,27-17,0)
Mamounas, 2010 <sup>34</sup>	1.674	Negativo	Resultado Recurrence score associado a recidiva locorregional (P<0,001) Resultado Recurrence score e recidiva locorregional: HR 2,16 (IC 95%, 1,26 a 3,68; P<0,007). Ocorrência de recidiva locorregional em 10 anos (tamoxifeno): 4,3% (IC95%, 2,3% a 6,3%) para baixo resultado Recurrence Score, 7,2% (IC 95% , 3,4% a 11%) intermediário e 15,8% (IC95%, 10,4% a 21,2%) alto resultado Recurrence Score. Ocorrência de recidiva locorregional em 10 anos (placebo): 10,8% (IC 95%, 5,8% a 15,8%) baixo, 20,0% (IC 95%, 9,9% a 30,0%) intermediário, e 18,4% (IC 95%, 9,5% a 27,4%) alto resultado Recurrence Score. Ocorrência de recidiva locorregional em 10 anos (tamoxifeno + QTP): 1,6% (IC 95%, 0% a 3,5%) baixa, 2,7% (IC95%, 0% a 6,4%) intermediário e 7,8% (IC95%, 2,6% a 13%)
Yorozuya, 2010 <sup>31</sup>	40	Negativo	Valor médio do resultado Recurrence score foi maior em pacientes que tiveram metástase [40,0 (IC 95% 21,1–58,9)] vs aquelas que não tiveram [17,8 (IC 95% 13,8–21,9)] (P < 0,001)
Albain, 2010 <sup>32</sup>	367	Positivo	Sobrevida livre de doença em 10 anos: 60%, 49% e 43% para resultados Recurrence score baixo, intermediário e alto. O resultado Recurrence score foi prognóstico de sobrevida global em 10 anos (p=0,003)

Dowsett, 2010 <sup>33</sup>	1.372	Ambos	<p>Resultado Recurrence score significativamente associado com tempo de recidiva a distância (HR = 3,92; IC 95%, 2,08 a 7,39).</p> <p>Recidiva a distância em 9 anos: 4%, 12%, e 25% no grupo de baixo, intermediário e alto resultado Recurrence score (linfonodo negativo)</p> <p>HR entre alto e baixo resultado Recurrence score: 5,2 (IC 95%, 2,7 a 10,1)/entre intermediário e baixo: 2,5 (IC 95% CI, 1,3 a 4,5) – linfonodo negativo</p> <p>Recidiva a distância em 9 anos: 17%, 28%, e 49% no grupo de baixo, intermediário e alto resultado Recurrence score (linfonodo positivo)</p> <p>HR entre alto e baixo resultado Recurrence score: 2,7 (IC 95%, 1,5 a 5,1) /entre intermediário e baixo: 1,8 (IC 95%, 1,0 a 3,2) – linfonodo positivo</p>
Sparano, 2015 <sup>51</sup>	10.253	Negativo	<p>Pacientes com parâmetros clínico patológicos indicativos de quimioterapia.</p> <p>15,9% - baixo resultado Recurrence Score; 67,3% - intermediário; 16,9% - alto</p> <p><b>Baixo resultado Recurrence Score</b> - sem quimioterapia - Taxa de sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos: 93,8% (IC 95%, 92,4 - 94,9).</p> <p>Sobrevida livre de recidiva a distância em 5 anos - 99,3% (IC 95%, 98,7 - 99,6)</p> <p>Sobrevida livre de recidiva em 5 anos- 98,7% (IC 95%, 97,9 - 99,2)</p> <p>Sobrevida global em 5 anos - 98,0% (IC 95% , 97,1 - 98,6).</p> <p>Fatores clínicos patológicos não apresentam associação significativa com sobrevida livre de doença invasiva e de recidiva a distância.</p>
Naoi, 2013 <sup>40</sup>	459	Negativo	Sobrevida livre de recidiva foi significativamente maior no grupo de baixo risco vs intermediário (P = 0,0014) e alto (P = 1,7e-11)
Sgroi, 2013 <sup>41</sup>	665	Negativo	<p>Resultado Recurrence Score significativamente associado à recidiva a distância:</p> <p>HR recidiva: 1,89 (1,45–2,47), p &lt; 0,0001</p> <p>HR recidiva em 5 anos: 2,38 (1,61–3,53), p,0,0001</p> <p>HR recidiva em 10 anos: 1,59 (1,09–2,31), p = 0,014</p>
Le Du, 2015 <sup>52</sup>	1.030	Ambos	<p>O resultado Recurrence score foi prognóstico de sobrevida livre de recidiva a distância (P &lt; 0,0001). Alto resultado Recurrence score com SLRD em 5 anos de 76,4% (IC 95% 59,2%-87) e baixo resultado Recurrence score com SLRD em 5 anos de 95,9% (IC 95%, 93,0%, 97,6%).</p> <p>O resultado Recurrence score é fator prognóstico de SLRD (P &lt; 0,0001)</p>

**QUESTÃO 3. Qual o valor preditivo do Teste de 21 genes e seu impacto na recomendação de tratamento de pacientes com câncer de mama RH+/Her2- (utilidade clínica)?**

É bem documentada a existência de um considerável excesso de tratamento com quimioterapia (overtreatment), além de casos específicos de subtratamento (undertreatment) na população de pacientes para as quais o Teste de 21 genes seria indicado, mas com base em fatores clínico e patológicos tradicionais o mesmo não é solicitado. Atualmente, a predição do benefício de quimioterapia com base exclusiva em fatores patológicos clássicos, como o Ki67, RE ou RP pode ser imprecisa na predição com exatidão do resultado Recurrence Score. (Paik et al. 2004<sup>25</sup>; Gluz et al. 2010).

A predição aborda a pergunta, qual é a probabilidade de benefício da adição de um tratamento específico, ou seja, quimioterapia adjuvante, no contexto do câncer de mama RH+/Her2- em estágio inicial, ao tratamento padrão, composto de cirurgia e terapia endócrina.

Os resultados de estudos que avaliaram a capacidade do Teste de 21 genes de prever o benefício da quimioterapia indicam que pacientes com doença com alto resultado Recurrence Score têm um benefício significativo com a quimioterapia, enquanto pacientes com doença com baixo resultado Recurrence Score têm um benefício mínimo ou nulo com a quimioterapia, sendo que a terapia endócrina por si só proporciona excelentes resultados.

Como já descrito anteriormente, Ward et al (2013)<sup>17</sup> apresentam estudos que mostram correlação do resultado Recurrence Score com benefícios da quimioterapia, com maiores benefícios em pacientes com alto resultado Recurrence Score ( $p=0,001$ ). Na revisão de Chang et al (2017)<sup>12</sup>, dois estudos avaliaram a capacidade preditiva do Teste de 21 genes. Os dois estudos foram classificados como categoria B e relataram que pacientes com alto resultado Recurrence Score tiveram benefício significativo da quimioterapia, enquanto pacientes com baixo resultado Recurrence Score tiveram benefícios mínimos ou nulos com quimioterapia. Como um estudo envolveu pacientes com linfonodos positivos e um paciente com linfonodos negativos, essa evidência foi considerada como nível II, apoiando a capacidade preditiva do teste em pacientes com linfonodos positivo e negativo.

Dos estudos avaliados por Blok et al (2018)<sup>10</sup>, a maior parte comparou a indicação hipotética de quimioterapia para a mesma paciente, com e sem os resultados do teste genômico. Em geral, a mudança da indicação de quimioterapia para nenhuma terapia ou terapia



endócrina sozinha foi maior do que a alteração para acréscimo de quimioterapia, o que levou a uma diminuição no uso de quimioterapia. Assim, houve uma diminuição na proporção de pacientes que receberam quimioterapia quando o teste de perfil de expressão gênica era realizado.

28 estudos sobre a utilidade clínica do Teste de 21 genes foram identificados por Scope et al (2017)<sup>11</sup>. Os resultados do perfil de expressão gênica levaram à alteração na recomendação do tratamento em 21% - 74% das pacientes. Na maior parte dos estudos houve diminuição no número de pacientes para as quais a quimioterapia foi indicada. Essa diminuição aconteceu em 6% - 51% das pacientes. Apenas um estudo mostrou aumento no número de pacientes que recebeu quimioterapia após o resultado do teste.

A revisão de Augustovski et al (2015)<sup>14</sup> avaliou a ocorrência de alteração na indicação de tratamento após o resultado do teste de perfil de expressão gênica, verificando que a recomendação pré-teste da quimioterapia variou de 30% a 73%, enquanto as recomendações pós-teste variaram de 24% a 63%. Na análise combinada, as decisões sobre quimioterapia mudaram em 29,52% (IC 95% 26,29-32,86%) de todas as pacientes, enquanto a redução líquida na alocação de quimioterapia foi de 12% (IC 95% 8–16). A redução líquida na alocação de quimioterapia variou entre os grupos de resultado Recurrence Score: 16 % (IC 95% 12,00–19,00) no grupo de baixo risco; 0 % (IC 95% -3,00 - 3,00) no grupo intermediário; e -2 % (aumento; IC 95% -1,00 - 3,00) no grupo de alto risco.

No mesmo sentido, Issa et al (2015)<sup>15</sup> verificou que a utilização do resultado Recurrence Score resultou em mudanças nas recomendações de tratamento em 31,8% (n = 2.113) de todas as pacientes. A redução na administração de quimioterapia com manutenção da terapia hormonal foi observada na maioria das pacientes do estudo (83,3%; n = 1.761). A adição de quimioterapia à terapia hormonal foi encontrada em apenas 16,4% das pacientes. Estas alterações das recomendações iniciais de tratamento foram estatisticamente significativas (p <0,001). Meleth et al (2014) também verificaram resultados semelhantes; 14 estudos analisaram a mudança na conduta médica após o resultados do teste, sendo que a recomendação foi alterada em cerca de 30% dos casos (14%-40%) e todos os estudos abordados nessa revisão mostraram um padrão de alteração de diminuição de pacientes alocados para quimioterapia.

Todos os estudos primários que abordam esse desfecho mostram que uma proporção importante das pacientes tem a indicação de tratamento alterada após o resultado do perfil genético tumoral. Essa alteração foi de cerca de 20% a 30% na maior parte dos estudos. A

alteração que ocorreu na maior parte dos casos foi a mudança de quimioterapia adjuvante em conjunto com a terapia hormonal para terapia hormonal isolada. Uma pequena parcela das pacientes fez o caminho inverso. Importante notar que o resultado Recurrence score foi apontado como um fator que apresentou correlação com a alteração de terapia, sendo que pacientes do grupo de alto resultado Recurrence score tiveram maior probabilidade de ter quimioterapia adicionada à sua indicação, enquanto pacientes do grupo de baixo resultado Recurrence score, houve uma maior probabilidade da escolha de terapia hormonal isolada.

Tabela 4. Estudos primários – desfecho de utilidade clínica

Estudo	N	Resultados
		<b>Adição da QT</b>
Paik, 2006 <sup>25</sup>	651	Sem redução na recidiva a distância em 10 anos no baixo risco -> RR 1,31 (0,46-3,78) - aumento de 1,1% no risco absoluto Redução da ocorrência no grupo de alto risco -> RR: 0,26 (0,13-0,53) - diminuição de 27,6% no risco absoluto Proporção livre de recidiva em 10 anos (sem QT vs com QT) Baixo risco: 86,8% vs 92,2% Alto risco: 60,5% vs 88,1%
Oratz, 2007 <sup>26</sup>	68	Alteração do tratamento em 20% das pacientes após o teste Em 50% houve acréscimo de QT -> 83% resultado Recurrence score intermediário a alto Relação entre mudança para QT e alto resultado Recurrence score (P< 0,0011) Alterações de TH para QT -> 83% tinham baixo resultado Recurrence score O risco de retirada de QT foi significativamente maior (P< 0,0340) com resultado Recurrence score baixo
Henry, 2009 <sup>29</sup>	29	Pós teste: alteração da indicação em 31% dos pacientes; a QT foi retirada em 54% e foi acrescentada em 13%.
Albain, 2010 <sup>32</sup>	367	Não houve benefício de QT em pacientes com baixo resultado Recurrence score (escore <18; log-rank p=0,97; HR 1,02, 0,54–1,93). Aumento na sobrevida livre de progressão em alto resultado Recurrence score com acréscimo de QT (escore ≥31; log-rank p=0,033; HR 0,59, 0,35–1,01).
Lo, 2010 <sup>35</sup>	89	Recomendação alterada em 31,5% das pacientes. Retirada de QT -> 22,5% dos casos QT recomendada para todas as pacientes com alto resultado Recurrence score, para 26,2% com score intermediário e 7,9% com baixo Recurrence score. Apenas TH foi recomendada para 87% no grupo baixo, 64,3% intermediário e 0% no grupo de alto resultado Recurrence score.
Ademuyiwa, 2011 <sup>37</sup>	279	Apenas alto Recurrence score (OR = 1,23, IC 95% 1,16–1,29, P<0,001) e idade (OR = 0,92, IC 95% 0,88–0,96, <0,001) foram relacionados à probabilidade de receber QT. Total de 188 pacientes que não receberam QT, 71 tina indicação anterior ao teste para tratamento.
Geffen, 2011 <sup>36</sup>	250	Recomendação para QT alterada em 70,6% dos casos após resultado do teste.

Albanell, 2012 <sup>38</sup>	107	Alteração da indicação em 32% das pacientes: em 21% de QT + TH para TH em 11% de TH para QT + TH. O resultado Recurrence score foi associado com probabilidade de alteração ( $P < 0,001$ ).
Eiermann, 2012 <sup>39</sup>	366	57% das pacientes receberam indicação para QT antes do teste. Após o teste houve exclusão de QT em 54% dessas pacientes. Em 38% das pacientes com indicação inicial de QT a recomendação foi revista. EM 25% das pacientes que tinham indicação inicial de TH, a QT foi adicionada.
De Boer, 2013 <sup>43</sup>	151	O resultado Recurrence score resultou em alteração na indicação de 24% de N0 e 26% de N+. A proporção de alteração de QT para TH foi significativamente maior do que o contrário ( $P = 0,02$ ).
Biroschak, 2013 <sup>45</sup>	50	Mudança na decisão de tratamento com base no teste em 36 e 18% dos casos, com cirurgiões e oncologistas, respectivamente.
Davidson, 2013 <sup>42</sup>	156	Alteração na indicação em 30% dos casos. Em 20% (IC95% 13,9–27,3%), a indicação de QT foi retirada Em 10% (IC95% 5,7–16,0%), a QT foi adicionada.
Holt, 2013 <sup>44</sup>	146	40,14% tinham indicação para QT. Em 45,61% desses, a indicação de QT foi retirada, Recomendação foi revista em 26,76% No grupo de baixo resultado Recurrence score, 88,4% deixaram de ter indicação para QT. No grupo de alto resultado Recurrence score, houve aumento de 40% na indicação de QT, Recomendação final de quimioterapia: 3,7% no baixo, 48,7% no intermediário e 87,5% no grupo de alto resultado Recurrence score.
Bargallo, 2014 <sup>47</sup>	98	48% tinham indicação de QT antes do teste. Após o teste houve alteração para 32% das pacientes. A proporção de pacientes indicadas para QT passou de 48% para 34% ( $P = 0,024$ ).

Yamauchi, 2014 <sup>48</sup>	124	Recomendação alterada em 33% (IC95%, 24%-43%) em linfonodo negativo e 65% (IC95%, 41%-85%) em linfonodo positivo. 56% de N0 a e 87% de N+ tiveram retirada de QT. 13% de N0 e 0 de 5 N+ tiveram adição de QT.
Fried, 2014 <sup>49</sup>	111	Antes do teste: 70,3% tinham indicação de TH e 29,7% QT. Após testes, 21,6% (IC 95%, 13,8-29,4%) tiveram alteração de indicação. Das 78 que receberiam apenas TH, 11 tiveram indicação de QT (14,1%; IC 95%, 6,2-22,0%); das 33 que receberiam QT, 13 receberam TH apenas (39,4%; IC 95%, 21,8-57,0%).
Cheung, 2014 <sup>50</sup>	154	Alteração de indicação em 31% das pacientes após teste. 80% das alterações foram para regimes de menor intensidade.
Jaafar, 2014 <sup>46</sup>	47	Pré teste: 51,1% com recomendação para TH e 48,9% para QT. Após teste: 27,7% (IC 95% 16,3–42,4%) tiveram alteração. Houve redução na indicação de QT de 48,9 para 25,5% (P=0,0023), principalmente no grupo de baixo resultado Recurrence score (56,0 para 8,0%, P=0,0005). Pós teste: pacientes com indicação de QT por grupo -> 8,0; 36,8 e 100% no baixo, intermediário e alto resultado Recurrence score; P=0,0012.
Lee, 2015 <sup>54</sup>	212	QT recomendada para 70,8% das pacientes antes do teste. Alteração em 54,2% após teste. Para 51,4%a alteração foi para retirada de QT e para 2,8% foi a adição de QT. Grupo com baixo resultado Recurrence score: 66,7% tiveram alteração no tratamento (QT para TH). Das pacientes com alto resultado Recurrence score, 10% tiveram alteração (de TH para QT).
Gligorov, 2015 <sup>53</sup>	100	37% (IC95%: 27%–47%) tiveram alteração na recomendação de tratamento: 32% retirando a QT e 5% adicionando QT. Das 49 que inicialmente receberiam QT, 61% deixaram de receber essa recomendação após o teste. Das 46 que não receberiam QT, 11% passaram a receber essa recomendação após o teste. Decréscimo de 52% para 25% para recomendação de QT (p < 0,001). No grupo com baixo resultado Recurrence score, 88% das pacientes que inicialmente tinham recomendação de QT tiveram alteração de tratamento pós teste.

Leung, 2016 <sup>57</sup>	146	<p>Alteração na decisão de tratamento em 23,3% (IC 95% 16,7%-31,0%)</p> <p>Pré teste: 47,9% receberam recomendação de TH, 52,1% receberam recomendação de QT +TH</p> <p>Pós teste: 4,2% passaram de TH para TH + QT. 31,6% passaram de QT+TH para TH.</p> <p>Recomendação de QT diminuíram de 52,1% para 37,7% (P&lt;0,001)</p>
Ozmen, 2016 <sup>55</sup>	165	<p>Alteração no tratamento em 33% das pacientes</p> <p>Pré teste: 55,8% receberiam QT. Pós teste: 37,0% apresentam indicação para QT (p&lt;0.001).</p> <p>13,7% receberam QT após resultado do teste</p> <p>Baixo resultado Recurrence score: alteração de QT+TH para TH em 78,6% das pacientes</p> <p>Alto resultado Recurrence score: 3 das 14 receberiam QT antes do teste. Após o teste as 14 receberam QT.</p>
Levine, 2016 <sup>56</sup>	979	<p>48% das pacientes tiveram mesma conduta de tratamento antes e após teste</p> <p>38% mudaram de TH+QT para HT</p> <p>15% mudaram de TH para TH+QT</p>
Kuchel, 2016 <sup>58</sup>	132	<p>QT indicada para 51,1% pré-teste.</p> <p>Após teste: 40,7% (IC 95%, 32,3–49,1%) tiveram mudança de indicação</p> <p>Das 69 que tinham indicação para QT pré-teste, 62,3% (IC 95%, 50,6–74,0%) tiveram alteração para TH.</p> <p>Das 66 com indicação apenas para TH pré-teste, 18,2% (IC 95%, 8,6–27,7%) tiveram alteração para QT</p> <p>Recomendação de QT foi de 50,4 para 27,7% (P&lt;0,0001)</p>

TH: Terapia hormonal; QT: Quimioterapia

Tabela 5. Resumo dos resultados reportados

Autores	P	Tecnologias	Resultados
Blok, 2018 <sup>10</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Diferentes testes de perfil de expressão gênica	<p><b>27 estudos avaliaram a validade analítica dos testes.</b> Validaram a conversão de tecido congelado para tecido fixado em parafina como boa concordância e reprodutibilidade. Comparação entre a análise de tecidos provenientes de biópsia e tecido proveniente de cirurgia. Razão entre tecido normal e tecido tumoral na amostra pode comprometer os resultados.</p>
			<p><b>50 estudos avaliaram a validade clínica dos testes.</b> Boa diferenciação entre grupos com alto e baixo risco e foram associados com taxas de sobrevida (sobrevida livre de metástases a distância, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global). Diferença significativa de desfechos entre pacientes com pacientes com risco baixo, médio e moderado. Houve diferença estatística no efeito da quimioterapia entre os três grupos com significativa interação entre quimioterapia e resultado Recurrence Score.</p> <p><b>28 estudos avaliaram a utilidade clínica dos testes.</b> Comparação da aplicação hipotética de quimioterapia para a mesma paciente, com e sem os resultados do teste genômico. Alteração de quimioterapia para nenhuma terapia ou terapia endócrina sozinha foi maior do que a escalada para a quimioterapia. Diminuição na proporção de pacientes que receberam quimioterapia quando o teste de perfil de expressão gênica era realizado.</p> <p><b>Quatro estudos verificaram a capacidade preditiva do teste de 21 genes.</b></p> <p>Resultado Recurrence Score: correlação com benefícios da quimioterapia (sobrevida livre de recidiva a distância em 10 anos), com aumento de benefício no uso de quimioterapia no grupo de alto risco comparado a baixo risco (pacientes sem linfonodo comprometido)</p> <p>Resultado Recurrence Score foi prognóstico de pacientes com linfonodo positivo tratadas com tamoxifeno e prediz benefício do uso de quimioterapia em pacientes com resultado Recurrence Score alto.</p> <p><b>28 estudos avaliaram alteração na conduta médica pelo resultado do teste de 21 genes.</b></p> <p>Alteração na recomendação de 21 a 74% das pacientes. Diminuição no número de pacientes para as quais a quimioterapia foi indicada (6 – 15%). Um mostrou aumento no número de pacientes que recebeu quimioterapia após teste.</p>
Scope, 2017 <sup>11</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	

Chang, 2017 <sup>12</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>Cinco estudos analisaram a capacidade prognóstica do Teste de 21 genes:</b> categoria B. Papel prognóstico do teste para a recorrência do tumor a um nível de evidência IB. Quatro dos cinco estudos forneceram evidências de nível IB (recidiva a distância) e um estudo foi de categoria B para recidiva locoregional. Essa avaliação constitui evidência de nível II que suporta a capacidade do teste de prognosticar a recidiva local.</p> <p><b>Dois estudos avaliaram a capacidade preditiva do Teste de 21 genes:</b> os dois com categoria B relataram que pacientes com alto resultado Recurrence Score tiveram benefício significativo da quimioterapia, e pacientes com baixo resultado Recurrence Score tiveram benefícios mínimos ou nenhum benefício. Evidência foi considerada como nível II, apoiando a capacidade preditiva do teste em pacientes com linfonodos positivo e negativo.</p> <p>O resultado Recurrence Score auxilia na decisão sobre quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama RH+/Her2- (linfonodo negativo). Quimioterapia é indicada em pacientes com resultado Recurrence Score alto e não é indicada em pacientes com um resultado Recurrence Score baixo.</p> <p>O resultado Recurrence Score pode identificar pacientes com câncer de mama positivo para RH+/Her2- (linfonodo positivo) para quem a quimioterapia pode não ser recomendada com base no prognóstico ou na predição.</p> <p>A recomendação pré-teste da quimioterapia variou de 30 a 73%, enquanto as recomendações pós-teste variaram de 24 a 63%.</p> <p>Alteração em 29,52% (IC 95% 26,29-32,86%) de todos os pacientes. Redução líquida de 12% (IC 95% 8–16). Impacto na decisão semelhante entre as classes de resultado Recurrence Score: 30,41 % (IC 95% 24,65–36,50) no grupo de baixo risco; 28,82% (IC 95% 23,40–34,56) no grupo intermediário; e 26,68 % (IC 95% 17,74–37,14) no grupo de alto risco.</p> <p>Redução líquida na alocação de quimioterapia variou entre os grupos de resultado Recurrence Score: 16 % (IC 95% 12,00–19,00) no grupo de baixo risco; 0 % (IC 95% -3,00 - 3,00) no grupo intermediário; e -2 % (aumento; IC 95% -1,00 - 3,00) no grupo de alto risco.</p> <p>Valor prognóstico da probabilidade de sobrevida livre de 10 anos e sobrevida global do câncer de mama: HR 2,70; IC 95%: 1,56-4,72</p>
Harris, 2016 <sup>66</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	<p>A utilização do resultado Recurrence Score → mudanças nas recomendações de tratamento em 31,8% (n = 2,113) de todas as pacientes. Redução na indicação de quimioterapia em 83,3% das pacientes. A adição de quimioterapia em 16,4% das pacientes. Alterações das recomendações iniciais foram estatisticamente significativas (p &lt;0,001).</p>
Augustovski, 2015 <sup>14</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	
Issa, 2015 <sup>15</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	



Meleth, 2014 <sup>16</sup>	Pacientes com câncer de mama RH+/Her2-	Testes de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	<p>Validade analítica: um estudo mostrou que o teste apresenta alta reprodutibilidade</p> <p>Validade clínica: 8 estudos com acompanhamento médio entre 8 e 10 anos. Alto resultado Recurrence Score → preditor de recidiva distante, mas não de recidiva local. Alto resultado Recurrence Score vs intermediário/baixo → HR para risco de recidiva de 2,97 (IC 95% 2,19-4,0). HR para sobrevida de 1,65, IC 95% 1,24 - 2,19, p&lt;0,001).</p> <p>14 estudos analisaram a mudança na conduta médica após resultados do teste. Alteração em 30% dos casos (14%-40%).</p> <p><b>27 estudos avaliaram a validade analítica dos testes.</b> A fonte de amostras de tecido foi principalmente de estudos retrospectivos, que eram variáveis em tamanho e qualidade. Em general, os estudos relatam boa concordância e reprodutibilidade.</p>
Azim, 2013 <sup>18</sup>	Pacientes com câncer de mama	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>Validade clínica dos testes.</b> A evidência disponível sobre a validade clínica do Teste de 21 genes mostra que esse teste tem capacidade de adicionar informação prognóstica adicional significativa às ferramentas de prognóstico atualmente disponíveis.</p> <p><b>Utilidade clínica dos testes.</b> Nenhum dos testes genômicos demonstrou evidências robustas de utilidade clínica. Não está claro a partir das evidências atuais de que modificando as decisões de tratamento com base nos resultados de um dado teste genômico resultaria em melhor resultado clínico. Portanto, as evidências não endossam a suspensão da quimioterapia em pacientes com câncer de mama RE-positivo apenas com base em ter baixo risco pelo teste genômico.</p>
Carlson & Roth, 2013 <sup>19</sup>	Pacientes com câncer de mama	Teste de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>8 estudos foram incluídos na análise de como o teste de perfil genômico alterou as recomendações clínicas.</b> Entre esses estudos, o teste do perfil genômico mudou a recomendação do médico em 33,4% dos pacientes.</p> <p><b>14 estudos contribuíram para a análise conjunta da proporção de pacientes de baixo, intermediário e alto risco recebendo quimioterapia após receberem sua classificação de</b> resultado Recurrence score . Nestes estudos, a proporção média de pacientes de baixo, intermediário e alto risco que receberam quimioterapia foi de 5,8, 37,4 e 83,4%, respectivamente.</p>

Ward, 2013 <sup>17</sup>	Pacientes com câncer de mama	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>12 estudos avaliaram validade clínica</b></p> <p>Um estudo em larga escala relatou que um aumento no resultado Recurrence score estava significativamente associado a um risco aumentado de recidiva a distância. Quatro estudos apresentam evidência sobre o impacto do teste na tomada de decisão clínica, indicando que o uso do teste leva a mudanças na tomada de decisão entre 31,5% e 38% das pacientes.</p>
Hornberger, 2012 <sup>20</sup>	Pacientes com câncer de mama	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>35 estudos em prognóstico ou predição:</b></p> <p>Estudos apontam que o resultado Recurrence score do Teste de 21 genes está associado ao risco de surgimento de recidiva a distância. O resultado Recurrence score do Teste de 21 genes foi preditivo do benefício da quimioterapia em termos da mortalidade específica por câncer de mama e recidiva a distância, além da sobrevida global.</p> <p><b>15 estudos em alteração na prática clínica:</b></p> <p>Dos estudos sobre o impacto dos testes nas recomendações clínicas e decisão de tratamento, mais da metade tinha projetos retrospectivos, enquanto os outros tinham projetos prospectivos. Os estudos sobre o resultado Recurrence score observaram mudança de 20,6% -74,0% das recomendações e / ou decisões do tratamento.</p> <p><b>5 estudos avaliaram capacidade preditiva para risco de recidiva a distância e sobrevida global</b></p> <p>Existe uma falta de validação externa para suportar a confiabilidade do teste; no entanto, as evidências atuais disponíveis derivadas de estudos internos de validação sugerem que o teste é confiável (isto é, é repetível e reproduzível).</p> <p>A evidência atual disponível sugere uma taxa de falha moderada do teste; no entanto, a taxa de falha observada nos estudos clínicos incluídos nesta revisão é provavelmente superestimada; a revisão atual sugere uma taxa aceitavelmente menor de falha de teste.</p> <p>Existem limitações metodológicas e estatísticas que afetam tanto a generalização da evidência atual disponível, como a magnitude e força estatística dos tamanhos de efeito observados. Ensaios adicionais de desenho observacional podem fornecer uma validação adicional do valor prognóstico e preditivo do teste; no entanto.</p> <p>Atualmente, existem evidências insuficientes que investigam como o teste se compara a outros estimadores prognósticos conhecidos de risco. Não há evidências suficientes investigando como o teste impactaria a tomada de decisão do clínico/paciente em um ambiente generalizável.</p>
Ont Health Technol Assess Ser. 2010 <sup>21</sup>	Mulheres com diagnóstico recente de de câncer de mama invasivo (estágio I a IIIa) que é receptor de estrogênio (RE) positivo e / ou receptor de progesterona (RP) positivo	Teste de perfil de expressão gênica vs ferramentas atuais de prognóstico	

Marchionni, 2008 <sup>22</sup>	Pacientes com câncer de mama	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	<p><b>26 artigos avaliaram validade clínica.</b></p> <p>A força de predição variou consideravelmente dependendo do desfecho (sobrevida livre de doença, sobrevivida global e recidiva distante. O Teste de 21 genes é o único teste de expressão gênica que pode prever o benefício clínico da quimioterapia.</p> <p>Mesmo com poucos dados sobre a predição do benefício do tratamento, o risco de recidiva a longo prazo ou morte serve como um teto efetivo sobre o grau de benefício da quimioterapia. Apenas algumas fontes fornecem evidências sobre os riscos absolutos a longo prazo após os preditores convencionais de risco serem levados em conta. O teste de 21 genes pode reclassificar pacientes em maior risco por índices convencionais em menores riscos clinicamente relevantes (8%, 8% e 9%, respectivamente).</p> <p><b>17 estudos avaliaram utilidade clínica.</b></p> <p>Os ensaios de expressão gênica mostram um desempenho prognóstico superior em comparação com marcadores prognósticos clínicos convencionais ou diretrizes. Embora a sensibilidade dos ensaios genômicos para prever recidiva tenha sido relativamente alta em alguns estudos, a especificidade para identificar aqueles que permanecem livres da doença foi bastante baixa. Um ensaio é mais útil para excluir uma recidiva futura se tiver alta sensibilidade, enquanto é mais útil para confirmar o risco de recidiva futura se tiver alta especificidade. Como esperado, o valor preditivo das assinaturas gênicas depende não apenas da sensibilidade e especificidade de um ensaio, mas também do risco de recidiva a distância na população em estudo.</p>
Lyman & Kuderer, 2006 <sup>23</sup>	Pacientes com câncer de mama em estágio inicial	Diferentes testes de perfil de expressão gênica e ferramentas atuais de prognóstico	

## 1.5 Publicações mais recentes não reportadas nas revisões sistemáticas

### 1.5.1 TAILORx<sup>67</sup>

O TAILORx é o maior estudo prospectivo, randomizado, de tratamento adjuvante de câncer de mama já realizado e recrutou 10.273 mulheres com câncer de mama em estágio inicial em aproximadamente 1.200 centros em seis países. O estudo foi desenhado e conduzido de forma independente pelo *ECOG-ACRIN Cancer Research Group* com patrocínio do *National Cancer Institute* (NCI), que é parte dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.

O objetivo principal do estudo TAILORx é determinar com maior precisão o efeito da quimioterapia (se houver algum) para a maioria das pacientes com câncer de mama em estágio inicial, linfonodo negativo, que têm resultados Recurrence Score entre 11–25.

Os pesquisadores utilizaram o teste de 21 genes em cada paciente para quantificar o risco individual de recorrência e atribuir um tratamento para determinar se a terapia endócrina isolada não era inferior à terapia endócrina combinada com quimioterapia. Com base em estudos anteriores, as participantes do TAILORx com resultados Recurrence Score de 0–10 foram tratadas com terapia endócrina isolada, ao passo que aquelas com resultados Recurrence Score de 26–100 foram tratadas com quimioterapia combinada com terapia hormonal.

Para definir mais precisamente o efeito da quimioterapia, mais de 6.700 mulheres no grupo de estudo primário com resultados Recurrence Score de 11–25 foram randomizadas para receber terapia hormonal com ou sem quimioterapia.

Os desfechos incluíram sobrevida livre de doença invasiva, taxa livre de recorrência a distância de câncer de mama, taxa livre de recorrência locorregional de câncer de mama e sobrevida global.

Entre as pacientes com resultados Recurrence Score de 0–10, que foram tratadas uniformemente com TE, as taxas de recorrência a distância em 5 e 9 anos foram < 1% e 3%, respectivamente. Entre as pacientes com resultados Recurrence Score de 11–25, as taxas de recorrência a distância em 5 e 9 anos foram de 2% e 5%, independentemente do uso de terapia endócrina (TE) ou terapia endócrina associada à quimioterapia (TQE). Entre as pacientes com resultados Recurrence Score de 26–100, as taxas de recorrência a distância em 5 e 9 anos foram de 7% e 13,2%, apesar da TQE, que tinha provado em um estudo anterior proporcionar benefícios substanciais às pacientes com resultados Recurrence Score nessa faixa<sup>17</sup>.

Em análises exploratórias não planejadas, foram relatadas interações significativas entre o tratamento quimioterápico e a idade ( $\leq 50$  vs. 51–65 vs.  $> 65$  anos). Em mulheres com  $\leq 50$  anos, a quimioterapia teve algum efeito na redução das taxas de recorrência a distância para as

pacientes com resultados Recurrence Score de 16–20 (1,6% de benefício absoluto) ou de 21–25 (6,5% de benefício absoluto).

O estudo TAILORx demonstra definitivamente que uma vasta maioria (aprox. 80%) das pacientes não se beneficia do tratamento com quimioterapia e que é possível identificar essas pacientes com o Teste de 21 genes. Essas pacientes podem ser poupadas definitivamente de toxicidade desnecessária e do impacto negativo na qualidade de vida oriundo de tratamento quimioterápico. A quimioterapia pode ser direcionada a pacientes que apresentam Recurrence Score entre 26–100, que teriam indicação de tratamento com quimioterapia de acordo com os parâmetros do estudo NSABP B-20, <sup>68</sup>.

Para pacientes com  $\leq 50$  anos, a maior parte daqueles que apresentam Recurrence Score de 16–20 e uma parcela ainda maior daqueles que apresentam 21–25 (benefício mínimo a moderado da quimioterapia foi relatado em análise exploratória), está propensa a decidir não passar por tratamento quimioterápico com base em conversas com seus médicos<sup>19</sup>. Com base nisso, estima-se que mais de 80% das pacientes avaliadas com o Teste de 21 genes serão poupadas do tratamento com quimioterapia na prática clínica de rotina.

## 1.6 Conclusão

Existe um extenso e robusto corpo de evidências que mostra que o Teste de 21 genes é uma ferramenta confiável que apresenta capacidade prognóstica, a fim de identificar as pacientes que estão sob maior ou menor risco de apresentarem recidiva no futuro, além de capacidade preditiva em detectar pacientes que mais que se beneficiam ou não de quimioterapia adjuvante.

Pacientes com câncer de mama em estágio inicial, RH+/Her2- apresentam diferentes riscos de recidiva e probabilidade de se beneficiar com a quimioterapia adjuvante. Visto que esse tratamento tem alto impacto clínico na paciente, pelos eventos adversos causados e consequente perda de qualidade de vida, além do alto impacto econômico ao sistema de saúde, uma ferramenta que delimite com segurança e precisão o subgrupo de pacientes que realmente necessitam desse tratamento é de extrema importância no contexto da oncologia.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Instituto Nacional de Câncer. Tipos de câncer. (2019). Available at: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. (Accessed: 19th April 2019)
2. Ministério da Saúde. Câncer de mama: sintomas, tratamentos, causas e prevenção. *Saúde de A a Z* Available at: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-mama>. (Accessed: 19th April 2019)
3. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Câncer de mama - Tratamento local. Available at: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/1-mama-tratamento-adjuvante/tratamento-local/>. (Accessed: 19th April 2019)
4. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. Câncer de mama - Tratamento adjuvante sistêmico. Available at: <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/1-mama-tratamento-adjuvante/tratamento-adjuvante-sistemico/>. (Accessed: 19th April 2019)
5. Vieira, N., Zola, F., Ades, F., Colli, L. & Almeida, T. *Carcinoma de mama - Adjuvância*. (2017).
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, T. e I. E. D. de C. e T. *Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia*. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. (2014). doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
7. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica*. (2014).
8. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde*. (2014).
9. Brasil. *Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais*. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 96 (2013).
10. Blok, E. J. *et al.* Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. *Cancer treatment reviews* **62**, 74–90 (2018).
11. Scope, A. *et al.* GENE EXPRESSION PROFILING AND EXPANDED IMMUNOHISTOCHEMISTRY TESTS TO GUIDE SELECTION OF CHEMOTHERAPY REGIMENS IN BREAST CANCER MANAGEMENT: A SYSTEMATIC REVIEW. *International journal of technology assessment in health care* **33**, 32–45 (2017).
12. Chang, M. C. *et al.* Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)* **24**, e403–e422 (2017).
13. Harris, L. N. *et al.* Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **34**, 1134–1150 (2016).
14. Augustovski, F. *et al.* 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 research and treatment* **152**, 611–625 (2015).
15. Issa, A. M., Chaudhari, V. S. & Marchant, G. E. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert review of molecular diagnostics* **15**, 277–286 (2015).
16. Meleth, S. *et al.* *Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of*

*Prognosis for Common Cancers. (2014).*

17. Ward, S. *et al.* Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)* **17**, 1–302 (2013).
18. Azim, H. A. J. *et al.* Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **24**, 647–654 (2013).
19. 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 research and treatment* **141**, 13–22 (2013).
20. Hornberger, J. *et al.* Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute* **104**, 1068–1079 (2012).
21. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ontario health technology assessment series* **10**, 1–57 (2010).
22. Marchionni, L. *et al.* Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Annals of internal medicine* **148**, 358–369 (2008).
23. Lyman, G. H. & Kuderer, N. M. Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. *Clinical breast cancer* **7**, 372–379 (2006).
24. Paik, S. *et al.* A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **351**, 2817–2826 (2004).
25. 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).
26. Oratz, R., Paul, D., Cohn, A. L. & Sedlacek, S. M. Impact of a commercial reference laboratory test recurrence score on decision making in early-stage breast cancer. *Journal of oncology practice* **3**, 182–6 (2007).
27. Goldstein, L. J. *et al.* Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **26**, 4063–71 (2008).
28. Kok, M. *et al.* Comparison of gene expression profiles predicting progression in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Research and Treatment* **113**, 275–283 (2009).
29. Henry, L. R. *et al.* The influence of a Gene expression profile on breast cancer decisions. *Journal of Surgical Oncology* **99**, 319–323 (2009).
30. Toi, M. *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* **116**, 3112–3118 (2010).
31. Yorozyu, K. *et al.* Evaluation of Oncotype DX Recurrence Score as a prognostic factor in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative primary Stage I or IIA breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **136**, 939–944 (2010).
32. Albain, K. S. *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. *The Lancet Oncology* **11**, 55–65 (2010).
33. Dowsett, M. *et al.* Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

*American Society of Clinical Oncology* **28**, 1829–34 (2010).

34. Mamounas, E. P. *et al.* Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **28**, 1677–83 (2010).
35. Lo, S. S. *et al.* Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **28**, 1671–6 (2010).
36. Geffen, D. B. *et al.* The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy. *Annals of Oncology* **22**, 2381–2386 (2011).
37. Ademuyiwa, F. O. *et al.* The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Research and Treatment* **126**, 797–802 (2011).
38. Albanell, J. *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 receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology* **23**, 625–631 (2012).
39. Eiermann, W. *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. *Annals of Oncology* **24**, 618–624 (2013).
40. Naoi, Y. *et al.* Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* **140**, 299–306 (2013).
41. Sgroi, D. C. *et al.* Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *The Lancet Oncology* **14**, 1067–1076 (2013).
42. Davidson, J. A. *et al.* A prospective clinical utility and pharmacoeconomic study of the impact of the 21-gene Recurrence Score® assay in oestrogen receptor positive node negative breast cancer. *European Journal of Cancer* **49**, 2469–2475 (2013).
43. de Boer, R. H. *et al.* The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *The Medical Journal of Australia* **199**, 205–208 (2013).
44. Holt, S. *et al.* A decision impact, decision conflict and economic assessment of routine Oncotype DX testing of 146 women with node-negative or pN1mi, ER-positive breast cancer in the UK. *British Journal of Cancer* **108**, 2250–2258 (2013).
45. Biroschak, J. R. *et al.* Impact of Oncotype DX on Treatment Decisions in ER-Positive, Node-Negative Breast Cancer with Histologic Correlation. *The Breast Journal* **19**, 269–275 (2013).
46. Jaafar, H., Bashir, M. Al, Taher, A., Qawasmeh, K. & Jaloudi, M. Impact of Onco type DX testing on adjuvant treatment decisions in patients with early breast cancer: A single-center study in the United Arab Emirates. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* **10**, 354–360 (2014).
47. Bargallo, J. E. *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. *Journal of Surgical Oncology* **111**, 203–207 (2015).
48. Yamauchi, 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. *Clinical Breast Cancer* **14**, 191–197 (2014).



49. Fried, G. & Moskovitz, M. Treatment decisions in estrogen receptor-positive early breast cancer patients with intermediate oncotype DX recurrence score results. *SpringerPlus* **3**, 71 (2014).
50. Cheung, P. S., Tong, A. C., Leung, R. C., Kwan, W. & Yau, T. C. Initial experience with the Oncotype DX assay in decision-making for adjuvant therapy of early oestrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal* **20**, 401–6 (2014).
51. Sparano, J. A. *et al.* Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **373**, 2005–2014 (2015).
52. Le Du, F. *et al.* Effect of 21-Gene RT-PCR Assay on Adjuvant Therapy and Outcomes in Patients With Stage I Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* **15**, 458–466 (2015).
53. Gligorov, J. *et al.* Prospective Clinical Utility Study of the Use of the 21-Gene Assay in Adjuvant Clinical Decision Making in Women With Estrogen Receptor-Positive Early Invasive Breast Cancer: Results From the SWITCH Study. *The Oncologist* **20**, 873–879 (2015).
54. Lee, M. H. *et al.* The Clinical Impact of 21-Gene Recurrence Score on Treatment Decisions for Patients with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer in Korea. *Cancer Research and Treatment* **47**, 208–214 (2014).
55. Ozmen, V. *et al.* Impact of Oncotype DX Recurrence Score on Treatment Decisions: Results of a Prospective Multicenter Study in Turkey. *Cureus* (2016). doi:10.7759/cureus.522
56. Levine, M. N. *et al.* Prospective Evaluation of the 21-Gene Recurrence Score Assay for Breast Cancer Decision-Making in Ontario. *Journal of Clinical Oncology* **34**, 1065–1071 (2016).
57. Leung, R. C. Y. *et al.* The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions for Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative Breast Carcinoma in Hong Kong. *Clinical Breast Cancer* **16**, 372–378 (2016).
58. 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).
59. Curigliano, G. *et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* **28**, 1700–1712 (2017).
60. NCCN. NCCN Guidelines | Invasive Breast Cancer. (2018). Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/breast-invasive/45/#zoom=z>. (Accessed: 22nd April 2019)
61. Senkus, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **26**, v8–v30 (2015).
62. AGO. AGO. (2016).
63. Del Barco, S., Ciruelos, E., Tusquets, I., Ruiz, M. & Barnadas, A. SEOM Clinical Guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clinical and Translational Oncology* **15**, 1011–1017 (2013).
64. Informes de evaluacion de tecnologias Sanitarias AETSA. Pruebas genómicas para el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. MammaPrint® e Oncotype DX®.
65. NICE. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. (2018). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>. (Accessed: 22nd April 2019)
66. Haider, S. *et al.* Genomic alterations underlie a pan-cancer metabolic shift associated with tumour hypoxia. *Genome biology* **17**, 140 (2016).
67. Sparano, J. A. *et al.* Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **379**, 111–121 (2018).

68. Sparano, J. A. TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx). *Clinical Breast Cancer* **7**, 347–350 (2006).
69. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. doi:10.1016/j.jval.2013.02.002
70. IBGE. Tábua da Vida. 2 (2010).
71. 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).
72. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). (2016).
73. Kalil Filho, R. *et al.* I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **96**, 01-52 (2011).
74. Neto, O. & *et al.* NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES ACIENTES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA TERAPIA: EXPERIÊNCIA DE 12 ANOS. *Rev Assoc Med Bras* **50**, 363–6 (2004).
75. Odle, T. G. Adverse effects of breast cancer treatment. *Radiologic technology* **85**, 297M–319M; quiz 320M–323M
76. Jiwa, M. *et al.* The Management of Acute Adverse Effects of Breast Cancer Treatment in General Practice: A Video-Vignette Study. *Journal of Medical Internet Research* **16**, e204 (2014).
77. Praga, C. *et al.* Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Trials of Adjuvant Epirubicin for Early Breast Cancer: Correlation With Doses of Epirubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 4179–4191 (2005).
78. INCA. Leucemia Mielóide Aguda em Adultos. *Revista Brasileira de Cancerologia* **48**, 313–315 (2002).
79. Lidgren, M., Wilking, N., Jönsson, B. & Rehnberg, C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research* **16**, 1073–1081 (2007).
80. Campbell, H. E. *et al.* The cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A comparison of no chemotherapy and first, second, and third generation regimens for patients with differing prognoses. *European Journal of Cancer* **47**, 2517–2530 (2011).
81. Sullivan, S. D. *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* **17**, 5–14 (2014).
82. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. (2017). Available at: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. (Accessed: 8th February 2017)
83. ANS. TabNet Linux 2.7: Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais.

## **POLÍTICA DE TRANSPARÊNCIA**

### **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

Considerando que, de acordo com o art. 12, §4º, da Lei 9.656/1998, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) deve obrigatoriamente ser ouvida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no processo de atualização dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas relacionados à cobertura de tratamentos antineoplásicos domiciliares de uso oral, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes;

Considerando a Resolução ANS nº 439/2018, que dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da ANS;

Considerando que a referida Resolução estabeleceu o FormRol como único mecanismo de submissão de propostas de avaliação de tecnologias pela sociedade civil, incluindo tecnologias relacionadas à Diretriz de Utilização (DUTs) da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento de Câncer;

Considerando as barreiras técnicas e financeiras enfrentadas pelas sociedades médicas de especialidade para produzir diretamente a documentação básica exigida na Resolução nº 439/2018 para instrução do FormRol, conforme publicamente apresentado pela Associação Médica Brasileira na 97ª Reunião da Câmara de Saúde Suplementar, realizada em 02/04/2019;

Considerando que a transparência institucional é um valor irrenunciável adotado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica em todos os seus processos de trabalho e relacionamento com *stakeholders*;

A SBOC vem a público dar ampla transparência sobre o fluxo e as diretrizes de trabalho que serão observadas para o fim de cumprir com sua obrigação legal e institucional de contribuir para o processo de atualização do rol da ANS no que se refere aos procedimentos diretamente

relacionados à oncologia clínica, em especial às Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.

### PROCESSO DE SUBMISSÃO ELABORADO PELA SBOC

1. Levantamento da relação completa de medicamentos antineoplásicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) por meio do banco de dados disponível para consulta no portal da Agência (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>) - Consulta realizada em 20/03/2019, às 12h25.
2. Identificação, a partir da planilha gerada no portal da ANVISA, dos medicamentos (princípios ativos) administrados pela via oral.
3. Levantamento das bulas desses medicamentos para checagem dos tipos de câncer para os quais seu uso é indicado.
4. Identificação de quais medicamentos / indicações ainda não fazem parte das Diretrizes de Utilização da Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer.
5. Encaminhamento do levantamento completo a um grupo de especialistas SBOC para definirem quais serão objetos de submissão pela SBOC, segundo os seguintes critérios:
  1. Existe tratamento disponível para a doença ou estadio da doença no Brasil? (Se não, foi submetido. Se sim, avaliar o 2º critério.)
  2. Eleva as taxas de sobrevida global e/ou livre de progressão e/ou diminui toxicidade e/ou apresenta perfil de tolerância distinto frente ao que já está disponível na saúde suplementar? (Se sim, foi submetido. Se não, analisar o 3º critério.)
  3. A análise de custo efetividade / impacto orçamentário é superior? (Se sim, foi submetido. Se não, não foi submetido. Se ausente essa informação, levantar diretamente com *stakeholders*).
6. A partir dessa análise, a SBOC contatou *stakeholders*, incluindo os detentores do registro, para que cedessem o uso dos documentos técnicos exigidos pelo FormRol.
7. O envio e a disponibilização das informações técnicas preparadas por *stakeholders* visou unicamente auxiliar a SBOC na apresentação da proposta de atualização do ROL para a ANS, que está sendo apresentada como critério exclusivo da SBOC, sem a inteligência

- da indústria, seja quanto ao envio ou alteração das informações, sendo de responsabilidade única e integral da competência e discricção da SBOC.
8. Por sua independência, a SBOC avaliou a conveniência de não submeter propostas que não preencheram os critérios da entidade e, também, encoraja a todos os outros *stakeholders* que procedam com a submissão endossando a importância e relevância da incorporação das tecnologias.
  9. Para tecnologias que a SBOC não tenha documentação completa, mas que possuam evidências para apresentar a relevância clínica da incorporação, a SBOC irá submeter para a ANS por meio de seu corpo técnico ou por meio de acordo de cooperação técnica conforme previsto no artigo 24 da Resolução 439 de 2018.
  10. Nenhum pagamento, vantagem ou benefício, a qualquer título que seja, foi, é ou será concedido a SBOC em razão de nenhuma submissão à inclusão do Rol.
  11. A SBOC se compromete a agir de forma ética observando as leis anticorrupção e políticas de *compliance* em vigor, além de manter o devido sigilo sobre informações confidenciais que lhe forem apresentadas.



**Dr. Sergio Daniel Simon**  
**Presidente**