



Brasília, DF | Dezembro de 2025

## Relatório de Recomendação

---

### PROCEDIMENTO

**Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama**

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@sauda.gov.br](mailto:conitec@sauda.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP -

NATS/HC UNICAMP

Guilherme Coelho

Lucieni de Oliveira Conterno

Mayra Carvalho Ribeiro

Flávia de Oliveira Motta Maia

Daniela Fernanda dos Santos Alves

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Sofia Consolmagno Fontes – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Joana Ferreira da Silva – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Perspectiva do Paciente**

Anna Júlia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

### **Revisão**

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Annemerli Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia,

Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma da identificação e seleção dos estudos incluídos.....	27
<b>Figura 2.</b> Risco de viés e aplicabilidade para cada domínio avaliado e porcentagem através dos estudos incluídos, elaborada pelo NATS.....	34
<b>Figura 3.</b> Resumo do risco de viés e aplicabilidade para cada domínio avaliado dos estudos incluídos, elaborada pelo NATS.....	34
<b>Figura 4.</b> Sensibilidade (A) e especificidade (B) do sequenciamento de nova-geração, comparado ao sequenciamento de Sanger/MLPA, em mulheres com câncer de mama. Fonte: Elaboração própria. ....	36
<b>Figura 5.</b> Análise de subgrupos, para sensibilidade e especificidade dos testes de sequenciamento de nova geração para os genes BRCA1 (A e B) e BRCA2 (C e D), comparado ao sequenciamento de Sanger/MLPA, em mulheres com câncer de mama. ....	36
<b>Figura 6.</b> Árvore de decisão e Modelo de Markov, elaborados pelo demandante.....	45
<b>Figura 7.</b> Análise de sensibilidade probabilística comparando o aconselhamento genético associado a testagem dos genes BRCA1/2 versus a não realização do aconselhamento e testagem genética.....	50
<b>Figura 8.</b> Análise de sensibilidade determinística da avaliação do impacto orçamentário comparando o aconselhamento e testagem genética para os genes BRCA1/2 versus a não realização do aconselhamento e testagem genética. ....	55

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
<b>Quadro 2.</b> Valores sugeridos pelo demandante para aquisição da tecnologia.....	18
<b>Quadro 3.</b> Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, "outcomes" [desfecho]) e delineamento elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS. ....	20
<b>Quadro 4.</b> Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	22
<b>Quadro 5.</b> Estratégias de busca elaboradas pelo NATS.....	24
<b>Quadro 6.</b> Caracterização dos estudos incluídos (n=16).....	28
<b>Quadro 7.</b> Características da tecnologia de sequenciamento de nova geração, tecido amostral, testagem prévia, número de alterações e taxa de mutação identificada nos testes dos estudos incluídos. ....	31
<b>Quadro 8.</b> Avaliação da certeza da evidência elaborada pelo NATS.....	40
<b>Quadro 9.</b> Estudos avaliados pelo NATS para evidência complementar.....	41
<b>Quadro 10.</b> Características da avaliação econômica apresentada pelo demandante.....	43
<b>Quadro 11.</b> Características da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante. ....	51
<b>Quadro 12.</b> Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. ....	58
<b>Quadro 13:</b> Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico. ....	60

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estimativas dos desfechos de acurácia dos estudos incluídos.....	32
<b>Tabela 2.</b> Custos, desfechos e razão custo-utilidade incremental (RCU), comparando a realização do aconselhamento genético associado a testagem genética dos genes BRCA1/2 e a não realização do aconselhamento e teste genético, com e sem o ajuste dos custos pelo fator de correção 2,8. ....	48
<b>Tabela 3.</b> Estimativa da população elegível ao aconselhamento e testagem genética. ....	52
<b>Tabela 4.</b> Market share adotado na análise de impacto orçamentário para estratégia em avaliação e disponíveis no SUS,.....	53
<b>Tabela 5.</b> Número de pacientes tratados no cenário atual e proposto. ....	53
<b>Tabela 6.</b> Impacto orçamentário anual, comparando as estratégias de realização do teste genético para BRCA e aconselhamento genético, com ajuste dos custos pelo fator de correção 2,8 (2025-2029). ....	55

# SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	9
3. RESUMO EXECUTIVO .....	10
4. INTRODUÇÃO .....	12
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença .....	12
4.2. Testagem genética .....	13
4.3. Diagnóstico e tratamento .....	16
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	17
5.1. Preço proposto para incorporação .....	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	19
6.1. Evidências apresentadas pelo demandante .....	19
6.2. Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante .....	22
6.3. Evidências obtidas pelo NATS .....	24
6.4. Caracterização dos estudos incluídos pelo NATS .....	26
6.5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pelo NATS .....	33
6.6. Evidência Clínica .....	35
6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia .....	35
Sensibilidade e especificidade .....	35
Valor Preditivo Positivo (VPP) .....	37
Valor Preditivo Negativo (VPN) .....	37
6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	37
Falsos positivos e falsos negativos .....	37
6.7. Certeza geral das evidências (GRADE) .....	38
6.8. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis .....	38
6.9. Evidência complementar .....	41
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	43
7.1. Avaliação econômica .....	43
7.1.1. Estrutura do modelo e parâmetros .....	44
7.1.2. Custos .....	46
7.1.3. Análises de sensibilidade .....	47
7.1.4. Resultados da avaliação econômica .....	48
7.1.5. Resultados das análises de sensibilidade .....	49
7.1.6. Limitações da avaliação econômica .....	50
7.2. Impacto orçamentário .....	51
7.2.1. População .....	52
7.2.2. Custos .....	54

7.2.3.	Análise de sensibilidade .....	54
7.2.4.	Resultados da análise de impacto orçamentário .....	54
7.2.5.	Resultados das análises de sensibilidade .....	55
7.2.6.	Limitações da análise de impacto orçamentário.....	55
8.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	56
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	57
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	58
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	61
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	62
13.	DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIAÇÃO INICIAL .....	62
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	65
15.	REFERÊNCIAS .....	65
	APÊNDICE 1 – Estudos excluídos e motivos .....	71

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas e econômicas, apresentadas em 17 de fevereiro de 2025, pela Sociedade Brasileira de Mastologia, sobre os benefícios clínicos, custo-efetividade e impacto orçamentário do sequenciamento de nova geração para identificação de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing* – NGS) para detecção de variantes patogênicas nos genes BRCA1/2.

**Indicação:** Mulheres com diagnóstico de câncer de mama.

**Demandante:** Sociedade Brasileira de Mastologia.

**Introdução:** O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo. Mutações em BRCA1/2 são responsáveis por cerca de 5% a 10% dos casos e conferem risco cumulativo elevado. A testagem genética permite identificar essas variantes e orientar condutas específicas, como uso de inibidores de PARP (do inglês, Poly (ADP-ribose) polymerase), mastectomia profilática além de intensificação das estratégias de monitoramento. No Sistema Único de Saúde não há oferta de testes genéticos para esta condição.

**Pergunta:** Qual a acurácia do sequenciamento de nova geração (NGS) para detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama, em comparação com o teste padrão de referência?

**Evidências clínicas:** Após análise crítica pelo NATS, foram incluídos 16 estudos de comparando NGS ao sequenciamento de Sanger e/ou MLPA. A meta-análise conduzida com oito estudos demonstrou sensibilidade combinada de 1,00 (IC 95%: 0,99 a 1,00) e especificidade de 1,00 (IC de 95%: 0,99 a 1,00). O valor preditivo positivo (VPP) variou entre 0,37 e 1,00, com maiores taxas de falsos positivos em dois estudos. O valor preditivo negativo (VPN) variou de 0,99 a 1,00, com maioria dos estudos apresentando nenhum falso negativo. A certeza da evidência foi classificada como **moderada** para sensibilidade e especificidade, rebaixada por risco de viés.

**Avaliação econômica:** O modelo econômico incluiu uma análise de custo-utilidade (ACU), considerando um horizonte temporal de 10 anos, com o objetivo de avaliar o uso do painel de NGS para a detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama não metastático no âmbito do SUS. Resultou em um ganho de 0,044 AVAQ e uma razão de custo-utilidade incremental (RCU) / anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) de R\$ 75.961,11. A partir da perspectiva do SUS, o teste genético não seria considerado custo-efetivo, considerando o limiar de R\$40.000,00.

**Análise de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário da incorporação do teste genético para identificação de mutações nos genes BRCA1/2, associado ao aconselhamento genético, em mulheres diagnosticadas com câncer de mama não metastático, sob a perspectiva do SUS e considerando um horizonte temporal de cinco anos foi estimado em R\$ 40.145.382.

**Experiências internacionais:** O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Haute Autorité de Santé* (HAS) possuem políticas bem definidas para a testagem genética em pacientes com histórico pessoal e/ou familiar de câncer de mama. São previstas entre as estratégias o aconselhamento pré-teste, avaliação do risco, testagem genética para os genes BRCA1/2 e TP53, aconselhamento pós-teste, mastectomia profilática e uso de medicamentos para redução do risco de câncer de mama ou recidiva.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados ICTRP, Clinical Trials e Cortellis entre os dias 15/10/2025 e 20/10/2025 para o diagnóstico de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, foi detectada a tecnologia kit Ultra Rapid BRCA1/2® (4bases) utilizada em conjunto com o dispositivo MinION® ou GridION® (ONT) no horizonte tecnológico, sem registro na ANVISA e no FDA.

**Considerações finais:** A testagem genética por NGS para detecção de mutações em BRCA1/2 apresenta elevada acurácia, com sensibilidade e especificidade próximas de 100%. A tecnologia pode trazer impacto clínico significativo ao permitir terapias-alvo e estratégias de prevenção. Sua incorporação no SUS deve considerar critérios de elegibilidade, infraestrutura laboratorial e garantia

de acesso ao aconselhamento genético, mastectomia profilática e uso de medicamentos para redução do risco de câncer de mama ou recidiva.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 42/2025 foi aberta durante o período de 06/05/2025 a 15/05/2025 e recebeu 18 inscrições. As representantes titular e suplente foram definidas a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. As representantes participaram do primeiro encontro preparatório, mas não deram seguimento às etapas seguintes, inviabilizando a participação na reunião da Conitec. Não houve tempo hábil para que a Secretaria-Executiva da Conitec realizasse busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento de uma representante para participar da ação. Assim, não houve participação.

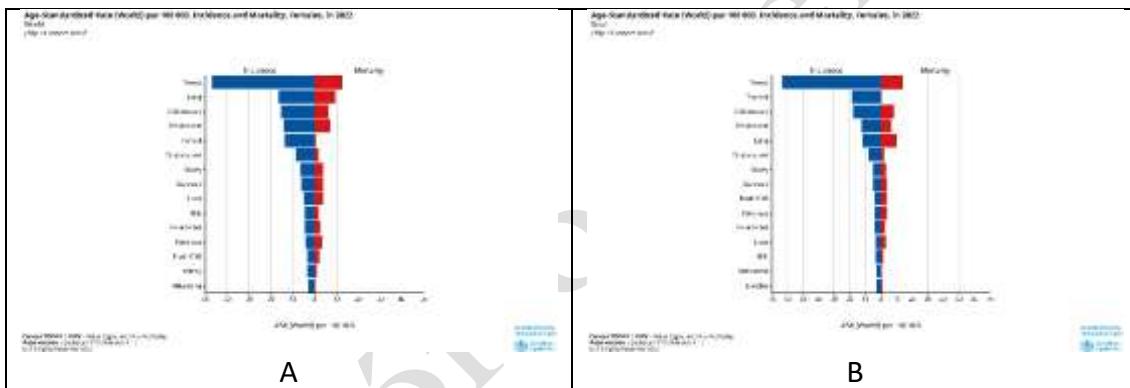
**Discussão inicial:** A discussão da Conitec destacou limitações importantes relacionadas à pergunta de pesquisa, à avaliação econômica e à viabilidade de implementação. Debateram-se as desigualdades de acesso ao diagnóstico e tratamento do câncer, a necessidade de cautela na ampliação de critérios de elegibilidade e a complexidade de incorporar a testagem de forma isolada, sem uma linha de cuidado estruturada. Foram apontadas restrições metodológicas, inadequação de comparadores, limitações na análise restrita aos genes BRCA1/2 e lacunas na consideração de estratégias preventivas e da testagem de familiares. Concluiu-se que a testagem genética deve ser inserida em um programa nacional e em uma linha de cuidado integral, com planejamento, capacidade assistencial, aconselhamento genético e garantia de desdobramentos clínicos, sendo insuficiente sua avaliação isolada para subsidiar a tomada de decisão.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Plenário, presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 12 de dezembro de 2025, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples a recomendação desfavorável à incorporação do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1080/2025. Para essa decisão, considerou-se que as limitações metodológicas da pergunta de pesquisa e das análises econômicas, bem como a necessidade de maior amadurecimento e organização da linha de cuidado no SUS, se sobrepõe, nesse momento, à necessidade de testes genéticos no SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres de todo o mundo, com aproximadamente 2,3 milhões de casos diagnosticados em 2022<sup>1</sup> sendo, desta forma, responsável por uma parcela significativa de mortalidade feminina por câncer, especialmente em países desenvolvidos, onde as taxas de incidência são mais elevadas<sup>2</sup>. A incidência varia conforme fatores geográficos, socioeconômicos e culturais, com aumento observado em regiões em desenvolvimento devido à transição de estilo de vida e envelhecimento populacional<sup>3</sup>. No mundo, estima-se cerca de 46,8 casos/100.000 mulheres, com cerca de 12,7 óbitos/100.000 mulheres<sup>3</sup>. No Brasil, o câncer de mama também é o mais comum entre as mulheres e com as mais elevadas taxas de mortalidade entre todos os tipos de câncer. A incidência estimada é de 63,1 casos/100.000 mulheres, com mortalidade de 13,9 óbitos/100.000 (Figura 1)<sup>3</sup>.



Em relação ao estilo de vida, a obesidade e o ganho de peso na vida adulta, especialmente após a menopausa, estão associados a maior risco, provavelmente devido ao aumento da produção periférica de estrogênio pelo tecido adiposo. Além disso, o consumo de álcool, tabagismo e sedentarismo também constituem fatores de risco modificáveis bem estabelecidos<sup>5</sup>.

A epidemiologia do câncer de mama reflete uma doença multifatorial, com fatores de risco bem estabelecidos, mas com variação de importância conforme o contexto populacional e individual<sup>5</sup>. Entretanto, os fatores genéticos desempenham importante papel na incidência do câncer de mama, em que a história familiar de câncer de mama, ovário, tuba uterina, peritônio, próstata ou pâncreas, especialmente em parentes de primeiro grau, e presença de mutações genéticas patogênicas (BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2 e ATM) aumentam substancialmente o risco<sup>4</sup>.

## 4.2. Testagem genética

As alterações genéticas exercem papel fundamental no risco de câncer de mama em mulheres, principalmente por meio das variantes germinativas. As mutações patogênicas nos genes BRCA1/2 são as mais conhecidas e conferem risco cumulativo ao longo da vida. Essas mutações são responsáveis por até 10% de todos os casos de câncer de mama, com prevalências mais altas em grupos específicos, como mulheres com diagnóstico em idade jovem, história familiar ou ascendência judaica Ashkenazi<sup>6,7</sup>.

Além do BRCA1 e do BRCA2, outros genes de alta penetrância, como TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) e CDH1 (câncer lobular hereditário), também aumentam substancialmente o risco, embora sejam mais raros<sup>8-10</sup>. Genes de penetrância moderada, como PALB2, ATM, CHEK2, BARD1, RAD51C e RAD51D, conferem riscos intermediários, com riscos relativos de duas a quatro vezes maiores que a população geral. O risco absoluto para portadoras dessas variantes pode variar de 18% a 32% até os 80 anos, dependendo do gene e de fatores adicionais<sup>7-9</sup>. O risco conferido por variantes genéticas é modificado por outros fatores, como história familiar, perfil de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), fatores ambientais e estilo de vida. Estudos mostram que o risco absoluto em mulheres com mutações é maior na presença de forte história familiar de câncer de mama, e que fatores genéticos e ambientais tendem a se combinar de forma multiplicativa. Além disso, a frequência e o impacto dessas alterações genéticas podem variar entre diferentes grupos étnicos<sup>9</sup>.

Os testes para detecção de mutações em BRCA1/BRCA2 acompanharam a evolução das tecnologias de sequenciamento. O sequenciamento de Sanger, introduzido comercialmente em 1996, foi por muitos anos o método-padrão, embora limitado por elevados custos e tempo

prolongado de análise. O MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) foi desenvolvido para identificar grandes deleções/duplicações não detectadas pelo Sanger<sup>11</sup>. A partir da década de 2010, o sequenciamento de nova geração (NGS) revolucionou o cenário ao possibilitar a análise simultânea de todos os éxons de BRCA1/2 — ou de múltiplos genes em painéis multigênicos — com maior velocidade e menor custo. Estudos demonstram concordância de 100% entre NGS e Sanger, com redução de 75% no tempo de resposta<sup>12</sup>. Atualmente, os laboratórios oferecem quatro modalidades principais: (i) testes dirigidos para mutações familiares conhecidas; (ii) painéis de mutações fundadoras população-específicas; (iii) sequenciamento completo de BRCA1/2 por NGS, frequentemente combinado à análise de variação do número de cópias (CNV); e (iv) painéis multigênicos abrangendo genes de alta e moderada penetrância (ATM, PALB2, TP53, CHEK2, entre outros). No contexto brasileiro, o sequenciamento completo de BRCA1/2 por NGS é disponibilizado gratuitamente pelo INCA para pacientes elegíveis do Sistema Único de Saúde, enquanto no setor privado apresenta custo médio de R\$ 4.000–5.000. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) determina cobertura obrigatória de painéis multigênicos (até 16 genes) para beneficiárias que atendam critérios clínicos de risco estabelecidos<sup>13,14</sup>.

As mutações nos genes BRCA1/2 contribuem significativamente para o aumento do risco de câncer entre as mulheres, podendo chegar a um risco estimado de cerca 65% até os 70 anos<sup>14</sup>. Neste contexto, as principais sociedades internacionais apresentam recomendações convergentes, sobre a testagem genética em mulheres com histórico pessoal ou familiar de câncer de mama.

De acordo com a publicação conjunta da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)<sup>10</sup> e da *Society of Surgical Oncology* (SSO)<sup>15</sup>, a testagem para BRCA1/2 deve ser oferecida a todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama até 65 anos, e de forma seletiva para aquelas acima de 65 anos, considerando histórico pessoal, familiar, ancestralidade ou elegibilidade para terapia com inibidores de PARP (do inglês, *Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors*). Pacientes com câncer de mama recorrente e candidatas a inibidores de PARP devem ser testadas independentemente do histórico familiar. Mulheres que desenvolvem um segundo tumor primário na mama ipsilateral ou contralateral também devem ser testadas. Para pacientes sem doença ativa, mas com diagnóstico prévio de câncer de mama, a testagem é recomendada se o diagnóstico ocorreu até 65 anos, ou de forma seletiva após essa idade, caso o resultado possa impactar o manejo pessoal ou familiar. Além de BRCA1/2, a testagem de outros genes de alta penetrância deve ser considerada conforme o histórico familiar, e genes de penetrância moderada podem ser incluídos se houver impacto potencial no manejo. O aconselhamento pré e pós-teste é fundamental, e variantes de significado incerto não devem influenciar o manejo clínico<sup>15</sup>.

O *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomenda que mulheres com histórico pessoal ou familiar de câncer de mama, ovário, tuba uterina ou peritônio, ou com ancestralidade associada a mutações BRCA1/2, sejam triadas com ferramentas de avaliação de risco familiar. Se o risco for elevado, deve-se encaminhar para aconselhamento genético e, se indicado, realizar o teste. O USPSTF não recomenda testagem rotineira para mulheres sem fatores de risco pessoal, familiar ou ancestralidade associada<sup>6</sup>.

Sociedades europeias, como a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), seguem recomendações semelhantes às do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), priorizando avaliação de risco baseada em histórico familiar e encaminhamento para aconselhamento genético quando apropriado<sup>16,17</sup>.

Estudos recentes destacam que critérios restritivos podem deixar de identificar uma proporção significativa de portadoras de variantes patogênicas, e há tendência crescente para ampliar o acesso à testagem, especialmente diante do impacto terapêutico dos inibidores de PARP e da possibilidade de estratégias de redução de risco em familiares<sup>18,19</sup>.

Identificamos diversos estudos que avaliam a presença de mutações genéticas entre mulheres com câncer de mama no Brasil. A prevalência de variantes patogênicas/possivelmente patogênicas (P/LP) em genes de alta e moderada penetrância (BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CHEK2, ATM) varia entre 7% e 20%, dependendo do perfil clínico e dos critérios de seleção utilizados para testagem<sup>20-24</sup>. Em coortes brasileiras não selecionadas, a prevalência de variantes germinativas patogênicas em BRCA1/2 varia de aproximadamente 2% (IC de 95%: 0,7% a 4,5%) em um estudo que avaliou apenas mutações fundadoras em 402 pacientes a aproximadamente 6% (IC de 95%: 5,5% a 6,5%) na maior coorte nacional sequenciada por exoma com painel multigênico completo (n=6.206)<sup>25,26</sup>. Quando se empregam metodologias de sequenciamento de nova geração que abarcam todo o gene, a maioria das séries nacionais converge para o intervalo 5% a 7%. Em amostras de alto risco clínico-familiar, essa frequência atinge 15%–20%, como observado em 418 probandas do Sul do Brasil (19,1%; IC de 95%: 15,6% a 23,0%) e em 257 pacientes atendidas no INCA (14,0%; IC de 95%: 10,1% a 18,7%)<sup>21,27</sup>.

O uso de painéis multigênicos aumentou significativamente a taxa de detecção de variantes germinativas clinicamente significantes, quase dobrando a identificação de variantes P/LP em relação à testagem restrita a BRCA1/2. Além de BRCA1/2, variantes em TP53, têm papel relevante, sendo detectada em 1 a 2% das pacientes com câncer de mama, com maior prevalência em regiões Sul e Sudeste. Essa mutação está associada a risco significativamente aumentado de câncer de mama em mulheres jovens<sup>28-30</sup>.

#### 4.3. Diagnóstico e tratamento

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama, publicadas em 2024<sup>31</sup>, inclui recomendações para pacientes de todas as faixas etárias, que apresentem diagnóstico de carcinoma invasivo de mama, comprovado por exame histológico. De acordo com a diretriz, o diagnóstico do câncer de mama é realizado por meio da avaliação clínica e biópsia para os casos suspeitos, identificados a partir dos achados anormais no exame físico, alterações na mamografia e/ou na ultrassonografia mamária.

Confirmado o diagnóstico de malignidade, as amostras são submetidas a estudo imuno histoquímico para avaliação dos biomarcadores, que incluem receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e índice de proliferação celular (Ki67/MIB1). Estes biomarcadores são considerados fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama.

O estadiamento da doença é realizado com o objetivo de classificar a extensão loco regional e à distância e está baseada na classificação TNM - T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância). No diagnóstico, a avaliação complementar inclui exames laboratoriais (hemograma, glicemia, ureia, creatinina, fosfatase alcalina, transaminases, eletrocardiograma e radiografia de tórax. A cintilografia óssea e a ultrassonografia abdominal estão recomendadas apenas para pacientes com fosfatase alcalina aumentadas, com dores ósseas ou a partir do estádio IIB, os quais também podem ser avaliados por meio de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. A ressonância magnética (RNM) não faz parte do rol de procedimentos realizados de rotina para o estadiamento e/ ou seguimento pós-tratamento, sendo recomendada em casos específicos para diagnóstico na síndrome de compressão medular e suspeita de metástase cerebral<sup>31</sup>.

Para o tratamento, o PCDT de Câncer de Mama, estabelece estratégias não medicamentosas (cirurgia do tumor e axila, reconstrução da mama e radioterapia) e medicamentosa (quimioterapia e hormonioterapia). Os esquemas de quimioterapia incluem o uso de doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil, epirrubicina, em diversos esquemas e indicados como terapia neoadjuvante. Além destes medicamentos, o trastuzumabe também pode compor o esquema terapêutico na terapia neoadjuvante. A terapia adjuvante inclui os mesmos medicamentos, utilizados em diversos esquemas terapêuticos. Para hormonioterapia, os esquemas terapêuticos incluem os inibidores de aromatase (IA) (neoadjuvante) e tamoxifeno (adjuvante), indicados de acordo com a fase reprodutiva da mulher e o risco de recidiva. As opções terapêuticas ainda incluem

abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento do câncer de mama avançado<sup>31</sup>.

Para as mulheres com câncer de mama triplo negativo, a quimioterapia neoadjuvante é baseada no uso de antraciclinas, considerando o alto risco de recidiva e a agressividade deste tipo de câncer. Os esquemas terapêuticos incluem doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil, docetaxel, capecitabina e carboplatina. Para estas pacientes, o tratamento adjuvante inclui os mesmos esquemas descritos anteriormente para mulheres com biomarcadores positivos e devem receber radioterapia após cirurgia. No câncer de mama avançado, triplo negativo, os esquemas incluem paclitaxel, docetaxel, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, epirubicina, capecitabina, gencitabina, carboplatina e cisplatina<sup>31</sup>.

A testagem genética e avaliação do risco baseado na avaliação genômica não está disponível no SUS, sendo realizada principalmente em centros privados ou por pesquisa, e na Saúde Suplementar<sup>13</sup>, o que limita o acesso da maioria da população<sup>31</sup>. Estudos sugerem que o uso de critérios clínicos e história familiar pode otimizar a seleção de pacientes para testagem em cenários de recursos limitados. Entretanto, a identificação de variantes patogênicas tem implicações clínicas importantes, como estratégias de rastreamento intensificado (ressonância magnética anual), uso de terapias direcionadas (inibidores de PARP para portadoras de BRCA1/2) e medidas de redução de risco, como mastectomia profilática<sup>9</sup>. Estas terapias também não estão disponíveis no SUS, para as mulheres com mutações genéticas patogênicas, que elevam o risco de câncer de mama e/ou de recidivas<sup>31</sup>.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sequenciamento genético de nova geração (do inglês, *Next-Generation Sequencing*) (NGS) utiliza múltiplos fragmentos de DNA do paciente provenientes do sangue periférico (variantes germinativas). Para todas as plataformas de NGS (instrumentos de sequenciamento e reagentes associados) as etapas de identificação das mutações genéticas incluem preparação da biblioteca do DNA do paciente, por meio da purificação, amplificação (PCR), fragmentação e isolamento dos fragmentos de DNA por fixação a superfícies sólidas ou pequenas esferas. Após esta etapa, as sequências desses pequenos fragmentos, e os resultados eletrônicos são comparadas com um genoma ou sequência de "referência" para identificar variantes ou mutações patogênicas em genes ou regiões-alvo. A técnica permite o sequenciamento completo dos genes BRCA1/2 e é considerada

mais rápida e com capacidade de gerar mais sequências de DNA do que o método tradicional, baseada na técnica de Sanger<sup>32</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Teste genético
<b>Princípio do teste</b>	Molecular
<b>Nome comercial*</b>	MiSeq™ NextSeq™ 550 / 1000 / 2000 NovaSeq™ 6000 Ion Torrent™ Genexus™
<b>Apresentação</b>	Kit de reagentes composto por reagentes de clusterização e sequenciamento, tampões e solução de limpeza, lâmina de fluxo de vidro de uso único e tampão de diluição da biblioteca.  Instrumento para sequenciamento das bibliotecas de DNA composto por softwares que devem ser utilizados com os reagentes validados.
<b>Fabricantes</b>	Illumina, Inc Life Technologies Corporation
<b>Registros na Anvisa</b>	Família MiSeq Dx – 80117581002 MiSeq™Dx Reagent Kit v3 – 80117581060  Instrumento NextSeq 550Dx – 80117580936 e 80839210003 NextSeq 550Dx High Output Reagent Kits v2.5 - 80117580928  Instrumento NovaSeq 6000Dx – 80839210001 Kit Reagente NovaSeq 6000Dx – 80839210002  Ion TorrentTM GenexusTM Dx Integrated Sequencer – 10358940124 Ion Torrent Dx FFPE Sample Preparation Kit – 10358940135
<b>Indicação</b>	Diagnóstico de variantes e mutações nos genes BRCA1/2
<b>Parâmetro mensurado</b>	Saliva, sangue periférico e amostras do tumor
<b>Padrão ouro</b>	Técnica de Sanger e/ou MLPA
<b>Limite de detecção</b>	Variável de acordo com o fabricante
<b>Descrição do resultado</b>	Laudo com o tipo de painel, plataforma, cobertura e limitações da técnica e variantes/mutações identificadas.
<b>Tempo para o resultado</b>	14 dias
<b>Equipamento</b>	Sequenciador genético

Fonte: Illumina, Inc – Manual do Fabricante, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – Produtos para Saúde, disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351406647202044/?nomeProduto=Instrumento%20NextSeq%20550Dx>

\*Para ficha técnica, o NATS que avaliou criticamente a demanda considerou os testes disponíveis no Brasil, com registro formal na Anvisa.

## 5.1. Preço proposto para incorporação

**Quadro 2.** Valores sugeridos pelo demandante para aquisição da tecnologia.

Teste	Apresentação	Valor sugerido pelo demandante	Valor praticado em compras públicas	Cotação do dólar do dia Inserir caso o produto se já de importação
Teste genético com NGS para identificação das mutações BRCA1/2	Sistema DNBSEQ-G400,	US\$90.00	-	R\$519,30 (cotação do dólar em 04/02/2025 - R\$ 5,77)

	da empresa MGI*			R\$485,09 (cotação 27/10/2025 – R\$ 5,39)
--	--------------------	--	--	--

\*Para precificação, o NATS que avaliou criticamente a demanda considerou o preço proposto pelo demandante, reconhecendo essa fragilidade da análise.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências apresentadas pela Sociedade Brasileira de Mastologia sobre a acurácia, benefício clínico, custo-utilidade e impacto orçamentário do Sequenciamento de Nova Geração para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres diagnosticadas com câncer de mama, para avaliação da incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

Tendo como base a pergunta de pesquisa e o acrônimo PIROS elaborados pelo demandante, entendemos que estariam adequados para os desfechos relacionados a acurácia do teste, tanto primários (sensibilidade e especificidade) quanto secundários (valor preditivo negativo e valor preditivo positivo), conforme **Quadro 3**. Quanto a estimativa do benefício clínico, os desfechos foram considerados inadequados e que não poderiam ser respondidos por esta pergunta de pesquisa, pois depende da presença ou ausência das mutações genéticas em BRCA1/2, bem como das estratégias pós-testagem, as quais envolvem aconselhamento genético e estimativa do risco, indicação personalizada do tratamento, mastectomia profilática e estratégias intensivas de rastreamento.

Entretanto, em relação ao comparador, a busca por evidências possui limitações, uma vez que o SUS não disponibiliza a testagem genética para esta população, seja por Sanger, MLPA ou quaisquer outros métodos moleculares. Desta forma, a pergunta de pesquisa, foi considerada parcialmente adequada para análise e foi reformulada para a síntese de evidências de estudos de acurácia diagnóstica.

**Pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante:** “O painel de NGS para detecção das mutações nos genes BRCA1/2 de mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresenta acurácia e impacto em benefícios clínicos relacionados à escolha do tratamento e prognóstico destas pacientes?”

**Pergunta de pesquisa reformulada:** “Qual a acurácia do sequenciamento de nova geração (NGS) para detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama, em comparação com o teste padrão de referência?”

**Quadro 3.** Pergunta PICO (população, intervenção, comparador, "outcomes" [desfecho]) e delineamento elaborada pelo grupo demandante em comparação ao NATS.

PICO	Demandante	NATS
P - População	Pacientes diagnosticadas com câncer de mama	Pacientes diagnosticadas com câncer de mama
I – Intervenção	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes BRCA1 e BRCA 2	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes BRCA1/2
C - Comparação	Outras técnicas moleculares para detecção de mutações em BRCA1/2 ou não realização de testagem para identificação de mutações em BRCA1/2	Outras técnicas moleculares para detecção de mutações em BRCA1/2 (sequenciamento de Sanger, <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i> – MLPA e outras)
O – Desfechos	Acurácia (Primários) Sensibilidade Especificidade  Acurácia (Secundários) Valor preditivo negativo Valor preditivo positivo  Benefício clínico (Secundários) Mudança de conduta clínica Sobrevida livre de progressão (SLP) Sobrevida global (SG) (benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica)	Primários Sensibilidade Especificidade Acurácia  Secundários Valor preditivo positivo Valor preditivo negativo Falso positivo Falso negativo
S – Delineamento (study design)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizadas e não randomizados, estudos observacionais com grupo comparador	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizadas e não randomizados, estudos observacionais com grupo comparador

Fonte: Dossiê apresentado pelo demandante (página 29).

Nos critérios de elegibilidade não houve restrição da população quanto ao estadiamento do câncer de mama, idade ou status de tratamento. Destaca-se que, na proposta, o demandante informa que a testagem genética seria para um grupo específico de mulheres: diagnóstico de câncer de mama em idade  $\leq$  35 anos ou diagnóstico de câncer de mama em idade  $\leq$  50 anos (entre 35 e 50 anos) com um segundo câncer primário de mama; ou diagnóstico de câncer de mama em idade  $\leq$  60 anos se câncer de mama triplo negativo (receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor HER-2 negativos). Estes critérios não foram aplicados durante a seleção dos estudos e não foram mantidos na análise crítica, pois as recomendações atuais estabelecem a triagem prévia, por meio de instrumentos ou critérios validados e baseados na história pessoal e familiar, como adequada para encaminhamento das pacientes aos exames genéticos<sup>6,7</sup>.

Foram incluídos todos os testes por NGS capazes de identificar mutações somáticas e/ou germinativas nos genes BRCA1/2, comparados com outras técnicas moleculares para identificar as mesmas mutações. O demandante justificou a não utilização de técnicas específicas com base na

ausência de um comparador disponível no SUS. Para os tipos de estudos, foram consideradas revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise de acurácia diagnóstica, estudos de acurácia diagnóstica, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos transversais, de coorte e caso-controle. Foram excluídas as revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos com modelos animais, estudos de fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador. Outros critérios de exclusão foram aplicados: estudos publicados em caracteres não romanos, resumos de congressos, publicações pré-print, análises post-hoc de dois ou mais estudos independentes e protocolos de estudos, sem resultados completos.

Os desfechos de acurácia foram definidos da seguinte forma:

**Sensibilidade (S):** capacidade de um teste ser positivo para a doença, nas pessoas que realmente são doentes ( $S = VP / (VP+FN)$ )

**Especificidade (E):** capacidade do teste ser negativo nos indivíduos que não apresentam a doença ( $E = VN / (FP + VN)$ )

**Verdadeiros positivos (VP):** casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência

**Verdadeiros negativos (VN):** não casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência

**Falsos positivos (FP):** casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice

**Falsos negativos (FN):** não casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice

**Valor preditivo positivo (VPP):** probabilidade da presença da doença quando o teste é positivo ( $VPP = VP / (VP+FP)$ ) **Valor preditivo negativo (VPN):** probabilidade de ausência da doença quando o teste é negativo ( $VPN = VN / (FN + VN)$ )

Para estimar o benefício clínico, o demandante elencou três desfechos (mudança de conduta clínica, sobrevida livre de progressão e sobrevida global), porém estes não foram incluídos na análise crítica, pois necessitariam de uma outra pergunta de pesquisa e contexto para avaliação. No dossiê, o demandante apresentou apenas um estudo que avaliou a mudança de conduta clínica em 12 pacientes com mutações em BRCA2<sup>33</sup>.

As buscas nas bases de dados foram realizadas em setembro de 2024 e incluíram o MEDLINE (via Ovid) e EMBASE, sem restrição de data ou idioma. Os termos de busca foram definidos de acordo com os termos MESH, EMTREE e palavras-chave. Não foram incluídos os termos sinônimos (dossiê do demandante, página 32, Quadros 4 e 5). As etapas da revisão sistemática foram realizadas

de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.

A avaliação do risco de viés dos estudos de acurácia foi realizada por meio da ferramenta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)<sup>34</sup> e do estudo sem grupo comparador, foi realizada pela escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>35</sup>. Observa-se que nos critérios de elegibilidade, o demandante elencou entre os critérios de exclusão os estudos sem grupo comparador. Os resultados dos estudos incluídos foram extraídos por meio de planilha eletrônica e incluíram as características dos estudos (ano de publicação, tipo de estudo, país), teste índice, teste de referência, características dos participantes e desfechos. A certeza da evidência, para os desfechos de acurácia diagnóstica, foi avaliada por meio do sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>36</sup>.

No processo de busca e seleção, foram recuperados 704 registros por meio das bases de dados MEDLINE (via Ovid) e EMBASE, com a remoção de 18 duplicatas e a inclusão de 19 estudos após aplicação dos critérios de elegibilidade. Embora não esteja descrito entre os métodos de identificação dos estudos, o demandante selecionou quatro estudos por meio da pesquisa em citações. Não está claro qual foi a plataforma para identificação destas citações.

## 6.2. Caracterização dos estudos incluídos pelo demandante

O demandante incluiu 18 estudos de acurácia diagnóstica<sup>12,37-53</sup>, para comparação do NGS com outras técnicas de genética biomolecular; e um estudo sem grupo comparador<sup>54</sup>, que avaliou o benefício clínico da testagem genética entre mulheres com câncer de mama. De acordo com a avaliação do NATS, o benefício clínico não poderia ser avaliado por meio da mesma pergunta de pesquisa e acrônimo, desta forma este estudo foi excluído da avaliação<sup>54</sup>. Outros dois estudos foram excluídos por ausência de confirmação quanto aos critérios de elegibilidade para a população<sup>39,46</sup> e um estudo foi excluído por comparar duas técnicas NGS<sup>52</sup>(

Quadro 4).

**Quadro 4.** Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação do NATS	
	Incluído	Excluído - Motivo
Badoer 2016	Sim	

Bunnel 2017	Não	A avaliação do benefício clínico deveria ser realizada com outra pergunta e outro acrônimo.
Castéra 2014	Sim	
Chan 2012	Não	Os pacientes foram recrutados em um ambulatório de oncologia e não é possível confirmar os critérios de elegibilidade para a população.
Dacheva 2015	Sim	
D'Argenio 2015	Sim	
Feliubadaló 2012	Sim	
Lee 2020	Sim	
Lincoln 2015	Sim	
Michils 2012	Sim	
Neveling 2017	Não	Os pacientes foram recrutados em ambulatório de acompanhamento genético e não é possível confirmar a elegibilidade.
Park 2017	Sim	
Ruiz 2014	Sim	
Schmidt 2017	Sim	
Shin 2017	Sim	
Strom 2015	Sim	
Tarabeux 2013	Sim	
Wiling 2023	Não	O estudo comparou duas técnicas NGS e, desta forma, o comparador foi considerado inelegível.
Zanella 2017	Sim	

Todos os estudos incluídos tiveram como teste índice o NGS comparado ao sequenciamento de Sanger, como teste de referência e incluíram os desfechos clínicos de interesse. Dois estudos também incluíram a técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) para identificação das mutações genéticas nos genes de interesse. Os estudos incluídos utilizaram diferentes plataformas de NGS (kit BRCA MASTR Dx da Multiplicom, NGS –Solid 4, NGS – Ion Torrent PGM, NGS – Kit BRCA MASTR-GS, NGS-BRCA, GeneReader NGS, NGS - Software AVA, NGS – SeqNext, SNP, Oncomine/S5 XL/Torrent variant caller, Oncomine/S5 XL/NextGENe, TruSeq/MiSeq/GATK, NGS- Academic PGM pipeline, NGS – NextGene pipeline (v2.3) e Noggo gis). Na caracterização dos estudos (Quadros 6 e 7 do dossiê, páginas 36 a 41) não há informações sobre os países em que os estudos foram desenvolvidos nem dos pacientes cujas amostras de DNA foram avaliadas. Os quadros 6 e 7 (dossiê do demandante) apresentam as mesmas informações.

Na caracterização dos estudos, é possível verificar a inclusão de amostras de tumores de pacientes com câncer de mama e de ovário, bem como amostras de sangue periférico e de lavagem bucal. A principal limitação com a utilização de diferentes tipos de fontes de DNA se refere a identificação de mutações herdadas (germinativas) e mutações específicas do tumor (somáticas). A análise de mutações germinativas (sangue ou saliva) tem a finalidade de identificar variantes hereditárias e possui implicações para a estimativa do risco hereditário do câncer e para o aconselhamento genético familiar. Já o NGS realizado em amostras do tumor detecta tanto mutações germinativas quanto somáticas e podem auxiliar na personalização do tratamento<sup>55</sup>. Abordagens atuais, recomendam o sequenciamento pareado das amostras do tumor e do sangue, para evitar a classificação incorreta quanto ao risco hereditário e a ausência de informações para a seleção das terapias.

Os resultados dos estudos incluídos foram combinados por meio de meta-análise para os desfechos sensibilidade (S) e especificidade (E). No texto, o demandante apresenta a medida sumária para os dois desfechos avaliados sendo sensibilidade de 0,999 (IC de 95%: 0,994 a 1,000) e especificidade de 1,000 (IC de 95%: 1,000 a 1,000). Estas informações não aparecem nos gráficos de floresta (página 42, do dossiê). Os gráficos apresentam uma análise de subgrupo, para tipos de câncer que não foram relatados, entretanto, um dos estudos<sup>49</sup> que compõem esta análise foi conduzido com amostras de DNA de pacientes com síndrome do câncer de mama e ovário familiar e, desta forma, poderia ter sido incluído na análise principal. O outro estudo<sup>56</sup> da análise de subgrupo incluiu pacientes recrutados em um ambulatório de acompanhamento genético e foi considerado inelegível.

### 6.3. Evidências obtidas pelo NATS

Com base na pergunta de pesquisa reformulada, foram conduzidas as estratégias de buscas para estudos publicados nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane Library e Epistemonikos, sem restrição de data ou idioma. As buscas foram realizadas em junho/2025 e foi estruturada utilizando-se os termos MeSH, EMTREE, sinônimos e palavras-chave, conectados por operadores booleanos AND e OR (Quadro 5).

**Quadro 5.** Estratégias de busca elaboradas pelo NATS.

Bases de dados	Estratégias	Registros
MEDLINE (via PubMed)	#1 Breast Neoplasm OR Neoplasm, Breast OR Neoplasms, Breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Tumor, Breast OR Tumors, Breast OR Breast Cancer OR Cancer, Breast OR Cancer	1.658

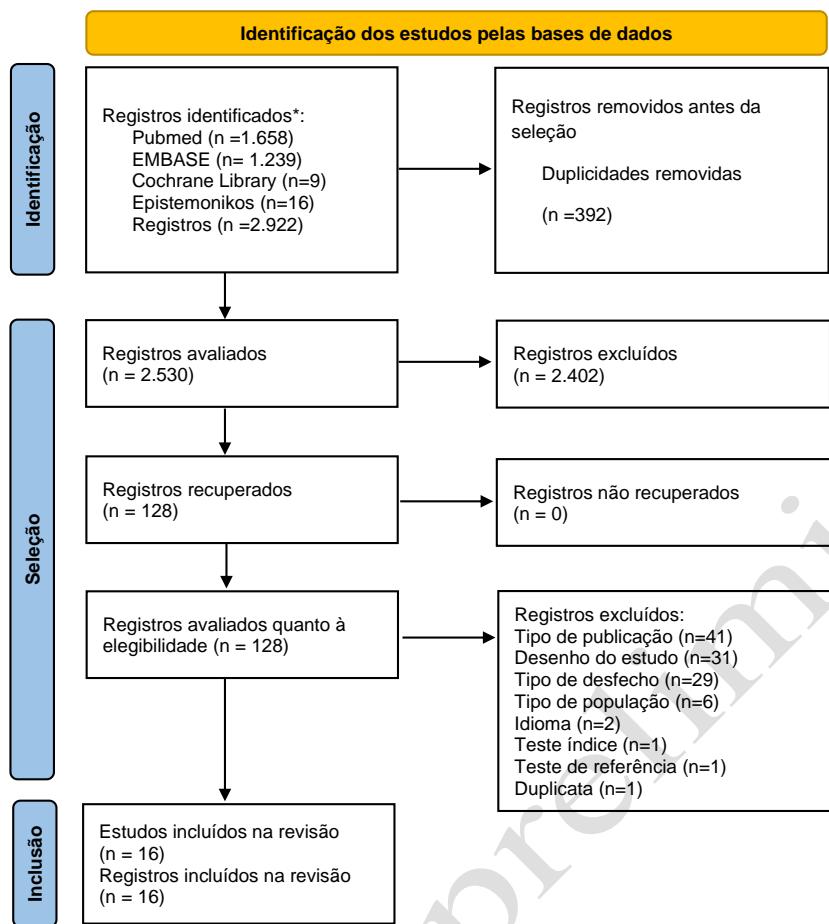
	of Breast OR Cancer of the Breast OR Malignant Neoplasm of Breast OR Breast Malignant Neoplasm OR Breast Malignant OR Neoplasms OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Malignant Tumor OR Breast Malignant Tumors OR Mammary Cancer OR Cancer, Mammary OR Cancers, Mammary OR Mammary Cancers OR Mammary Neoplasms, Human OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Neoplasm, Human Mammary OR Neoplasms, Human Mammary OR Mammary Neoplasm, Human OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas OR Carcinoma, Breast OR Carcinomas, Breast OR Mammary Carcinoma, Human OR Carcinoma, Human Mammary OR Carcinomas, Human Mammary OR Human Mammary Carcinomas OR Mammary Carcinomas, Human OR Human Mammary Carcinoma 4.340.984  # 2 Genetic Testing OR Testing, Genetic OR Genetic Screening OR Genetic Screenings OR Screening, Genetic OR Screenings, Genetic OR Testing, Genetic Predisposition OR Predisposition Testing, Genetic OR Predictive Genetic Testing OR Genetic Testing, Predictive OR Testing, Predictive Genetic OR Genetic Predisposition Testing OR Predictive Testing, Genetic OR Genetic Predictive Testing OR Testing, Genetic Predictive 209.252  #3 Mutation OR Mutations 1.347.304  # 4 Germ-Line Mutation OR Germ Line Mutation OR Germline Mutation OR Germline Mutations OR Mutation, Germline OR Mutations, Germline OR Mutation, Germ-Line OR Germ-Line Mutations OR Mutation, Germ Line OR Mutations, Germ-Line 36.400  # 5 #3 OR #4 1.347.304  #6 BRCA1 OR BRCA2 OR BRCA1 protein OR BRCA2 protein 27.534  #7 #5 OR #6 1.355.862  #8 High-Throughput Nucleotide Sequencing OR High Throughput Nucleotide Sequencing OR Nucleotide Sequencing, High-Throughput OR Sequencing, High-Throughput Nucleotide OR Next-Generation Sequencing OR Next Generation Sequencing OR Sequencing, Next-Generation OR High-Throughput DNA Sequencing OR DNA Sequencing, High-Throughput OR High Throughput DNA Sequencing OR Sequencing, High-Throughput DNA OR High-Throughput RNA Sequencing OR High Throughput RNA Sequencing OR RNA Sequencing, High-Throughput OR Sequencing, High-Throughput RNA OR Massively-Parallel Sequencing OR Massively Parallel Sequencing OR Sequencing, Massively-Parallel OR Deep Sequencing OR Sequencing, Deep OR Pyrosequencing OR Illumina Sequencing OR Sequencing, Illumina OR Ion Torrent Sequencing OR Sequencing, Ion Torrent OR Ion Proton Sequencing OR Sequencing, Ion Proton OR High-Throughput Sequencing OR High Throughput Sequencing OR Sequencing, High-Throughput 181.338  #9 #1 AND #6 AND #8 1.658	
Embase	#1. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' 793,185 #2. 'brca1 protein' 28,592 #3. 'brca2 protein' 22,475 #4. #2 OR #3 33,776 #5. 'high throughput sequencing' 190,540 #6. #4 AND #5 3,051 #7. #1 AND #6 1,239	1.239
Cochrane Library	"breast cancer" (t,ab,kw) AND "BRCA 1" (t,ab,kw) AND "BRCA 2" (t,ab,kw) - (Word variations have been searched)	9 trials
Epistemonikos	(title:((title:(Breast cancer) OR abstract:(Breast cancer)) AND (title:(BRCA 1) OR abstract:(BRCA 1)) OR (title:(BRCA 2) OR abstract:(BRCA 2)))) OR abstract:((title:(Breast cancer) OR abstract:(Breast cancer)) AND (title:(BRCA 1) OR abstract:(BRCA 1)) OR (title:(BRCA 2) OR abstract:(BRCA 2)))) AND (title:(high throughput sequencing) OR abstract:(high throughput sequencing))	16
	<b>Total</b>	<b>2.922</b>
Sem restrição de idioma e período		

Fonte: Elaboração própria

A seleção dos estudos seguiu os mesmos critérios de elegibilidade estabelecidos pelo demandante e de acordo com o acrônimo PIROS da pergunta reformulada. Adicionalmente, dois outros critérios foram considerados para a seleção dos estudos: estudos publicados em português, inglês e espanhol. As buscas nas bases de dados resultaram em 2.922 registros que foram importados para app web SR-Accelerator<sup>57</sup>, onde as duplicatas foram removidas de forma automatizada. Os 2.530 registros sem duplicatas foram transferidos para o *Rayyan*<sup>58</sup>, onde os registros foram triados inicialmente por títulos e resumos por um dos revisores e conferido por outro. A elegibilidade de 128 estudos foi confirmada por meio da leitura na íntegra e discussão entre dois dos pesquisadores. A amostra final foi composta por 16 estudos que avaliaram a acurácia do NGS comparada às técnicas de sequenciamento de Sanger e/ou MLPA.

#### 6.4. Caracterização dos estudos incluídos pelo NATS

O processo de seleção conseguiu identificar todos os estudos incluídos pelo demandante, inclusive os estudos que foram descritos como identificados fora das estratégias e busca. A amostra final dos estudos incluiu 15 estudos identificados previamente<sup>12,37,40-45,47-51,53,59</sup> e um estudo adicional<sup>60</sup> identificado a partir da busca realizada pelo NATS (Figura 1). Durante o processo de seleção, observamos quantidade elevada de estudos apresentados em resumos de congresso, cujas publicação completa dos resultados não foram localizadas. Muitos estudos triados também utilizaram as técnicas NGS para apenas confirmar alterações genéticas identificadas previamente pelo sequenciamento de Sanger e/ou MLPA e, estes estudos então foram excluídos. Outros estudos utilizaram a comparação das técnicas para identificar ou confirmar mutações patogênicas em regiões específicas dos genes BRCA1/2, e não foram incluídos na amostra final. Os estudos avaliados e os motivos de exclusão estão apresentados no APÊNDICE 1 – Estudos excluídos e motivos. Considerando que os resultados dos estudos incluídos pelo demandante não foram detalhados no dossiê, optamos pela extração completa dos 16 estudos incluídos nesta análise, por meio de planilha eletrônica detalhada. Para os estudos em que foram apresentados os valores de verdadeiro positivo (VP), verdadeiro negativo (VN), falso negativo (FN) e verdadeiro negativo (VN), os VPP e VPN foram calculados quando o estudo não apresentou estas informações.



**Figura 1.** Fluxograma da identificação e seleção dos estudos incluídos.

**Quadro 6.** Caracterização dos estudos incluídos (n=16).

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Objetivo	População (n)	Teste índice	Teste referência	Desfechos
Badoer 2016	Multicêntrico (Bélgica, França e Roma)	Acurácia diagnóstica	Avaliar a plataforma BRCA MASTR Dx - Multiplicom para detectar variantes do BRCA1/2 em amostras tumorais	Amostras provenientes de laboratórios (n=51)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Castéra 2014	França	Coorte prospectiva	Avaliar o desempenho do NGS para detectar mutações em BRCA1/2 em pacientes com suspeita de síndrome do câncer de mama e ovário hereditários	Pacientes que passaram por aconselhamento genético e que preencheram pelo menos um dos critérios: c de mama antes dos 36 anos, adenocarcinoma medular de mama antes dos 61 anos, câncer de mama triplo negativo antes dos 41 anos, câncer de mama masculino antes dos 71 anos, adenocarcinoma de ovário antes dos 61 anos, dois casos de câncer de mama em parentes de primeiro ou segundo grau, com pelo menos um câncer antes dos 51 anos e outro antes dos 71 anos, três casos de câncer de mama em parentes de segundo grau com pelo menos um câncer antes dos 61 anos, um câncer de mama antes dos 51 anos em parentes de primeiro grau com câncer de próstata ou de pâncreas antes dos 61 anos (n=59)	NGS	Sanger	Sensibilidade
Dacheva 2015	Bulgária	Validação de protocolo	Validar três protocolos para sequenciamento genético	Pacientes com alto risco para câncer de mama, de acordo com os critérios do BCLC e NCCN (n=58)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
D'Argenio 2015	Itália	Acurácia diagnóstica	Comparar a efetividade do NGS para detectar mutações no gene BRCA1/2 comparada com Sanger	Pacientes com câncer de mama, com pelo menos uma das condições: câncer de mama antes dos 35 anos, câncer de mama bilateral, câncer em múltiplos órgãos, câncer de mama diagnosticado em qualquer idade em um ou mais parentes de primeiro ou segundo grau, câncer de mama diagnosticado em estágio avançado (n=70) e pacientes com alterações mamárias benignas e histórico familiar de câncer de mama (n=18)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade VPP VPN

Legenda: BCLC - Breast Cancer Linkage Consortium, NCCN - National Comprehensive Cancer Network

## Continuação

Feliubadaló 2012	Espanha	Validação de protocolo	Estudo de validação de protocolo para sequenciamento genético	Não é possível identificar as características dos pacientes (n=28)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Lee 2020	Coreia	Validação de protocolo	Avaliar a performance GeneReader NGS System para BRCA1/2 em testes de sequenciamento	Pacientes com câncer de mama e de ovário (n=63)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade VPP VPN
Lincoln 2015	EUA	Acurácia diagnóstica	Comparar o sequenciamento tradicional com o painel por NGS	Pacientes de múltiplas fontes, com diversos tipos de câncer (n=1352), sendo 55,9% pacientes com câncer de mama (n=757)	NGS	Sanger/MLPA	Sensibilidade Especificidade
Michils 2012	Alemanha	Validação de protocolo	Implementar o NGS para sequenciamento massivo durante o diagnóstico	Pacientes encaminhadas para aconselhamento e testagem genética para câncer de mama (n=24)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Park 2017	Coreia	Acurácia diagnóstica	Avaliar o papel clínico do NGS para identificar mutações BRCA1/2 em comparação com Sanger	Pacientes diagnosticadas com câncer de mama invasivo, triadas para um estudo de câncer de mama hereditário (n=12)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Ruiz 2014	Espanha	Validação de protocolo	Apresentar os dados de sensibilidade e especificidade de um protocolo de NGS em comparação com Sanger	Pacientes com câncer de mama e de ovário procedentes de um programa de câncer hereditário e aconselhamento genético (n=101)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Schmidt 2017	Dinamarca	Validação de protocolo	Validar um método de identificação de alterações em BRCA1/2, baseado em NGS	Não é possível identificar as características dos pacientes (n=143)	NGS	MLPA	Sensibilidade Especificidade
Shin 2017	Coreia	Validação de protocolo	Validar a plataforma Ion Torrent S5 XL utilizando o ensaio de pesquisa BRCA Oncomine para testes diagnósticos de rotina de BRCA1/2	Pacientes que foram submetidos anteriormente à técnica de Sanger e à plataforma MiSeq para variantes genéticas BRCA1/2 (n=43)	NGS	Sanger/MLPA	Sensibilidade Especificidade Taxa de falso positivo Acurácia
Strom 2015	EUA	Validação de protocolo	Elaborar e validar um protocolo de NGS para detectar mutações em BRCA1/2	Amostras de DNA testadas previamente (n=27) e de sangue de indivíduos não testados previamente (n=67)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade
Tarabeux 2013	França	Validação de protocolo	Validar o protocolo de NGS por meio da plataforma Ion Torrent PGM	Pacientes com histórico pessoal ou familiar de câncer que passaram por aconselhamento e foram convidadas a realizar a testagem genética (n=77)	NGS	Sanger	Sensibilidade Taxa de falso positivo
Trujillano 2015	Alemanha	Acurácia diagnóstica	Avaliar a sensibilidade e especificidade do NGS em uma coorte de pacientes, com mutações previamente conhecidas e em pacientes sem diagnóstico prévio de mutações em BRCA1/2	Pacientes com história pessoal ou familiar de câncer de mama e ovário hereditários, que receberam indicação para aconselhamento e testagem genética para BRCA1/2 (n=210)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade

Continuação

Zanella 2017	Itália	Validação de protocolo	Avaliar o protocolo NGS na plataforma Ion Torrent PGM para diagnóstico de mutações germinativas de BRCA1/2 e avaliar a viabilidade na rotina clínica	Pacientes com indicação de testagem genética para BRCA1/2, que já haviam sido testadas anteriormente (n=33) e pacientes recém-diagnosticadas encaminhadas para testagem (n=29)	NGS	Sanger	Sensibilidade Especificidade VPP VPN
--------------	--------	------------------------	--	--	-----	--------	---

Legenda: VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, NGS – sequenciamento de nova geração.

Fonte: Elaboração própria.

**Quadro 7.** Características da tecnologia de sequenciamento de nova geração, tecido amostral, testagem prévia, número de alterações e taxa de mutação identificada nos testes dos estudos incluídos.

Autor ano	Tecnologia NGS	Tecido amostral	Amostras testadas previamente para BRCA1/2?	Número de pacientes com alterações em BRCA1/2	Taxa de mutação em BRCA1/2 (%)
Badoer 2016	BRCA MASTR Dx - Multiplicom Illumina MiSeq	Tumor de mama e ovário (n=51), sendo tumor de mama (n=38)	-	-	-
Castéra 2014	GAIIx -Illumina	Tumor de mama e ovário (n=59) Sangue periférico	Sim	-	10,8%
Dacheva 2015	Ion Torrent PGM	Sangue periférico (n=58)	Não	-	-
D'Argenio 2015	BRCA MASTR v2.1 Assay kit	Sangue periférico (n=70)	Não	-	-
Feliubadaló 2012	BRCA MASTRGS	Amostras de DNA pacientes com síndrome do câncer de mama e ovário hereditários (n=28)	Não	-	-
Lee 2020	GeneReader NGS	Sangue periférico (n=63)	Sim	25/63	39,7%
Lincoln 2015	MiSeq or HiSeq 2500 - Illumina	Sangue periférico e amostras de DNA (n=1.105)	Parcialmente	196/Não relatado	9,0%
Michils 2012	AVA e SeqNext	Amostras de DNA do sangue periférico (n=24)	-	-	-
Park 2017	Ion Torrent PGM	Amostras pareadas (sangue e tumor) (n=24)	Não	2/12	16,6%
Ruiz 2014	GS Amplicon Variant Analyzer version 2.7 (AVAv2.7) software	Sangue periférico, amostras de DNA com 62 variantes, sendo 14 consideradas patogênicas (n=23)	Sim	-	-
Schmidt 2017	SeqNext	Amostras de DNA do sangue periférico previamente validadas sendo negativas para BRCA 1/2 (n=120) e positivas para BRCA 1/2 (n=23)	Sim	-	-
Shin 2017	Ion Torrent S5 XL	Amostras de DNA, provenientes do sangue periférico, previamente avaliadas (n=43), sendo 12 com variantes patogênicas	Sim	-	-
Strom 2015	NGS- PGM/Torrent Suite-MiSQs/QSAP	Amostras de DNA com variantes em BRCA1 (n=21) e BRCA2 (n=6) e sangue periférico de pacientes não testados (n=67)	Sim	-	-
Tarabeux 2013	Ion Torrent PGM (acadêmico) NextGene	Sangue periférico (n=30)	Não	-	-
Trujillano 2015	Ion Torrent PGM	Sangue periférico (n=210)	Parcialmente	(Coorte validação) 115/115	100%
				(Coorte desconhecida) 49/95	51,6%
Zanella 2017	Ion Torrent PGM Ion AmpliSeq BRCA1 and BRCA2	Sangue periférico (n=62)	Sim	-	-

**Tabela 1.** Estimativas dos desfechos de acurácia dos estudos incluídos.

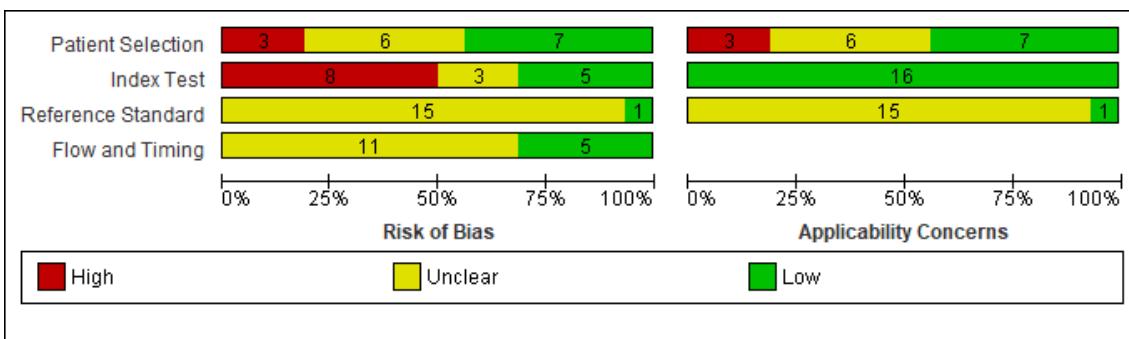
Autor ano	VP	FP	VN	FN	VPP (IC de 95%)	VPN (IC de 95%)	Sensibilidade (IC de 95%)	Especificidade (IC de 95%)	Acurácia (IC de 95%)
Badoer 2016	998	3	2000594	0	0,99	1,00	0,99 (0,99 a 1,00)	0,99 (0,99 a 1,00)	-
Castéra 2014	-	8	-	-	-	-	1,00	-	-
Dacheva 2015	146	7	-	0	0,95	-	1,00 (0,97 a 100)	0,97 (0,95 a 0,98)	-
D'Argenio 2015	-	-	-	-	1,00	1,00	1,00 (0,99 a 1,00)	1,00 (1,00 a 1,00)	-
Feliubadaló 2012	122	168	347619	1	0,42	1,00	0,99	0,99	-
Lee 2020 (BRCA1)	331	0	379865	0	1,00 (1,00 a 1,00)	1,00 (1,00)	1,00 (0,98 a 1,00)	1,00 (1,00)	-
Lee 2020 (BRCA2)	321	0	678625	1	1,00 (1,00 a 1,00)	1,00 (1,00)	0,99 (0,97 a 0,99)	1,00 (1,00)	-
Lincoln 2015	750	0	37	0	1,00	1,00	1,00 (0,99 a 1,00)	1,00 (0,99 a 1,00)	-
Michils 2012	63	104	1078	0	0,37	1,00	0,89 (AVA) 1,00 (SeqNext)	0,98 (AVA) 0,91 (SeqNext)	-
Park 2017	2	0	-	0	1,00	-	1,00	1,00	-
Ruiz 2014	-	71	-	-	-	-	1,00	0,97	-
Schmidt 2017	-	-	-	-	-	-	1,00	0,95	-
Shin 2017	695	0	920787	1	1,00	0,99	0,99	1,00	0,99 (0,99)
Strom 2015	-	-	-	-	-	-	1,00	1,00	-
Tarabeux 2013	-	0	-	-	-	-	1,00	1,00	-
Trujillano 2015 (BRCA1)	590	11	967803	0	0,98 (0,97 a 0,99)	1,00 (1,00 a 1,00)	-	0,99 (0,99 a 1,00)	-
Trujillano 2015(BRCA2)	721	116	1613878	0	0,86 (0,83 a 0,88)	1,00 (1,00 a 1,00)	-	0,99 (0,99 a 1,00)	-
Trujillano 2015 (BRCA1/2)	1311	127	2581692	0	0,91 (0,89 a 0,92)	1,00 (1,00 a 1,00)	1,00 (0,99 a 1,00)	-	-
Zanella 2017 (BRCA1)	293	1	197343	0	0,99	1,00	1,00	0,99	-
Zanella 2017 (BRCA2)	320	6	338155	0	0,98	1,00	1,00	0,99	-
Zanella 2017 (BRCA1/2)	613	7	535498	0	0,98	1,00	1,00	0,99	-

Legenda: VP = verdadeiro positivo, FP – falso positivo, VN – verdadeiro negativo, FN – falso negativo, VPP – valor preditivo positivo, VPN – valor preditivo negativo, IC – intervalo de confiança, AVA e SeqNext – nomes comerciais dos testes de sequenciamento de nova geração. Fonte: Elaboração própria.

## 6.5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos pelo NATS

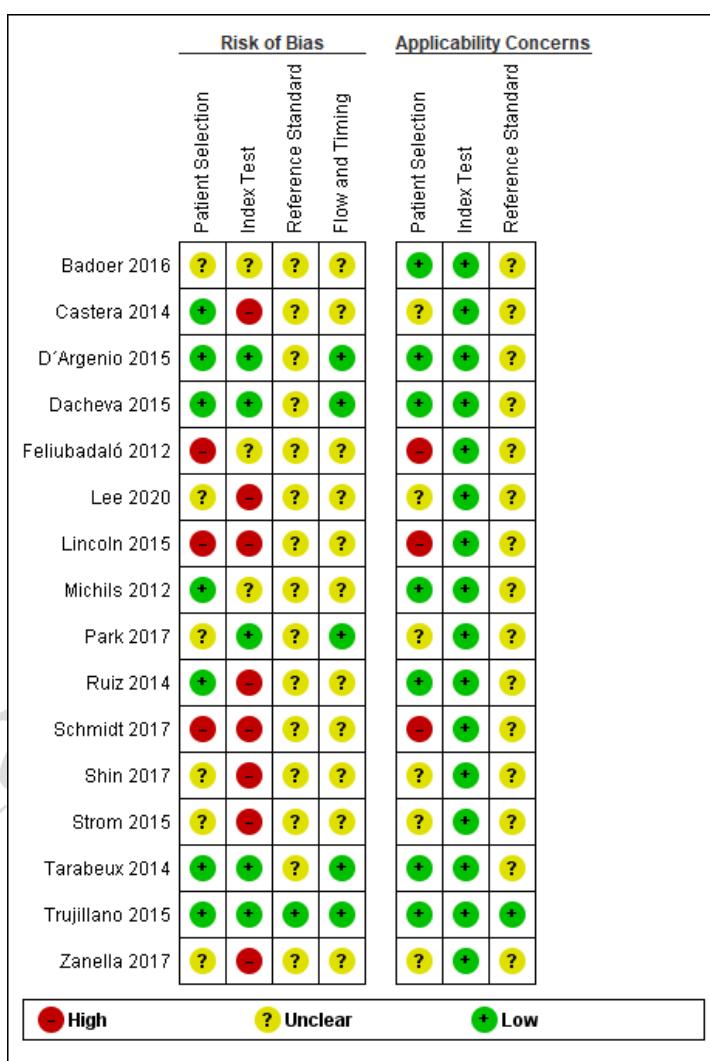
O demandante apresentou os resultados da avaliação do risco de viés, por meio da ferramenta QUADAS-2<sup>34</sup>, em formato de quadro resumo, em que a seleção dos pacientes foi classificada como “incerta” para a maioria dos estudos considerando que as amostras não foram selecionadas de forma aleatória ou consecutiva e a origem do material submetido à avaliação por NGS e sequenciamento de Sanger vieram de múltiplas fontes, não apenas provenientes do tecido tumoral do câncer de mama. Os estudos foram reavaliados por meio da mesma ferramenta e estão apresentados na Figura 2 e Figura 3. O estudo incluído para avaliação do benefício clínico da testagem genética foi avaliado pela ferramenta *Newcastle Ottawa Scale (NOS)*<sup>35</sup> classificado com risco de viés moderado, entretanto, este estudo não foi incluído pelo NATS durante a análise crítica e após a reformulação da pergunta de pesquisa.

A reavaliação do risco de viés de todos os estudos incluídos foi apresentada em formato de quadros do tipo “*Traffic Light Plot*”. Foram avaliados os domínios seleção do paciente, teste índice e referência padrão para o risco de viés e aplicabilidade, e o domínio fluxo e tempo, conforme estabelecido pela ferramenta. A maioria dos estudos, cerca de 60%, relatou de forma bastante superficial o processo de seleção dos pacientes, sendo que parte das amostras foi obtida em bancos de tecidos. Alguns estudos relataram adequadamente os critérios de seleção dos pacientes, utilizando ferramentas de avaliação do risco genético e inclusão consecutiva dos participantes e, desta forma, foram considerados de baixo risco de viés. Com relação ao teste índice, alguns estudos tinham os resultados prévios quanto a presença de mutações dos genes BRCA1/2, o que pode ter comprometido a interpretação dos resultados. Entretanto, para a aplicabilidade do teste índice, todos foram considerados de baixo risco, pois aos estudos tinham, em sua maioria o objetivo de validar os protocolos de condução do teste e apresentaram resultados adequados quanto a qualidade do teste conduzido, incluindo parâmetros como cobertura para regiões de interesse (indica a eficiência do sequenciamento para as regiões genéticas avaliadas), uniformidade da cobertura das bases (distribuição das leituras ao longo da sequência, indica que o quanto a leitura ficou bem distribuída) e leitura das regiões alvo (número de leituras da sequência para confirmação das alterações). Os demais domínios foram considerados, para alguns estudos como de risco de viés e aplicabilidade incertos, devido à ausência de informações claras de como o teste de referência foi conduzido e os intervalos entre a realização dos dois testes (Figura 2 e Figura 3).



**Figura 2.** Risco de viés e aplicabilidade para cada domínio avaliado e porcentagem através dos estudos incluídos, elaborada pelo NATS.

Fonte: Elaboração própria.



**Figura 3.** Resumo do risco de viés e aplicabilidade para cada domínio avaliado dos estudos incluídos, elaborada pelo NATS.

Fonte: Elaboração própria.

## 6.6. Evidência Clínica

### 6.6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

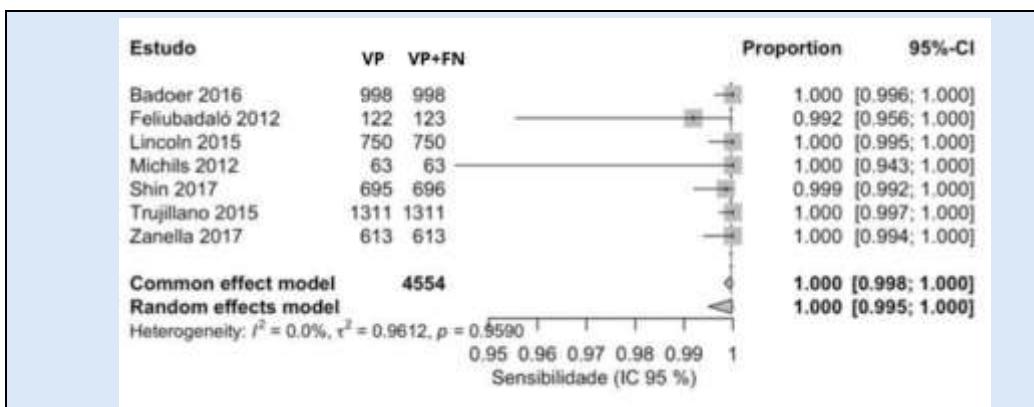
#### Sensibilidade e especificidade

A sensibilidade foi reportada por todos os estudos incluídos, com valores variando de 0,89 a 1,00, sendo que a maioria deles apresentou sensibilidade  $\geq 0,99$ , indicando excelente desempenho do teste para identificação dos indivíduos com mutações nos genes BRCA1/2<sup>12,37,40-45,47-51,53,59,60</sup>. A especificidade foi descrita em 15 estudos, sendo que a maioria relatou especificidade também próximas de 1,00<sup>12,37,40-45,47-51,53,60</sup>. Os estudos de Lee (2020)<sup>43</sup>, Trujillano (2015)<sup>60</sup> e Zanella (2017)<sup>53</sup> também apresentaram o relato destes desfechos separadamente para os genes BRCA1/2, com estimativas semelhantes e próximas de 1,00 (**Tabela 1**).

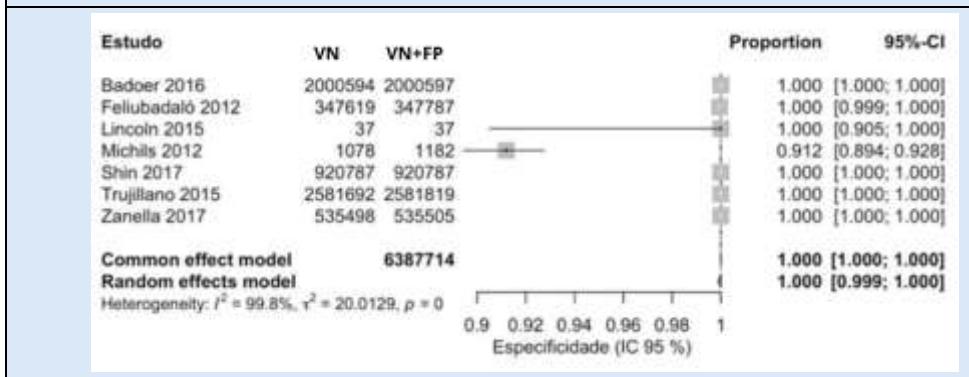
A meta-análise de acurácia diagnóstica, conduzida com modelo de efeitos aleatórios GLMM (escala logito;  $\tau^2$  estimado por ML), combinou 8 estudos<sup>37,42-45,49,53,60</sup> ( $n=4.554$  comparações para sensibilidade;  $n=6.387.715$  para especificidade), os quais possuem informações completas para os valores VP, FP, VN e FN. O NGS apresentou sensibilidade *pooled* de 1,00 (IC de 95%: 0,99 a 1,00) e especificidade *pooled* de 1,00 (IC de 95%: 0,99 a 1,00) na detecção de variantes patogênicas em BRCA1/2, em comparação com o sequenciamento de Sanger (Figura 4).

A heterogeneidade foi  $I^2=0\%$  para sensibilidade ( $\tau^2 = 0,010$ ) e  $I^2=99\%$  para especificidade ( $\tau^2 = 15,39$ ). A inspeção visual identificou um único estudo *outlier* — Michils 2012<sup>45</sup>, com especificidade de 91,2% — responsável por praticamente toda a variabilidade entre estudos. Na análise de sensibilidade com esse estudo removido, a heterogeneidade reduziu para  $I^2<10\%$  e a estimativa *pooled* de especificidade mudou marginalmente para 100% (IC de 95%: 99,98% a 100%), confirmado a robustez dos achados.

Na análise de subgrupos, por tipo de gene testado (BRCA1/2), as estimativas de sensibilidade e especificidade se mantiveram próximas de 1,00 (Figura 5).



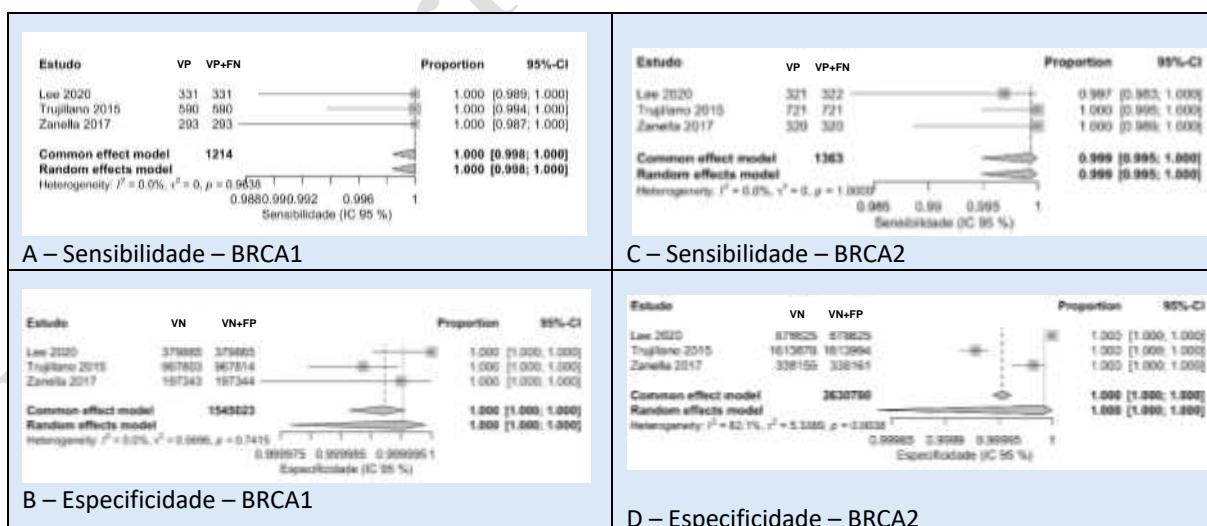
#### A – Sensibilidade



#### B – Especificidade

**Figura 4.** Sensibilidade (A) e especificidade (B) do sequenciamento de nova-geração, comparado ao sequenciamento de Sanger/MLPA, em mulheres com câncer de mama. Legenda: VP=verdadeiro positivo, FN=falso negativo, VN=verdadeiro negativo, FP=falso positivo.

Fonte: Elaboração própria.



**Figura 5.** Análise de subgrupos, para sensibilidade e especificidade dos testes de sequenciamento de nova geração para os genes BRCA1 (A e B) e BRCA2 (C e D), comparado ao sequenciamento de Sanger/MLPA, em mulheres com câncer de mama.

Legenda: VP=verdadeiro positivo, FN=falso negativo, VN=verdadeiro negativo, FP=falso positivo.

Fonte: Elaboração própria.

## Valor Preditivo Positivo (VPP)

O VPP foi informado em 10 estudos, com variação entre 0,37 e 1,00, sendo que a maioria dos estudos apresentou VPP iguais a 1,00<sup>12,37,40–45,49,53</sup>. Os menores VPPs foram observados nos estudos de Feliubadaló (2012)<sup>42</sup> (0,42) e Michils (2012)<sup>45</sup> (0,37), sugerindo presença significativa de falsos positivos, o que pode refletir diferenças metodológicas, tecnológicas ou de amostragem. O estudo de Feliubadaló (2012)<sup>42</sup> apresentou resultados próximos de 1,00 nos testes adicionais, quando somente as amostras com mutações foram avaliadas para confirmação. Michils (2012)<sup>45</sup>, justificou o baixo VPP com base nas limitações do software, disponível naquele momento, em diferenciar um erro de leitura de uma mutação verdadeira, erros em regiões de homopolímeros (sequências com várias repetições da mesma base, como AAAAA ou TTTT), as quais geram sinais ambíguos ou imprecisos.

## Valor Preditivo Negativo (VPN)

O VPN foi apresentado em nove estudos, com valores variando entre 0,99 e 1,00<sup>12,37,41–45,49,53</sup> e no geral, demonstraram boa confiabilidade no poder do teste em descartar a presença de mutações patogênicas nos genes BRCA1/2.

### 6.6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Falsos positivos e falsos negativos

Os resultados discordantes, falsos negativos (FN) e falsos positivos (FP), são essenciais para avaliar as limitações e riscos clínicos de um teste diagnóstico. A maioria dos estudos com dados disponíveis apresentou zero para FN, demonstrando elevada segurança clínica para exclusão diagnóstica<sup>12,37,40,44,45,53,60</sup>. No entanto, alguns estudos relataram FN > 0, como Lee (2020)<sup>43</sup>, Feliubadaló (2012)<sup>42</sup> e Shin (2017)<sup>49</sup>, o que reforça a necessidade de vigilância metodológica, principalmente em regiões genômicas desafiadoras ou variantes de difícil interpretação e podem comprometer o diagnóstico e a tomada de decisão oportunas.

Embora os testes tenham demonstrado alta especificidade, alguns estudos apresentaram número expressivo de FP, como Feliubadaló (2012)<sup>42</sup>, Michils (2012)<sup>45</sup> e Trujillano (2015)<sup>60</sup>, sugerindo limitações em relação à acurácia analítica ou à interpretação de variantes. Isso pode estar relacionado à tecnologia usada, à análise automatizada ou à presença de regiões homopoliméricas

propensas a erro. Em contraste, estudos como Lee (2020)<sup>43</sup>, Lincoln (2015)<sup>44</sup>, Shin (2017)<sup>49</sup> e Tarabeux (2013)<sup>51</sup> apresentaram desempenho quase perfeito, com nenhum FP, o que pode estar relacionado ao tipo de tecnologia para NGS utilizada. Valores FP podem levar a possíveis intervenções clínicas desnecessárias, como exames invasivos, cirurgias preventivas ou elevar a ansiedade da paciente.

## 6.7. Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza da evidência foi avaliada, pelo demandante, por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)<sup>36</sup> para os desfechos sensibilidade e especificidade, sendo rebaixada em dois níveis – por risco de viés e por evidência indireta (os estudos incluíram amostras de pacientes com câncer de ovário), sendo classificada como baixa, considerando a probabilidade pré-teste de 30% a 70%. O desfecho benefício clínico foi descrito, mas não foi incluído na avaliação do GRADE.

Na análise crítica, a certeza da evidência, considerou as estimativas da meta-análise<sup>37,42-45,49,53,60</sup> e a prevalência de 5 a 7%, no Brasil<sup>23</sup>, de mutações genéticas em BRCA1/2, pois os estudos incluídos não consideraram apenas amostras com alterações genéticas. A certeza da evidência foi classificada como moderada, sendo rebaixada em um nível devido ao risco de viés (Quadro 8). O NATS considerou que mesmo os estudos incluindo amostras de pacientes com câncer de ovário, não se trata de evidência indireta, pois as alterações genéticas avaliadas compõem uma síndrome familiar de câncer hereditário, em que as pacientes com câncer de mama também possuem alto risco para câncer de ovário e vice-versa. Além disso, os estudos incluíram em sua maioria pacientes com câncer de mama e excluímos os estudos em que não foi possível confirmar a elegibilidade da população avaliada, os quais haviam sido considerados na avaliação realizada pelo demandante.

## 6.8. Balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis

A análise dos resultados reforça que, embora os testes genéticos para detecção de variantes em BRCA1/2 apresentem adequados valores de sensibilidade e especificidade, ainda há variabilidade entre estudos. Falsos negativos são menos frequentes, mas críticos por implicarem falhas na detecção de mutações clinicamente relevantes. Já os falsos positivos, mais comuns em alguns estudos, podem levar a decisões clínicas equivocadas. Assim, a interpretação dos resultados



deve considerar o contexto clínico, histórico familiar e, sempre que possível, ser acompanhada por validação ortogonal (por sequenciamento de Sanger, por exemplo) ou revisão manual das variantes.

Relatório preliminar

**Quadro 8.** Avaliação da certeza da evidência elaborada pelo NATS.

Sensibilidade	1,00 (IC de 95%: 0,99 a 1,00)
Especificidade	1,00 (IC de 95%: 1,00 a 1,00)

Prevalências	5%	6%	7%
--------------	----	----	----

Desfecho	Nº de estudos (Nº de pacientes)	Desenho do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1.000 pacientes testados			Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 5%	Probabilidade pré-teste de 6%	Probabilidade pré-teste de 7%	
Verdadeiros positivos (pacientes com mutações nos genes BRCA1/2)	8 estudos 1.833 pacientes	Transversal (coorte, acurácia diagnóstica)	Sério <sup>a</sup>	não sério	não sério	não sério	nenhum	50 (50 a 50)	60 (59 a 60)	70 (69 a 70)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo mutações nos genes BRCA1/2)								0 (0 a 0)	0 (0 a 1)	0 (0 a 1)	
Verdadeiros negativos (pacientes sem mutações nos genes BRCA1/2)	8 estudos 1.833 pacientes	Transversal (coorte, acurácia diagnóstica)	Sério <sup>a</sup>	não sério	não sério	não sério	nenhum	950 (950 a 950)	940 (940 a 940)	930 (930 a 930)	⊕⊕⊕○ Moderada
Falsos positivos (pacientes incorretamente classificados como tendo mutações nos genes BRCA1/2)								0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	0 (0 a 0)	

Explicações:

<sup>a</sup> Risco de viés considerado alto ou incerto para a maioria dos estudos, no domínio seleção dos pacientes, utilizando QUADAS-2.

## 6.9. Evidência complementar

O demandante apresentou evidências adicionais a respeito do impacto da testagem para os genes BRCA1/2 na prática clínica, com relação a personalização do tratamento medicamentoso e cirúrgico, com destaque para a mastectomia profilática contralateral para pacientes com mutações (dossiê do demandante, páginas 47-48). Um dos estudos apresentados não demonstrou redução do risco para câncer de mama (RR 1,2; IC de 95% 0,4 a 3,7)<sup>61</sup>, embora nenhuma das pacientes submetidas a mastectomia tenha desenvolvido câncer de mama em 2,9 anos de acompanhamento. Estudos com tempo de acompanhamento maior (3 a 13,4 anos) referem 85% a 100% de redução do risco de câncer de mama para mulheres que fizeram mastectomia<sup>42,62-65</sup>. Além desses, o demandante apresentou estudos que avaliaram a taxa de recorrência loco regional, cujos resultados são controversos, alguns resultados demonstram redução do risco de recorrências<sup>66</sup> e outros não encontraram diferença nas taxas de recorrência e sobrevida global<sup>42</sup>.

Adicionalmente, durante a revisão dos estudos para avaliação da acurácia das técnicas NGS, encontramos estudos a respeito dos potenciais benefícios clínicos da testagem genética em mulheres com câncer de mama ou com histórico familiar de alto risco. Os resultados relatam que as mulheres com alterações genéticas são mais susceptíveis a fenótipos tumorais mais agressivos<sup>67</sup>, maior grau tumoral ao diagnóstico<sup>68</sup>, envolvimento linfonodal<sup>69</sup>, bem como maiores taxas de alterações genéticas em mulheres com câncer de mama triplo negativo<sup>67</sup>. Apresentam informações sobre alterações na conduta clínica<sup>33,70</sup>, com recomendações para rastreamento intensivo e mastectomia profilática. Com relação à recorrência loco regional, as mulheres submetidas a cirurgia conservadora apresentam incidência levemente maior, quando comparadas às mulheres que fizeram mastectomia (9,7% e 6,8%, respectivamente)<sup>68</sup>.

Com relação aos desfechos, o tipo de cirurgia (conservadora versus mastectomia) não demonstrou benefícios em termos de sobrevida livre de doença considerando 10 anos de seguimento<sup>68</sup>. Com relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global, os estudos apontam para maior sobrevida entre as mulheres sem alterações genéticas, bem como menores chances de recidiva e óbito<sup>67,69-71</sup> (Quadro 9).

**Quadro 9.** Estudos avaliados pelo NATS para evidência complementar.

Autor ano	Objetivos	População	Principais resultados
Bunnel 2017	Avaliar como os resultados do NGS impactaram nas decisões clínicas	Incluiu 136 pacientes submetidos a aconselhamento e testagem genética devido a história pessoal e/ou familiar de câncer de mama e/ou ovário, sendo 122 pacientes	Alteração na conduta clínica: 8 pacientes com mutações em BRCA1/2 e todas receberam recomendações para rastreamento para câncer de mama ou indicação de mastectomia profilática.

		com câncer de mama e 15 com câncer de mama triplo negativo.	
Emiroglu 2023	Avaliar a eficácia da cirurgia de mama conservadora em pacientes com câncer de mama com mutações em BRCA1/2 quanto a taxa de recorrência loco regional	Foram incluídas 70 pacientes submetidas a cirurgia conservadora ou mastectomia (2006 a 2017) e que tinham mutações em BRCA1/2	Grau tumoral: mulheres com mutações em BRCA2 apresentaram tumores de grau mais elevado, quando comparadas às mulheres com mutações em BRCA1 (84,8% vs. 44,8%; p = 0,001) e de subtipo não luminal (67,4% vs. 13,8%; p = 0,001). Recorrência loco regional: a taxa de recorrência loco regional foi um pouco maior entre as pacientes submetidas à cirurgia conservadora quando comparada à mastectomia (9,7% e 6,8%, respectivamente). Sobrevida livre de progressão (SLP em 10 anos): sem diferença entre os grupos que foram submetidas à cirurgia.
Gremke 2024	Estudo retrospectivo, com o objetivo de avaliar a precisão do NGS na prática clínica, com relação às recomendações terapêuticas e desfechos.	Incluíram 84 pacientes com câncer de mama ou outros tumores ginecológicos que foram tratadas no centro de biologia molecular entre 2018 e 2023	Alteração na decisão clínica: 50 (63,3%) pacientes receberam recomendações personalizadas de tratamento com base nos resultados do NGS. Sobrevida livre de progressão (SLP): mediana de SLP maior entre os pacientes tratados de forma personalizada (5,5 meses versus 3,5 meses, p=0,0014).
Hego 2025	Estudo retrospectivo para avaliar os desfechos de pacientes com e sem mutações em BRCA e com câncer de mama de início precoce (< 30 anos)	Foram incluídas 149 pacientes com idade igual ou inferior a 30 anos, diagnosticadas com câncer de mama invasivo (2005 a 2019) e submetidas a testagem genética para BRCA1/2. Tempo de seguimento 8,2 anos.	Sobrevida global (SG): HR 1,90 (IC de 95%: 0,69 a 5,23, p=0,22) – sem diferença Sobrevida livre de progressão (SLP): HR 1,39 (IC de 95%: 0,63 a 3,08, p=0,42) – sem diferença
Wang 2018	Estudo de coorte para avaliar os padrões de mutação em 20 genes associados ao câncer de mama e correlacionar com as características clínicas e de prognóstico.	Incluíram 480 pacientes de etnia chinesa com fatores de risco para câncer de mama hereditário, sendo que as mutações germinativas foram encontradas em 13,5% da amostra, sendo a maioria em BRCA2.	•Estadiamento – câncer de mama com envolvimento linfonodal: 66,7% vs. 42,6%, p = 0,011, maior probabilidade entre as mulheres com mutações Sobrevida livre de doença (em 5 anos): 73,3% vs 91,1% - menor probabilidade entre as mulheres com mutações Recidiva ou óbito: HR 2,42 (IC de 95%: 1,29 a 4,53, p=0,013) – maior no grupo com alterações genéticas Câncer de mama bilateral: OR 3,27 (IC de 95%: 1,64 a 6,51, p=0,0008) – maior no grupo com alterações genéticas
Zhong 2016	Avaliar a distribuição das mutações em BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama, e relações com o fenótipo do tumor e prognóstico da doença.	Foram incluídas 507 pacientes com câncer de mama, não selecionadas por histórico familiar ou idade ao diagnóstico (2008 a 2014). Taxa de mutações patogênicas > 9,9% sendo a maioria em BRCA2.	Câncer de mama triplo negativo: 21,4% das pacientes com alterações em BRCA1/2 Recidiva: HR 3,70 (IC de 95%: 1,08 a 12,76, p=0,04) – maior no grupo com alterações genéticas Fenótipo mais agressivos entre as mulheres com alterações genéticas Sobrevida livre de doença: [Estadio 0-II] HR 4,52 (IC de 95%: 1,31 a 15,61, p=0,02); [Estadio NO] HR 5,4 (IC de 95%: 1,52 a 26,00, p=0,04) – menor no grupo com alterações genéticas Sobrevida global: sem diferença entre os grupos – estimativa não apresentada

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou um modelo econômico que incluiu uma análise de custo-utilidade (ACU), considerando o horizonte temporal de 10 anos, com o objetivo de avaliar o uso do painel de NGS para a detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama não metastático no âmbito do SUS.

Os dados utilizados no modelo foram extraídos da meta-análise apresentada na síntese de evidências submetida pelo demandante, a qual avaliou o uso de painéis de sequenciamento por NGS para detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama não metastático. A referida meta-análise demonstrou sensibilidade de 0,999 (IC de 95%: 0,994 a 1,000) e especificidade de 1,000 (IC de 95%: 1,000 a 1,000), conforme os estudos incluídos na seção de evidências clínicas. A avaliação do modelo econômico foi conduzida pelo NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde<sup>72</sup>. No **Quadro 10** estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

**Quadro 10.** Características da avaliação econômica apresentada pelo demandante.

Parâmetros	Descrição	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Análise de custo-utilidade (ACU)	Adequado
<b>População-alvo</b>	Mulheres diagnosticadas com câncer de mama não metastático	Adequado
<b>Perspectiva</b>	SUS	Adequado
<b>Comparadores</b>	NGS para detecção das mutações nos genes BRCA1/2 comparado a não testagem	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	10 anos	Adequado
<b>Taxa de desconto</b>	5% ao ano para custos e efeitos	Adequado
<b>Desfechos de saúde</b>	Dados da literatura – probabilidade de ocorrência de segundo câncer de mama primário em pacientes com e sem mutação BRCA 1/2, e redução de risco após mastectomia profilática contralateral (MPC)	Adequado
<b>Medidas de acurácia</b>	Sensibilidade, especificidade	Adequado
<b>Medidas de efetividade</b>	Incidência de segundo câncer de mama primário	Adequado
<b>Utilidade</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado
<b>Estimativas de custos</b>	Custos diretos médicos associados à realização do teste genético e aconselhamento genético e demais procedimentos envolvidos no tratamento do câncer de mama primário e secundário	Adequado
<b>Taxa de conversão cambial</b>	1US\$ = R\$5,77 (cotação de 04/02/2025)	Adequado
<b>Modelo</b>	Modelo híbrido de árvore de decisão com modelo de Markov	Parcialmente adequado, pois não inclui todos os possíveis estados de saúde

		decorrentes do câncer de mama
<b>Análise de sensibilidade</b>	Determinística, probabilística	Adequado

Fonte: elaboração própria

### 7.1.1. Estrutura do modelo e parâmetros

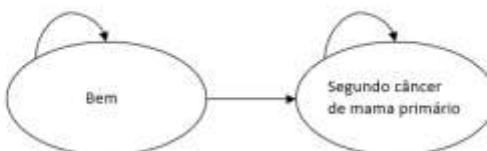
O demandante empregou o modelo de árvore de decisão, no qual mulheres com diagnóstico de câncer de mama não metastático são inseridas e direcionadas para duas possíveis estratégias: realização de aconselhamento genético associado ao exame para detecção de mutações nos genes BRCA1/2 ou ausência de aconselhamento e exame genético. No ramo correspondente à intervenção, as pacientes identificadas como portadoras de mutações patogênicas em BRCA1/2 recebem o tratamento padrão para o câncer de mama, incluindo cirurgia de mastectomia bilateral. Por outro lado, aquelas com resultado negativo seguem o tratamento convencional indicado para a neoplasia mamária. No comparador, as pacientes recebem as abordagens terapêuticas preconizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o manejo padrão da doença (Figura 6).

Em ambos os braços do modelo, ao longo do tempo, após a realização da mastectomia bilateral ou do tratamento padrão disponibilizado pelo SUS, as pacientes podem ou não desenvolver um segundo câncer primário na mama, sendo manejadas de acordo com as diretrizes terapêuticas vigentes no SUS. Para estimar a probabilidade de ocorrência desse segundo evento neoplásico ao longo do horizonte temporal, bem como os custos associados e a aplicação apropriada das taxas de desconto, o proponente acoplou um modelo de Markov, composto por dois estados de saúde, à estrutura da árvore de decisão. Nesse modelo, as pacientes inicialmente ingressam no estado “bem” (representando a condição após o tratamento inicial do câncer de mama), podendo permanecer nesse estado ou transitar para o estado denominado “segundo câncer de mama primário” (Figura 6).

#### Árvore de decisão



#### Modelo de Markov



**Figura 6.** Árvore de decisão e Modelo de Markov, elaborados pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante.

Para o horizonte temporal de análise, o proponente adotou os riscos cumulativos de desenvolvimento de câncer de mama contralateral e de um segundo câncer primário ao longo de 10 anos, conforme descrito no estudo conduzido por Allen et al. (2024)<sup>73</sup>. Foi aplicado um fator de 5% ao ano para ajustar os efeitos diferenciais do tempo sobre os custos e os desfechos em saúde. A estimativa da probabilidade de resultado positivo para mutações nos genes BRCA1/2 foi extraída do estudo realizado por Lourenço et al. (2022)<sup>74</sup>. Considerou-se que 100% das pacientes com resultado positivo para mutações patogênicas em BRCA1 ou BRCA2 seriam submetidas à cirurgia de mastectomia bilateral, por sua vez, as pacientes com resultado negativo para o teste genético, bem como aquelas que não foram testadas, seguiriam o tratamento padrão indicado para o câncer de mama. Após a realização da mastectomia profilática bilateral ou do tratamento convencional, todas as pacientes seriam submetidas a seguimento clínico. As probabilidades de ocorrência de um segundo tumor primário em pacientes com câncer de mama portadoras de mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 foram igualmente fundamentadas nos dados de Allen et al. (2024)<sup>73</sup>. Adicionalmente, foi incorporada a evidência do estudo de Van Sprundel et al. (2005)<sup>75</sup>, que reportou uma redução de 91% no risco de câncer contralateral em mulheres com mutações genéticas BRCA1/2, a fim de ajustar as probabilidades de desenvolvimento de um segundo câncer primário com base na realização ou não do teste genético e da subsequente indicação de mastectomia bilateral.

Foram aplicados pelo demandante valores de utilidade referentes à qualidade de vida de mulheres com diagnóstico de câncer de mama não metastático, os quais foram obtidos a partir do estudo desenvolvido por Sullivan et al. (2005)<sup>76</sup>. Adicionalmente, os dados de utilidade relacionados à qualidade de vida de pacientes que evoluíram para um segundo câncer primário foram extraídos do estudo conduzido por Cooper et al. (2003)<sup>77</sup>. Esses parâmetros foram incorporados ao modelo com o objetivo de estimar os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

As premissas adotadas no modelo pelo demandante, incluem a suposição de que a mastectomia bilateral em portadoras de mutações patogênicas ou provavelmente patogênicas nos genes BRCA1/2 não altera a sobrevida global nem a sobrevida específica por câncer de mama. Considerou-se, ainda, que essas pacientes são diagnosticadas em estágios da doença na mesma proporção observada atualmente entre as mulheres brasileiras não testadas no SUS. Assumiu-se, também, que as taxas de intercorrências e complicações cirúrgicas são equivalentes entre os grupos testado e não testado. Além disso, o custo do tratamento sistêmico foi considerado semelhante para ambos os grupos. Por fim, estabeleceu-se que as pacientes submetidas à mastectomia bilateral não recebem radioterapia adjuvante, em decorrência do tipo de procedimento realizado.

### 7.1.2. Custos

O modelo considerou exclusivamente os custos diretos associados ao tratamento. Foram estimadas as despesas médicas diretas relacionadas a cada uma das estratégias avaliadas — com ou sem a realização do exame genético para BRCA1/2. Os valores foram expressos em Reais (R\$) e atualizados para o ano de 2025, com base na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAP).

No cenário de pacientes com resultado positivo para mutações em BRCA, os custos contemplaram procedimentos oncológicos como: mastectomia radical com linfadenectomia axilar, mastectomia simples para fins terapêuticos e profiláticos contralaterais, linfadenectomia seletiva guiada (linfonodo sentinel), reconstrução mamária após mastectomia total, utilização de prótese mamária e consultas médicas especializadas.

Para pacientes com resultado negativo, bem como para aquelas que desenvolveram câncer primário ou secundário sem testagem genética, os custos incluíram intervenções cirúrgicas usuais, tais como: segmentectomia, quadrantectomia ou setorectomia mamária, mastectomia radical com linfadenectomia axilar, mastectomia simples terapêutica, linfadenectomias (radical axilar unilateral e seletiva guiada), reconstrução mamária após mastectomia total e prótese mamária, radioterapia

da mama, mamografia bilateral de rastreamento e consultas médicas em atendimentos especializados. As quantidades e percentuais de utilização foram estimadas com base na literatura<sup>61,78</sup> e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o Câncer de Mama<sup>31</sup>.

O acompanhamento das pacientes, tanto após mastectomia bilateral quanto após o tratamento padrão, foi considerado equivalente entre os grupos, com exceção da inclusão da mamografia anual de seguimento para os casos não submetidos à mastectomia. Custos decorrentes de exames adicionais após mamografias alteradas não foram incluídos. De modo similar, os custos relacionados ao tratamento do câncer de mama metastático foram excluídos, sob a justificativa de que a realização do teste genético não altera o risco de metástase nem o custo do tratamento correspondente, o qual seria idêntico entre os grupos comparados.

O custo do exame genético foi informado pela Unidade de Apoio ao Diagnóstico (UNADIG-RJ), vinculada à Fundação Oswaldo Cruz. De acordo com essa instituição, o valor do teste para BRCA1/2 pode variar conforme o número de amostras processadas e a profundidade de cobertura. Utilizando o sistema DNBSEQ-G400 da empresa MGI, com capacidade para analisar até 2.300 amostras por rodada com cobertura de 100x, o custo médio por exame foi estimado em US\$ 90,00 (equivalente a R\$ 519,30 na cotação de 04/02/2025) de acordo com o Quadro 11. O laudo é emitido em aproximadamente duas semanas.

**Quadro 11:** Custos do teste e aconselhamento genético.

Parâmetro	Quantidade	Custo unidade	% uso	Fator de correção	Custo total	Fonte
Aconselhamento genético	1	R\$ 100	100%	2,8	R\$ 280,00	Sigtap, 03.01.01.022-6
Teste	1	R\$ 519,30	100%	1	R\$ 519,30	Informado
<b>Total</b>					<b>R\$ 799,30</b>	

Fonte: Dossie do demandante.

### 7.1.3. Análises de sensibilidade

O demandante realizou uma análise de sensibilidade determinística com o objetivo de identificar os parâmetros com maior impacto sobre os resultados do modelo. Para isso, aplicou-se uma variação de  $\pm 20\%$  em relação aos valores adotados no cenário base. Adicionalmente, foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística, utilizando o método de Monte Carlo, com a execução de 1.000 simulações, a fim de avaliar a robustez dos resultados frente às incertezas associadas aos parâmetros do modelo.

Foram realizadas, também, análises de sensibilidade probabilística e determinística com o intuito de explorar as incertezas associadas à relação RCU, expressa como custo por AVAQ ganho.

Para a análise probabilística multidirecional, foram executadas 1.000 simulações, nas quais todos os parâmetros variaram simultaneamente, conforme distribuições probabilísticas predefinidas com base na literatura. Foram utilizadas distribuições beta para probabilidades de transição e valores de utilidade, e distribuições gama para os custos.

As mesmas variáveis incluídas na análise de sensibilidade probabilística foram aplicadas na análise determinística multidirecional, utilizando-se uma variação de  $\pm 10\%$  nos valores de entrada quando não estavam disponíveis intervalos de confiança ou desvios-padrão que permitissem calcular a amplitude das distribuições.

#### 7.1.4. Resultados da avaliação econômica

A análise conduzida pelo demandante indicou que, ao longo do horizonte temporal de 10 anos, a implementação do aconselhamento genético associado ao exame para detecção de mutações nos genes BRCA1/2, em mulheres com diagnóstico de câncer de mama não metastático, resultou em um ganho de 0,044 AVAQ. No entanto, esse incremento em utilidade foi acompanhado de um custo incremental de R\$ 3.314,83, o que resultou em uma RCU/AVAQ de R\$ 75.961,11 (**Tabela 2**). A partir da perspectiva do SUS, o teste genético não seria considerado custo-efetivo quando aplicado o limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00/AVAQ — valor proposto pelo Ministério da Saúde<sup>79</sup> com base no fator de correção de 2,8. Entretanto, sob o limiar alternativo de R\$ 120.000,00 por AVAQ, a estratégia apresenta-se como custo-efetiva.

O demandante estimou, adicionalmente, a RCU/AVAQ ganho sem a aplicação do fator de correção sobre os custos. Nesse cenário, os resultados indicam que a realização do exame genético para identificação de mutações nos genes BRCA1/2, em mulheres com câncer de mama em estágio não metastático, seria considerada custo-efetiva, tomando-se como referência o limiar de R\$ 40.000,00/AVAQ ganho. A RCU estimada nesse contexto foi de R\$ 35.741,85 por AVAQ ganho (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Custos, desfechos e razão custo-utilidade incremental (RCU), comparando a realização do aconselhamento genético associado a testagem genética dos genes BRCA1/2 e a não realização do aconselhamento e teste genético, com e sem o ajuste dos custos pelo fator de correção 2,8.

Estratégias	Custos totais	Custos incrementais	AVAQ	AVAQ incrementais	RCU/AVAQ
<b>Com fator de correção 2,8</b>					
Com teste BRCA	R\$33.252,18	R\$3.314,83	7,044	0,044	R\$75.961,11

Sem teste BRCA	R\$29.937,35	-	7,001	-	-
<b>Sem fator de correção</b>					
Com teste BRCA	R\$12.160,88	R\$1.559,72	7,044	0,044	R\$35.741,85
Sem teste BRCA	R\$10.601,15	-	7,001	-	-

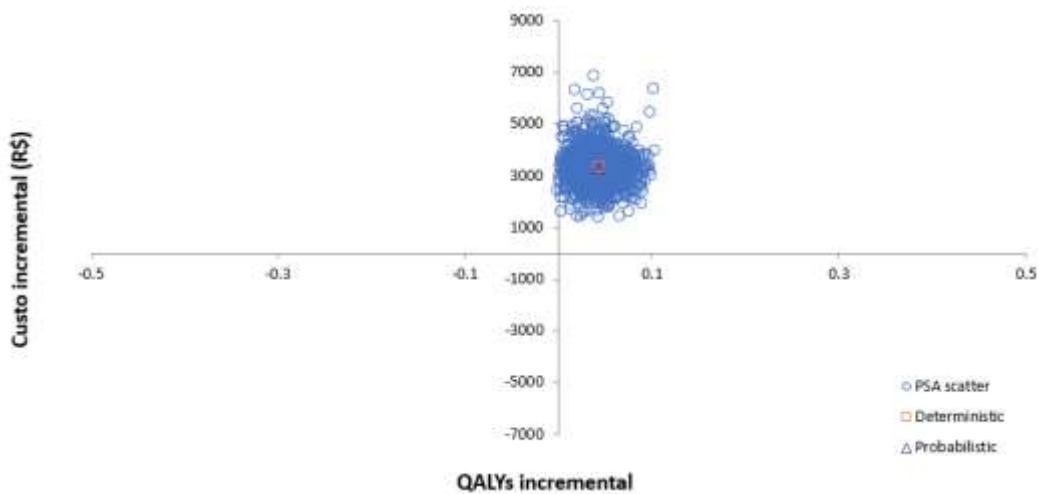
### 7.1.5.Resultados das análises de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade determinística foram apresentados na planilha submetida pelo demandante, conforme a Figura 7.



**Figura 7:** Análise de sensibilidade determinística comparando o aconselhamento genético associado a testagem dos genes BRCA1/2 versus a não realização do aconselhamento e testagem genética.  
Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística foram apresentados pelo demandante, considerando os resultados sem o uso do fator de correção de 2,8 e considerando o limiar de R\$120.000,00. Considerando este modelo, 74,3% das simulações se mostraram custo-efetivas (Figura 8).



**Figura 8.** Análise de sensibilidade probabilística comparando o aconselhamento genético associado a testagem dos genes BRCA1/2 versus a não realização do aconselhamento e testagem genética.  
Fonte: Dossiê do demandante

### 7.1.6. Limitações da avaliação econômica

As limitações da avaliação econômica iniciam-se na estrutura do modelo que foram referidas pelo próprio demandante, onde se destaca a exclusão de estados de saúde relacionados a outras possíveis consequências clínicas, como metástases, óbito ou surgimento de neoplasias em sítios distintos da mama. O demandante, também, presumiu que todas as pacientes com resultado positivo para mutações em BRCA1/2 seriam submetidas à mastectomia bilateral, embora, na prática, a decisão terapêutica deva ser compartilhada entre a equipe médica e a paciente, respeitando suas preferências. Ademais, não foram estimados os custos associados a outros tratamentos, sob a premissa de que a presença ou ausência de mutações nos genes BRCA não interfere na escolha da terapêutica medicamentosa, especialmente considerando a indisponibilidade, no SUS, de terapias-alvo específicas para essas mutações.

Outro ponto relevante é a adoção de premissas conservadoras, como a equiparação dos custos de tratamento sistêmico entre os grupos com e sem mutações genéticas, mesmo diante de evidências que apontam para uma redução significativa no risco de câncer contralateral em pacientes submetidas à mastectomia bilateral. Tal abordagem pode ter levado à subestimação dos possíveis benefícios econômicos da estratégia. Por outro lado, o modelo não permite estimar os possíveis benefícios com a mudança na conduta clínica de pacientes com câncer e mutações genéticas.

Há limitações estruturais do modelo. Ademais, o ganho incremental em utilidade estimado no modelo (0,044 AVAQ) é relativamente pequeno o que pode tornar os resultados sensíveis a variações mínimas em parâmetros críticos, elevando o grau de incerteza e robustez das conclusões obtidas.

As análises de sensibilidade indicaram, ainda, uma elevada dependência dos resultados em relação a parâmetros epidemiológicos, especialmente a proporção de pacientes nos estágios I a III e a incidência do câncer de mama. Isso limita a generalização dos achados para diferentes cenários populacionais e reforça a necessidade de interpretações contextuais. Por fim, destaca-se a incerteza relacionada ao custo do teste genético, que foi estimado com base em dados fornecidos por uma única unidade pública (UNADIG-RJ). Como esse valor depende do volume de amostras processadas e da tecnologia empregada, ele pode não refletir a realidade de outros contextos regionais ou institucionais.

## 7.2. Impacto orçamentário

O demandante estimou o impacto orçamentário decorrente da implementação do exame genético para identificação de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com diagnóstico de câncer de mama não metastático. As principais características da análise de impacto orçamentário (AIO) conduzida encontram-se descritas no **Quadro 12**.

**Quadro 12.** Características da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante.

Parâmetros	Descrição
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Custos	Custos médicos diretos médicos: custo de aquisição do teste genético de BRCA1/2 (NGS)
Horizonte temporal	5 anos
Comparadores	Não testagem e não aconselhamento genético
População-alvo	Pacientes diagnosticadas com câncer de mama não metastático
Market-share	10% ao ano

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.2.1.População

A população elegível foi estimada com base no método epidemiológico, considerando mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama não metastático em estágios I a III, conforme as recomendações da Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM)<sup>80</sup>. Para o cálculo do tamanho total da população utilizada na análise, foram consideradas três subpopulações: mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos; mulheres com idade menor e igual a 50 anos, entre 35 e 50 anos, com histórico de segundo tumor primário de mama; e mulheres com idade até 60 anos com diagnóstico de câncer de mama triplo negativo.

A estimativa populacional utilizou projeções do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>81</sup> para o período de 2025 a 2029. O demandante calculou a incidência de câncer de mama com base nas estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA)<sup>82</sup>. Em seguida, aplicou-se o percentual de casos diagnosticados em estágios iniciais (estágios I a III), correspondente a 83,8% dos casos<sup>83</sup>, bem como o número relativo às mulheres com segundo tumor primário<sup>84</sup> e àquelas com câncer triplo negativo<sup>85</sup>. A população final elegível encontra-se apresentada na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Estimativa da população elegível ao aconselhamento e testagem genética.

Parâmetros	Valor	2025	2026	2027	2028	2029
Mulheres ≤ 35 anos (IBGE)	-	53.173.016	52.640.962	52.105.811	51.560.812	51.006.805
Incidência do câncer de mama	0,000665	35.381	35.027	34.671	34.309	33.940
Estágio I-III	0,833	29.650	29.353	29.054	28.751	28.442
Sub-total população 1		29.508	29.650	29.353	29.054	28.751
Mulheres ≤ 50 anos (IBGE)	-	77.762.033	77.375.396	76.941.625	76.454.716	75.914.074
Entre 50-35 anos (até 35 incluídas em 1)	-	24.589.017	24.734.434	24.835.814	24.893.904	24.907.269
Incidência do câncer de mama	0.000665	16.362	16.458	16.526	16.564	16.573
Estágio I-III	0,833	13.711	13.792	13.849	13.88	13.888
Segundo tumor primário da mama	0,012556	172	173	174	174	174
Sub-total população 2		171	172	173	174	174
Mulheres ≤ 60 anos (IBGE)	-	90.817.539	90.585.064	90.332.444	90.066.554	89.790.733
Entre 60-35 anos (até 35 incluídas em 1)	-	37.644.523	37.944.102	38.226.633	38.505.742	38.783.928
Incidência do câncer de mama	0,000665	25.049	25.248	25.436	25.622	25.807

Estágio I-III	0,833	20.991	21.158	21.315	21.471	21.626
Excluídas 50-35 anos com segundo tumor (incluídas em 2)	-	20.819	20.985	21.141	21.297	21.452
Triplo negativo	0,21000	4.372	4.407	4.440	4.472	4.505
Sub-total população 3		4.351	4.372	4.407	4.440	4.472
<b>População total</b>		<b>34.030</b>	<b>34.194</b>	<b>33.933</b>	<b>33.668</b>	<b>33.397</b>

Fonte: Dossiê do demandante

A estimativa de participação de mercado (*market share*) para o teste BRCA1/2 considerou um crescimento anual de 10% no período de 2025 a 2029. Esse mesmo percentual foi adotado para o aumento da oferta combinada de teste genético e aconselhamento ao longo do tempo. O modelo contemplou dois cenários comparativos: o atual, em que o teste genético e o aconselhamento não estão incorporados ao SUS, e o cenário proposto, no qual ambas as estratégias estariam incorporadas (**Tabela 4**). O demandante utilizou a estimativa da população, descrita na **Tabela 3**, os quais foram ajustados conforme as variações previstas nas taxas de participação de mercado (*market share*) (**Tabela 4**) ao longo do período analisado, conforme demonstrado na **Tabela 5**.

**Tabela 4.** *Market share* adotado na análise de impacto orçamentário para estratégia em avaliação e disponíveis no SUS.

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Com teste BRCA	100%	100%	100%	100%	100%
Sem teste BRCA	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto	2025	2026	2027	2028	2029
Sem teste BRCA	90%	80%	70%	60%	50%
Com teste BRCA	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: Dossiê do demandante.

**Tabela 5.** Número de pacientes tratados no cenário atual e proposto.

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Com teste BRCA	34.194	33.933	33.668	33.397	33.121
Sem teste BRCA	0	0	0	0	0
Cenário proposto	2025	2026	2027	2028	2029
Sem teste BRCA	30.774	27.146	23.568	20.038	16.560
Com teste BRCA	3.419	6.787	10.100	13.359	16.560

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.2.2.Custos

Os custos estimados na avaliação econômica, referentes ao teste genético para BRCA1/2 e ao aconselhamento genético, foram incorporados à AIO com horizonte temporal de cinco anos. Os cálculos foram realizados acompanhando cada coorte de pacientes por cinco anos, com aplicação dos custos anuais correspondentes a cada uma das estratégias clínicas consideradas. Os resultados financeiros estimados estão apresentados na **Tabela 6**.

Para esta análise, o demandante adotou uma abordagem conservadora, restringindo-se à estimativa dos custos diretos relacionados à aquisição do teste genético e à realização do aconselhamento genético (**Quadro 11**).

## 7.2.3.Análise de sensibilidade

O demandante conduziu uma análise de sensibilidade contemplando as principais variáveis incluídas no modelo de impacto orçamentário. Para cada parâmetro avaliado, os valores utilizados no caso base foram variáveis dentro de limites inferior e superior, com o objetivo de mensurar a influência de possíveis oscilações sobre os resultados projetados.

## 7.2.4.Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível, nas projeções de participação de mercado e nos custos de aquisição informados, o demandante calculou o impacto orçamentário incremental da incorporação do teste genético para identificação de mutações nos genes BRCA1/2, associado ao aconselhamento genético, em mulheres diagnosticadas com câncer de mama não metastático, sob a perspectiva do SUS e considerando um horizonte temporal de cinco anos.

O demandante apresentou dois cenários alternativos, com e sem o fator de correção de 2,8. Nesse contexto, estimou-se que o impacto orçamentário acumulado, ao longo de cinco anos, decorrente da incorporação do teste genético para detecção de mutações nos genes BRCA1/2, seria de R\$ 31.104.761 e de R\$ 40.145.381 considerando o fator de correção. Esse valor foi obtido em comparação ao cenário atual, no qual o teste genético para identificação dessas alterações em mulheres com câncer de mama não metastático não é realizado (**Tabela 6**).

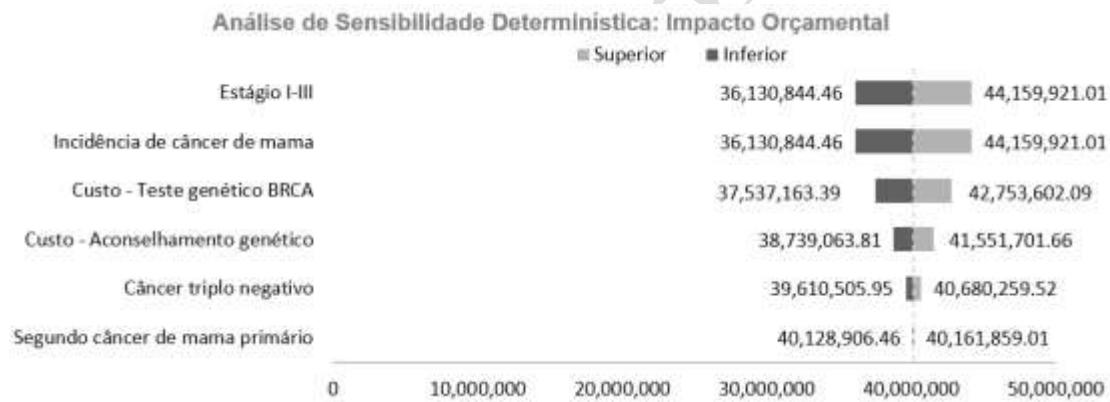
**Tabela 6.** Impacto orçamentário anual, comparando as estratégias de realização do teste genético para BRCA e aconselhamento genético, com ajuste dos custos pelo fator de correção 2,8 (2025-2029).

Cenários	2025	2026	2027	2028	2029	2025-2029
<b>Com fator de correção de 2,8</b>						
Atual	-	-	-	-	-	-
Proposto	R\$ 2.733.096	R\$ 5.424.501	R\$ 8.073.266	R\$ 10.677.746	R\$ 13.236.772	R\$ 40.145.381
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 2.733.096</b>	<b>R\$ 5.424.501</b>	<b>R\$ 8.073.266</b>	<b>R\$ 10.677.746</b>	<b>R\$ 13.236.772</b>	<b>R\$ 40.145.381</b>
<b>Sem fator de correção</b>						
Atual	-	-	-	-	-	-
Proposto	R\$ 2.117.610	R\$ 4.202.920	R\$ 6.255.190	R\$ 8.273.149	R\$ 10.255.890	R\$ 31.104.761
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$ 2.117.610</b>	<b>R\$ 4.202.920</b>	<b>R\$ 6.255.190</b>	<b>R\$ 8.273.149</b>	<b>R\$ 10.255.890</b>	<b>R\$ 31.104.761</b>

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.2.5.Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, o parâmetro que exerceu maior influência sobre os resultados foi o percentual de pacientes diagnosticadas em estágios I a III, seguido pela incidência do câncer de mama. Esses achados estão ilustrados na **Figura 9**.



**Figura 9.** Análise de sensibilidade determinística da avaliação do impacto orçamentário comparando o aconselhamento e testagem genética para os genes BRCA1/2 versus a não realização do aconselhamento e testagem genética.

Fonte: Dossiê do demandante

## 7.2.6.Limitações da análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário realizada apresenta algumas considerações referentes a interpretação dos resultados. A estimativa de participação de mercado (*market share*) adotada, que pressupõe um crescimento anual linear de 10% na realização do teste genético associado ao aconselhamento, embora plausível, não leva em consideração fatores que podem interferir na

adoção da tecnologia no SUS, como disponibilidade de infraestrutura laboratorial, capacitação de profissionais e equidade de acesso entre regiões.

Adicionalmente, os custos utilizados na análise foram baseados nos valores médios obtidos a partir de uma única fonte institucional (UNADIG-RJ), vinculada à Fiocruz. Essa abordagem pode não refletir a realidade de custos em outras instituições públicas ou privadas, especialmente considerando a variabilidade nos preços de insumos, equipamentos e volume de testes realizados.

O modelo também se baseia na premissa conservadora de considerar apenas os custos diretos relacionados à aquisição do teste genético e à realização do aconselhamento, sem incluir eventuais custos indiretos, logísticos ou associados à ampliação da capacidade diagnóstica da rede de saúde. Por fim, a análise foi realizada com base em um único cenário projetivo, sem a exploração de cenários alternativos.

Essas limitações indicam que, embora os resultados ofereçam uma estimativa útil do impacto financeiro potencial, eles devem ser interpretados com cautela, especialmente em contextos de planejamento orçamentário em larga escala.

## 8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Com relação à viabilidade técnica, o demandante apresentou, de forma detalhada, a estrutura dos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e universidades, demonstrando que a implementação pode ser tecnicamente viável, considerando que muitos destes laboratórios possuem sequenciadores. A centralização da análise laboratorial em núcleos de referência pode reduzir custos operacionais, mantendo qualidade e rastreabilidade. Entretanto, os LACENs, atualmente fazem parte do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública e estão vinculados à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), com o objetivo de apoiar o monitoramento epidemiológico de doenças e agravos. Desta forma, não poderia ser considerado como capacidade instalada.

Com relação ao NGS, o teste é capaz de analisar vários genes simultaneamente com alto grau de precisão, reduzindo o tempo e o custo por gene comparado ao sequenciamento tradicional de Sanger. Alguns dos estudos avaliados reportam redução de tempo e do custo comparado com as técnicas tradicionais. O tempo estimado para liberação do resultado é de aproximadamente duas semanas (dossiê do demandante, página 55). A literatura estima redução de 50% do tempo e dos custos com o NGS comparado com o sequenciamento de Sanger e cerca de 10 dias para liberação dos resultados<sup>47,51</sup>. Park 2017<sup>12</sup>, comparou o tempo dispendido com cada uma das técnicas e os

resultados foram estatisticamente significantes - 6,5 dias (min-máx 3-21) versus 22 dias (min-máx 14-26),  $p < 0,001$ .

No Brasil, o exame é oferecido pela Saúde Suplementar para mulheres com câncer de mama, com histórico familiar de alto risco, bem como para outras diversas condições associadas ao câncer de mama e ovários hereditários<sup>13</sup>. Também são disponibilizadas as estratégias de terapia-alvo (inibidores de PARP), mastectomia e salpingo-ooftometomia para redução do risco, reconstrução mamária e ressonância magnética anual<sup>13</sup>.

A implementação da testagem genética no SUS exigirá apoio multiprofissional, incluindo aconselhamento genético pré e pós-teste, oncogeneticistas ou profissionais capacitados em genética clínica e suporte para decisão compartilhada com o paciente. A escassez de profissionais especializados e capacitados para realizar o NGS poderá limitar a testagem mesmo se ela estiver disponível. Além disso, na presença de mutações patogênicas em BRCA1/2, deverá ser oferecido para a paciente a possibilidade de alternativas com terapia-alvo, mastectomia profilática bem como estratégias de monitoramento intensivo, as quais, atualmente, não estão disponíveis pelo SUS.

Do ponto de vista ético, a incorporação da testagem por NGS restrita a mulheres com diagnóstico de câncer de mama pode limitar o acesso de indivíduos assintomáticos em risco, como familiares de primeiro grau ou pessoas com forte histórico familiar, reforçando desigualdades pré-existentes. Limitar o acesso ao teste apenas a quem já tem câncer poderá excluir pessoas em risco que poderiam se beneficiar preventivamente.

A implementação em fases pode ser uma das estratégias a ser considerada, priorizando inicialmente mulheres com câncer de mama e alto risco genético e, posteriormente, a ampliação do acesso a parentes de primeiro grau de pacientes com mutação identificada, inclusão de outros cânceres que fazem parte da síndrome genética como ovário, próstata e pâncreas.

## 9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

As agências de ATS do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*)<sup>17</sup>, Canadá (*CDA-AMC Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada*)<sup>86</sup>, Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*)<sup>87</sup>, Portugal (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED)<sup>88</sup> e França (*Haute Autorité de Santé*)<sup>89</sup> foram consultadas a respeito da incorporação da testagem por NGS para detecção de mutações nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama (**Quadro 13**).

**Quadro 13.** Recomendações das agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

Agências (País, atualização)	Recomendações
NICE (Reino Unido, Novembro 2023)	Recomenda que todas as pessoas elegíveis tenham acesso a testes genéticos para detecção de mutações. Além disso, prevê duas sessões de aconselhamento genético pré-teste, aconselhamento pós-teste e informações sobre o prazo de divulgação dos resultados. A elegibilidade deve começar por um dos membros da família afetado e consequente rastreamento familiar. A agência recomenda ainda mamografia anual e ressonância nuclear magnética para as mulheres com alterações genéticas ou risco genético, e de acordo com faixas etárias e o risco de câncer. As estratégias de prevenção incluem controle dos fatores de risco, uso de medicamentos para redução do risco, mastectomia e salpingooforectomia profilática.
CDA-AMC (Canadá)	Não foram encontradas recomendações específicas para o sequenciamento de nova geração para detectar mutações nos genes BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama.
SMC (Escócia)	Não foram encontradas recomendações específicas para o sequenciamento de nova geração para detectar mutações nos genes BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama.
INFARMED (Portugal)	Não foram encontradas recomendações específicas para o sequenciamento de nova geração para detectar mutações nos genes BRCA1/2 em pacientes com câncer de mama.
HAS (França)	Recomendações de testagem genética baseada em avaliação de risco individual, com base na história familiar e nas pontuações obtidas no Score d'Eisinger, com subsequente aconselhamento genético e indicação das medidas de vigilância, mastectomia profilática, intensificação da vigilância por meio de exames radiológicos, de acordo com a faixa etária e a classificação do risco.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados *International Clinical Trials Registry Platform of World Health Organization – ICTRP*, *Clinical Trials* e *Cortellis* com o objetivo de identificar tecnologias utilizadas para o diagnóstico de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama<sup>90-92</sup>.

As buscas foram realizadas entre os dias 15/10/2025 e 20/10/2025, utilizando estratégias adaptadas de acordo com as particularidades de cada base, conforme apresentadas no **Quadro 14**.

**Quadro 14.** Estratégias de busca elaboradas para o monitoramento do horizonte tecnológico.

Bases	Estratégias de busca e filtros
-------	--------------------------------

ICTRP	<p>(“<i>Breast Neoplasm</i>” OR “<i>Breast Tumor</i>” OR “<i>Breast Cancer</i>” OR “<i>Cancer of Breast</i>”) AND (‘<i>BRCA1</i>” OR “<i>BRCA2</i>” OR “<i>BRCA1 protein</i>” OR “<i>BRCA2 protein</i>” OR “<i>BRCA1 Mutation</i>” OR “<i>BRCA2 Mutation</i>”)</p> <p><b>Filtros utilizados:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Study Phase: “<i>Phase 2</i>”, “<i>Phase 3</i>” e “<i>Phase 4</i>”</li> </ol>
Clinical Trials	<p>(“<i>Breast Neoplasm</i>” OR “<i>Neoplasm</i>”, “<i>Breast</i>” OR “<i>Neoplasms</i>”, “<i>Breast</i>” OR “<i>Breast Tumors</i>” OR “<i>Breast Tumor</i>” OR “<i>Tumor</i>”, “<i>Breast</i>” OR “<i>Tumors</i>”, “<i>Breast</i>” OR “<i>Breast Cancer</i>” OR “<i>Cancer</i>”, “<i>Breast</i>” OR “<i>Cancer of Breast</i>” OR “<i>Cancer of the Breast</i>” OR “<i>Malignant Neoplasm of Breast</i>” OR “<i>Breast Malignant Neoplasm</i>” OR “<i>Breast Malignant</i>” OR “<i>Neoplasms</i>” OR “<i>Malignant Tumor of Breast</i>” OR “<i>Breast Malignant Tumor</i>” OR “<i>Breast Malignant Tumors</i>” OR “<i>Mammary Cancer</i>” OR “<i>Cancer, Mammary</i>” OR “<i>Cancers, Mammary</i>” OR “<i>Mammary Cancers</i>” OR “<i>Mammary Neoplasms, Human</i>” OR “<i>Human Mammary Neoplasm</i>” OR “<i>Human Mammary Neoplasms</i>” OR “<i>Neoplasm, Human Mammary</i>” OR “<i>Human Mammary</i>” OR “<i>Neoplasms, Human Mammary</i>” OR “<i>Mammary Neoplasm, Human</i>” OR “<i>Breast Carcinoma</i>” OR “<i>Breast Carcinomas</i>” OR “<i>Carcinoma, Breast</i>” OR “<i>Carcinomas, Breast</i>” OR “<i>Mammary Carcinoma, Human</i>” OR “<i>Carcinoma, Human Mammary</i>” OR “<i>Carcinomas, Human Mammary</i>” OR “<i>Human Mammary Carcinomas</i>” OR “<i>Mammary Carcinomas, Human</i>” OR “<i>Human Mammary Carcinoma</i>”) AND (‘<i>Mutation</i>” OR “<i>Mutations</i>” OR “<i>Germ-Line Mutation</i>” OR “<i>Germ Line Mutation</i>” OR “<i>Germline Mutation</i>” OR “<i>Germline Mutations</i>” OR “<i>Mutation, Germline</i>” OR “<i>Mutations, Germline</i>” OR “<i>Mutation, Germ-Line</i>” OR “<i>Germ-Line Mutations</i>” OR “<i>Mutation, Germ Line</i>” OR “<i>Mutations, Germ-Line</i>” OR “<i>BRCA1</i>” OR “<i>BRCA2</i>” OR “<i>BRCA1 protein</i>” OR “<i>BRCA2 protein</i>” OR “<i>BRCA1 Mutation</i>” OR “<i>BRCA2 Mutation</i>”)</p> <p><b>Filtros utilizados:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Sex: “<i>Female</i>”;</li> <li>II. Intervention/treatment: “<i>Diagnostic</i>”;</li> <li>III. Status: “<i>Not yet recruiting</i>”, “<i>Recruiting</i>”, “<i>Enrolling by invitation</i>”, “<i>Active, not recruiting</i>” e “<i>Completed</i>”;</li> <li>IV. Study Type: “<i>Interventional</i>” e “<i>Observational</i>”;</li> <li>V. Study Phase: “<i>Phase 2</i>”, “<i>Phase 3</i>”, “<i>Phase 4</i>” e “<i>Not applicable</i>”;</li> </ol>
<u>Cortellis</u>	<p>“<i>Breast tumor</i>”</p> <p><b>Filtros utilizados:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Phase: “<i>Phase Not Applicable</i>”, “<i>Phase not specified</i>”, “<i>Phase 4 Clinical</i>”, “<i>Phase 3b Clinical</i>”, “<i>Phase 3a Clinical</i>”, “<i>Phase 3 Clinical</i>”, “<i>Phase 2/Phase 3 Clinical</i>”, “<i>Phase 2b Clinical</i>”, “<i>Phase 2a Clinical</i>”, “<i>Phase 2 Clinical</i>”.</li> <li>II. Biomarkers: “<i>Breast cancer type 1 susceptibility protein</i>” AND “<i>Breast cancer type 2 susceptibility protein</i>”.</li> <li>III. Category: “<i>Diagnostic</i>” OR “<i>Digital health</i>” OR “<i>Medical device</i>”.</li> </ol>

Por meio das buscas estruturadas realizadas no *ICTRP*, *Clinical Trials* e *Cortellis* foram encontrados 275 ensaios. Em seguida, estudos finalizados há mais de cinco anos foram excluídos e as tecnologias com registro há mais de três anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>93</sup> e mais de cinco anos no *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>94,95</sup> foram desconsideradas.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para o diagnóstico de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama (**Quadro 15**).

**Quadro 15.** Tecnologias identificadas no monitoramento do horizonte tecnológico.

Tecnologia	Fabricante	Aplicação / Indicações de Uso	Fase do Estudo	Aprovação / Regulamentação Sanitária
kit Ultra Rapid BRCA1/2.  Dispositivo MinION® ou GridION®	4bases  Oxford Nanopore Technologies (ONT)	Teste Ultra-Rápido	Não Aplicável	Sem registro ANVISA e FDA.

Fonte: Elaborado pelo autor. Referências: Clinical trials, Cortellis, FDA e ANVISA.

O estudo prospectivo e observacional, “*Use of an Ultra-rapid BRCA1/2 Status Screening Test in Diagnostic and Theranostic Indication: Performance and Interest for Patients and Practitioners*”, tem como objetivo comparar os resultados obtidos com o kit ultrarrápido desenvolvido pela Oxford Nanopore Technologies (ONT) com os resultados obtidos com o padrão ouro atual, o sequenciamento NGS. Um total de 150 indivíduos recrutados na França foram randomizados em dois grupos nos quais o primeiro recebeu o resultado do teste rápido em 15 dias e o segundo recebeu apenas o resultado do teste padrão em 2 meses<sup>96</sup>.

Dessa forma, foi utilizado o *kit Ultra Rapid BRCA1/2* da *4bases* com o kit equivalente *Ligation Sequencing Kit V14®* (SQK-LSK114) da *Oxford Nanopore Technologies* (ONT). O kit baseia-se em amplicons que cobrem as regiões exônicas e 50 pares de bases das regiões intrônicas adjacentes dos genes BRCA1/2, os quais são indexados usando códigos de barras proprietários da *4bases* e ligados a adaptadores de sequenciamento da *Nanopore*<sup>97,98</sup>.

Ressalta-se que para processamento e leitura das bibliotecas do sequenciamento do DNA ou RNA é necessário o dispositivo *MinION®* ou *GridION®* (ONT). Ambos utilizam células de fluxo que possuem uma matriz de nanoporos embutidos em uma membrana eletrorresistente, em que cada nanoporo corresponde a um eletrodo próprio, conectado a um canal e a um sensor, o qual mede a corrente elétrica que flui através do nanoporo. Quando uma molécula passa por um nanoporo, a corrente é interrompida, produzindo um padrão característico em forma de curva. Esse padrão é então decodificado por meio de algoritmos de chamada de bases para determinar a sequência de DNA ou RNA em tempo real<sup>99</sup>.

O dispositivo portátil *MinION®* realiza o sequenciamento de nanoporos altamente preciso e em tempo real para genomas pequenos e aplicações direcionadas<sup>100</sup>. Já o dispositivo de bancada com computação integrada *GridION®* possui capacidade para leitura de comprimentos de DNA ou RNA variados, desde os curtos até os ultralongos com 4 Mb<sup>101</sup>.

O sequenciamento de nanoporos, proporciona leituras mais longas e são capazes de caracterizar variações que não são detectadas em dados de NGS. Sendo promissor para a caracterização de regiões genômicas complexas relacionadas a doenças ou altamente variáveis<sup>102</sup>.

Além do mais, foi detectada outra tecnologia utilizada para diagnóstico de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. Entretanto para a tecnologia de fluxo lateral Oncostrip não foi encontrado o nome comercial, o ensaio *“An Open Label, Single Centre Clinical Trial to assess the Clinical performance of CRISPR-CAS based sensing platform Assay in detecting Breast Cancer”* utiliza a técnica de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR). Essa técnica representa uma solução eficaz para a detecção rápida, conveniente, confiável e sensível para BRCA1/2, além de permitir fazer mudanças muito específicas no DNA<sup>103-106</sup>.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma das principais causas de morbimortalidade entre mulheres no Brasil e está relacionado a diversos fatores de risco, entre eles as alterações genéticas, com destaque para as mutações nos genes BRCA1/2, que aumentam substancialmente o risco cumulativo de desenvolvimento da doença. A testagem genética por sequenciamento de nova geração (NGS) tem se mostrado essencial na identificação de variantes patogênicas e possibilita a adoção de estratégias clínicas personalizadas, como uso de inibidores de PARP, indicação de mastectomia profilática e rastreamento intensivo. Atualmente, essa testagem não está amplamente disponível no SUS, o que evidencia a necessidade de ampliação do acesso, respeitando critérios clínicos bem definidos e o acompanhamento por aconselhamento genético especializado.

A síntese das evidências clínicas demonstrou elevada acurácia do NGS na detecção de mutações em BRCA1/2, com sensibilidade combinada de 99,96% e especificidade de 99,99%, conforme os resultados da meta-análise de oito estudos. Os valores preditivos foram também elevados, especialmente o valor preditivo negativo (VPN), indicando baixo risco de falsos negativos. A certeza da evidência foi considerada moderada devido ao risco de viés em alguns estudos, mas os resultados sustentam a superioridade técnica do NGS em relação às tecnologias tradicionais (Sanger/MLPA). Apesar de não ter sido possível medir diretamente os benefícios clínicos, a identificação de mutações tem impacto direto no manejo terapêutico e preventivo, com potencial benefício em termos de sobrevida e qualidade de vida das pacientes. O modelo econômico resultou em um ganho de 0,044 AVAQ e uma RCU/ AVAQ de R\$ 75.961,11. A partir da perspectiva do SUS, o teste genético não seria considerado custo-efetivo e o ganho incremental em utilidade

estimado no modelo é relativamente pequeno, tornando os resultados sensíveis a variações mínimas em parâmetros críticos. O impacto orçamentário da incorporação do teste genético para identificação de mutações nos genes BRCA1/2, associado ao aconselhamento genético, foi estimado em R\$ 40.145.382,74. O modelo se baseou na premissa conservadora de considerar apenas os custos diretos relacionados à aquisição do teste genético e à realização do aconselhamento, sem incluir eventuais custos indiretos, logísticos ou associados à ampliação da capacidade diagnóstica da rede de saúde.

A viabilidade de incorporação do NGS no SUS demanda planejamento para garantir infraestrutura laboratorial adequada, qualificação profissional e integração com os serviços de aconselhamento genético. A existência de laboratórios públicos com capacidade instalada, como o INCA, pode facilitar a implementação inicial, desde que sejam estabelecidos fluxos bem definidos de elegibilidade, testagem e seguimento. A adoção de critérios clínicos claros para a seleção de pacientes e o alinhamento com diretrizes nacionais são fundamentais para garantir equidade, evitar sobrecarga e maximizar o benefício clínico e econômico da estratégia. A experiência internacional, especialmente dos sistemas de saúde da Inglaterra (NICE) e da França (HAS), são exemplos de políticas públicas consolidadas.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 42/2025 foi aberta durante o período de 06/05/2025 a 15/05/2025 e recebeu 18 inscrições. As representantes titular e suplente foram definidas a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. As representantes participaram do primeiro encontro preparatório, mas não deram seguimento às etapas seguintes, inviabilizando a participação na reunião da Conitec. Não houve tempo hábil para que a Secretaria-Executiva da Conitec realizasse busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento de uma representante para participar da ação. Assim, não houve participação.

## 13. DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIAÇÃO INICIAL

A discussão da Conitec abordou a necessidade da oferta de teste genético no SUS para essa população, como forma de garantir maior equidade de cuidado entre pacientes no sistema público e na saúde suplementar. A acurácia do teste não foi questionada; entretanto, a inadequação da pergunta de pesquisa e a viabilidade de sua implementação foram amplamente debatidas. Houve

críticas ao formato da pergunta de pesquisa e aos aspectos considerados na avaliação econômica, bem como a necessidade de inserção da testagem em uma linha de cuidado integral.

Discutiu-se que a demanda em análise foi relevante para iniciar o debate sobre testes genéticos para o câncer de mama no SUS, uma vez que a ausência da discussão pode atrasar a regulamentação linha de cuidado estruturada, impactando negativamente o acesso. Alguns membros defenderam que o início gradual do processo de testagem em população delimitada poderia contribuir para a redução de impactos negativos associados ao câncer, reconhecendo-se a necessidade de futura revisão e ampliação dos critérios, conforme a evolução das políticas públicas, da infraestrutura assistencial e da disponibilidade de recursos.

A discussão também enfatizou o princípio da equidade, ao reconhecer a existência de desigualdades no acesso ao diagnóstico e ao tratamento do câncer entre pacientes do SUS e da saúde suplementar. Defendeu-se que a incorporação da testagem genética no SUS poderia constituir medida relevante de equidade, ao permitir diagnóstico mais preciso independentemente da condição socioeconômica. Em contraponto, outros membros alertaram que decisões precipitadas poderiam aprofundar iniquidades já existentes.

No que se refere à relevância da testagem genética para identificação dos genes BRCA1 e BRCA2, destacou-se que esses genes foram historicamente os primeiros alvos de análise. Na saúde suplementar, há previsão de testagem em indivíduos adultos com histórico familiar de mutações patogênicas nesses genes até o terceiro grau de parentesco, inclusive na ausência de diagnóstico prévio de câncer. Contudo, ponderou-se que a ampliação irrestrita dos critérios de elegibilidade, neste momento, poderia inviabilizar a implementação no sistema público. Sob a perspectiva da mastologia, a priorização inicial de determinados grupos buscara responder à angústia clínica relacionada ao risco de segundo tumor primário e à incerteza quanto à recorrência.

A capacidade do sistema de implementar a testagem genética também foi objeto de debate. Por um lado, argumentou-se que existe capacidade laboratorial instalada e recursos tecnológicos disponíveis no país, além da experiência prévia com sequenciamento no SUS para doenças raras e com a testagem de BRCA1/2 no câncer de ovário, no contexto de elegibilidade para terapia-alvo com olaparibe. Por outro lado, ressaltou-se que pressupor o uso exclusivo dos laboratórios centrais de saúde pública não refletiria a realidade do sistema, considerando as múltiplas atribuições dessas unidades.

O relatório foi ainda criticado quanto às limitações da pergunta de pesquisa adotada pelo demandante. Apontou-se que os comparadores utilizados não seriam adequados, uma vez que não há oferta sistematizada de método diagnóstico que possa ser considerado padrão no SUS.

Argumentou-se que a análise restrita aos genes BRCA1 e BRCA2 não permite identificar todos os casos de predisposição hereditária ao câncer de mama, sendo necessário considerar outros genes com riscos semelhantes e estratégias preventivas bem estabelecidas. Destacou-se que a testagem genética no SUS envolve complexidade superior à avaliação isolada de uma tecnologia, exigindo reflexão sobre a forma de implementação, a organização da rede assistencial e a garantia de acesso ao teste e aos seus desdobramentos clínicos.

A análise econômica apresentada também foi alvo de críticas, especialmente pela ausência da avaliação de economias decorrentes de estratégias de prevenção primária, como cirurgias redutoras de risco, e pela não inclusão da testagem de familiares, cuja identificação precoce poderia gerar redução de custos futuros. Esclareceu-se que a análise esteve limitada pelas exigências metodológicas vigentes, que demandam comparação entre tecnologias e a utilização exclusiva de procedimentos oficialmente disponíveis no SUS, inviabilizando a incorporação de elementos como cirurgias profiláticas, terapias-alvo específicas ou linhas de cuidado completas para portadoras de mutações em BRCA1/2. Assim, a adoção da não testagem como comparador ocorreu apenas para atender aos requisitos formais do modelo econômico, e não por ser considerada clinicamente adequada.

A discussão concluiu que a testagem genética deve ser compreendida como instrumento inserido em um programa nacional estruturado e em uma linha de cuidado integral, e não como tecnologia isolada, considerando aspectos regulatórios, prazos legais e a capacidade do sistema de saúde. Ressaltou-se que, embora constitua etapa inicial relevante, a testagem é insuficiente quando realizada de forma isolada, sendo imprescindível garantir desdobramentos assistenciais, como acesso a programas de rastreamento de alto risco, terapias elegíveis, estratégias preventivas, testagem em cascata de familiares e acompanhamento contínuo, com aconselhamento genético qualificado nas fases pré e pós-teste. Reconheceu-se, por fim, que a avaliação exclusiva da testagem genética é insuficiente para subsidiar a tomada de decisão, sendo necessária abordagem mais ampla, ética, organizacional e assistencial, no âmbito de uma política pública estruturada, de modo a evitar impactos éticos e sociais negativos.

Por fim, enfatizou-se a importância do diálogo entre especialistas e gestores para a construção de uma proposta viável ao SUS, ressaltando-se que, apesar da maior acurácia do NGS para a identificação de variantes em BRCA1/2, eventual recomendação de incorporação deve estar necessariamente vinculada a uma linha de cuidado estruturada para pacientes com câncer de mama.

## 14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 12 de dezembro de 2025, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples a recomendação desfavorável à incorporação do Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer de mama. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1080/2025. Para essa decisão, considerou-se que as limitações metodológicas da pergunta de pesquisa e das análises econômicas, bem como a necessidade de maior amadurecimento e organização da linha de cuidado no SUS nesse momento se sobreponha à necessidade de testes genéticos no SUS e da acurácia do NGS.

## 15. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May 4;74(3):229–63.
2. Løyland B, Sandbekken IH, Grov EK, Utne I. Causes and Risk Factors of Breast Cancer, What Do We Know for Sure? An Evidence Synthesis of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 20;16(8):1583.
3. Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, et al. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. *Front Oncol.* 2023 Oct 10;13.
4. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstetrics & Gynecology.* 2017 Jul;130(1):e1–16.
5. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A, et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Medical Oncology.* 2022 Sep 7;39(12):197.
6. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA* -Related Cancer. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):652.
7. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2020 Jun 20;38(18):2080–106.
8. Breast Cancer Association Consortium. Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women. *New England Journal of Medicine.* 2021 Feb 4;384(5):428–39.
9. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2021 Feb 4;384(5):440–51.
10. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 2020 Jun 20;38(18):2080–106.
11. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res [Internet].* 2002 Jun 15 [cited 2025 Jul 13];30(12):e57–e57. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gnf056>
12. Park HS, Park SJ, Kim JY, Kim S, Ryu J, Sohn J, et al. Next-generation sequencing of BRCA1/2 in breast cancer patients: Potential effects on clinical decision-making using rapid, high-accuracy genetic results. *Ann Surg Treat Res.* 2017 May 1;92(5):331–9.
13. Brasil. Agência Nacional de Saúde. Resolução Normativa - RN nº 465, de 24 de fevereiro de 2021. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde. [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 13];30(12):e57–e57. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gnf056>

- 13]. Available from: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=NDAzMw==>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rastreamento genético mais acessível: resolução da ANS beneficia clientes de planos de saúde com predisposição ao câncer hereditário. - Pesquisa Google [Internet]. [cited 2025 Jul 13]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//rrc-25-politica-rastreamento-genetico-mais-acessivel.pdf>
15. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, Boughey JC, Curigliano G, Friedman S, et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Feb 10;42(5):584–604.
16. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023 Jan;34(1):33–47.
17. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer [Internet]. NICE; 2023 Nov [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
18. Desai N V, Yadav S, Batalini F, Couch FJ, Tung NM. Germline genetic testing in breast cancer: Rationale for the testing of all women diagnosed by the age of 60 years and for risk-based testing of those older than 60 years. *Cancer*. 2021 Mar 15;127(6):828–33.
19. Whitworth PW, Beitsch PD, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, Baron PL, et al. Clinical Utility of Universal Germline Genetic Testing for Patients With Breast Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 22;5(9):e2232787.
20. Felix GES, Guindalini RSC, Zheng Y, Walsh T, Sveen E, Lopes TMM, et al. Mutational spectrum of breast cancer susceptibility genes among women ascertained in a cancer risk clinic in Northeast Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jun 30;193(2):485–94.
21. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 2022 Mar 9;12(1):4190.
22. Mazzonetto P, Milanezi F, D'Andrea M, Martins S, Monfredini PM, dos Santos Silva J, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis from a cohort of 1267 patients at high risk for breast cancer in Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 May 7;199(1):127–36.
23. Oliveira LJ de C, Rodrigues AM, Fernandes C de B, Ramos do Rego FO, Koyama FC, Souto AK de BA, et al. A portrait of germline pathogenic variants in high and moderate penetrance breast cancer genes in Brazil. *Front Oncol*. 2024 Dec 17;14.
24. Paixão D, Torrezan GT, Santiago KM, Formiga MN, Ahuno ST, Dias-Neto E, et al. Characterization of genetic predisposition to molecular subtypes of breast cancer in Brazilian patients. *Front Oncol*. 2022 Aug 31;12.
25. Gomes MCB, Costa MM, Borojevic R, Monteiro ANA, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul 25;103(3):349–53.
26. Eichemberger Rius F, Santa Cruz Guindalini R, Viana D, Salomão J, Gallo L, Freitas R, et al. A Breast Cancer Polygenic Risk Score Validation in 15,490 Brazilians Using Exome Sequencing. *Diagnostics*. 2025 Apr 25;15(9):1098.
27. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Matzenbacher Bittar C, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigalas O, et al. BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population? *PLoS One*. 2017 Nov 21;12(11):e0187630.
28. Corrêa TS, Asprino PF, de Oliveira ESC, Leite ACR, Weis L, Achatz MI, et al. TP53 p.R337H Germline Variant among Women at Risk of Hereditary Breast Cancer in a Public Health System of Midwest Brazil. *Genes (Basel)*. 2024 Jul 16;15(7):928.

29. Hahn EC, Bittar CM, Vianna FSL, Netto CBO, Biazús JV, Cericatto R, et al. TP53 p.Arg337His germline mutation prevalence in Southern Brazil: Further evidence for mutation testing in young breast cancer patients. *PLoS One*. 2018 Dec 31;13(12):e0209934.
30. Matta BP, Gomes R, Mattos D, Olicio R, Nascimento CM, Ferreira GM, et al. Familial history and prevalence of BRCA1, BRCA2 and TP53 pathogenic variants in HBOC Brazilian patients from a public healthcare service. *Sci Rep*. 2022 Nov 3;12(1):18629.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/protocolo-clínico-e-diretrizes-terapêuticas-do-câncer-de-mama/view>
32. Hulick PJ. Next-generation DNA sequencing (NGS): Principles and clinical applications. *UpToDate*. 2025.
33. Bunnell AE, Garby CA, Pearson EJ, Walker SA, Panos LE, Blum JL. The Clinical Utility of Next Generation Sequencing Results in a Community-Based Hereditary Cancer Risk Program. *J Genet Couns*. 2017 Feb 1;26(1):105–12.
34. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Vol. 155, *Annals of Internal Medicine*. 2011.
35. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. (Available from: URL: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)). 2012;
36. Schunemann H, Brizek J, Guyatt G, Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
37. Badoer C, Garrec C, Goossens D, Ellison G, Mills J, Dzial M, et al. Performance of multiplicom's BRCA MASTR Dx kit on the detection of BRCA1 and BRCA2 mutations in fresh frozen ovarian and breast tumor samples [Internet]. Vol. 7, *Oncotarget*. 2016. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
38. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *European Journal of Human Genetics*. 2014 Nov 5;22(11):1305–13.
39. Chan M, Ji SM, Yeo ZX, Gan L, Yap E, Yap YS, et al. Development of a next-generation sequencing method for brca mutation screening: A comparison between a high-throughput and a benchtop platform. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2012 Nov;14(6):602–12.
40. Dacheva D, Dodova R, Popov I, Goranova T, Mitkova A, Mitev V, et al. Validation of an NGS Approach for Diagnostic BRCA1/BRCA2 Mutation Testing. *Mol Diagn Ther*. 2015 Apr 1;19(2):119–30.
41. D'Argenio V, Esposito MV, Telese A, Precone V, Starnone F, Nunziato M, et al. The molecular analysis of BRCA1 and BRCA2: Next-generation sequencing supersedes conventional approaches. *Clinica Chimica Acta*. 2015;446:221–5.
42. Feliubadaló L, Lopez-Doriga A, Castellsagué E, del Valle J, Menéndez M, Tornero E, et al. Next-generation sequencing meets genetic diagnostics: development of a comprehensive workflow for the analysis of BRCA1 and BRCA2 genes. *European Journal of Human Genetics*. 2013 Aug 19;21(8):864–70.
43. Lee EJ, Kim1 HK, Ahn S, Lee YJ, Kim J, Lee SW, et al. GeneReader NGS System Is a Useful Sequencing Platform for Clinical Testing of BRCA1 and BRCA2. 2020; Available from: [www.annclinlabsci.org](http://www.annclinlabsci.org)
44. Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA, et al. A systematic comparison of traditional and multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer genes in more than 1000 patients. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2015;17(5):533–44.
45. Michils G, Hollants S, Dehaspe L, Van Houdt J, Bidet Y, Uhrhammer N, et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2012 Nov;14(6):623–30.
46. Neveling K, Mensenkamp AR, Derkx R, Kwint M, Ouchene H, Steehouwer M, et al. BRCA testing by single-molecule molecular inversion probes. *Clin Chem*. 2017 Feb 1;63(2):503–12.

47. Ruiz A, Llort G, Yagüe C, Baena N, Viñas M, Torra M, et al. Genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer using massive parallel sequencing. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
48. Schmidt AY, Hansen T v. O, Ahlborn LB, Jønson L, Yde CW, Nielsen FC. Next-Generation Sequencing-Based Detection of Germline Copy Number Variations in BRCA1/BRCA2: Validation of a One-Step Diagnostic Workflow. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2017 Nov 1;19(6):809–16.
49. Shin S, Kim Y, Oh SC, Yu N, Lee ST, Choi JR, et al. Oncotarget 34858 www.impactjournals.com/oncotarget Validation and optimization of the Ion Torrent S5 XL sequencer and Oncomine workflow for BRCA1 and BRCA2 genetic testing [Internet]. Vol. 8, Oncotarget. 2017. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
50. Strom CM, Rivera S, Elzinga C, Angeloni T, Rosenthal SH, Goos-Root D, et al. Development and validation of a next-generation sequencing assay for BRCA1 and BRCA2 variants for the clinical laboratory. *PLoS One.* 2015 Aug 21;10(8).
51. Tarabeux J, Zeitouni B, Moncouthier V, Tenreiro H, Abidallah K, Lair S, et al. Streamlined ion torrent PGM-based diagnostics: BRCA1 and BRCA2 genes as a model. *European Journal of Human Genetics.* 2014;22(4):535–41.
52. Willing EM, Vollbrecht C, Vössing C, Weist P, Schallenberg S, Herbst JM, et al. Development of the NOGGO GIS v1 Assay, a Comprehensive Hybrid-Capture-Based NGS Assay for Therapeutic Stratification of Homologous Repair Deficiency Driven Tumors and Clinical Validation. *Cancers (Basel).* 2023 Jul 1;15(13).
53. Zanella I, Merola F, Biasiotto G, Archetti S, Spinelli E, Di Lorenzo D. Evaluation of the Ion Torrent PGM sequencing workflow for the routine rapid detection of BRCA1 and BRCA2 germline mutations. *Exp Mol Pathol.* 2017 Apr 1;102(2):314–20.
54. Bunnell AE, Garby CA, Pearson EJ, Walker SA, Panos LE, Blum JL. The Clinical Utility of Next Generation Sequencing Results in a Community-Based Hereditary Cancer Risk Program. *J Genet Couns.* 2017 Feb 9;26(1):105–12.
55. Terraf P, Pareja F, Brown DN, Ceyhan-Birsoy O, Misyura M, Rana S, et al. Comprehensive assessment of germline pathogenic variant detection in tumor-only sequencing. *Annals of Oncology.* 2022 Apr;33(4):426–33.
56. Neveling K, Mensenkamp AR, Derkx R, Kwint M, Ouchene H, Steehouwer M, et al. BRCA testing by single-molecule molecular inversion probes. *Clin Chem.* 2017 Feb 1;63(2):503–12.
57. Forbes C, Greenwood H, Carter M, Clark J. Automation of duplicate record detection for systematic reviews: Deduplicator. *Syst Rev.* 2024 Aug 2;13(1):206.
58. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2025 Apr 11];5(1):1–10. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
59. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *European Journal of Human Genetics.* 2014 Nov 5;22(11):1305–13.
60. Trujillano D, Weiss MER, Schneider J, Köster J, Papachristos EB, Saviuk V, et al. Next-generation sequencing of the BRCA1 and BRCA2 genes for the genetic diagnostics of hereditary breast and/or ovarian cancer. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2015 Mar 1;17(2):162–70.
61. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE, et al. Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation. *New England Journal of Medicine.* 2001 Jul 19;345(3):159–64.
62. Domchek SM. Association of Risk-Reducing Surgery in &lt;emph type="ital"&gt;BRCA1&lt;/emph&gt; or &lt;emph type="ital"&gt;BRCA2&lt;/emph&gt; Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):967.
63. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2001 Nov 7;93(21):1633–7.
64. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jul 13];22(12):2328–35. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.04.033>

65. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, Van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE study group. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2025 Jul 13];22(6):1055–62. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.04.188>
66. Manning AT, Wood C, Eaton A, Stempel M, Capko D, Pusic A, et al. Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance. *British Journal of Surgery*. 2015 Sep 9;102(11):1354–9.
67. Zhong X, Dong Z, Dong H, Li J, Peng Z, Deng L, et al. Prevalence and Prognostic Role of BRCA1/2 Variants in Unselected Chinese Breast Cancer Patients. *PLoS One*. 2016 Jun 3;11(6):e0156789.
68. Emiroglu S, Özkurt E, Cabioglu N, Igci A, Saip P, Yazici H, et al. Is Breast Conserving Surgery Efficacious in Breast Cancer Patients with BRCA1 or BRCA2 Germline Mutation? *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2023 Feb;Volume 15:163–73.
69. Wang YA, Jian JW, Hung CF, Peng HP, Yang CF, Cheng HCS, et al. Germline breast cancer susceptibility gene mutations and breast cancer outcomes. *BMC Cancer*. 2018 Mar 22;18(1).
70. Gremke N, Rodepeter FR, Teply-Szymanski J, Griewing S, Boekhoff J, Stroh A, et al. NGS-Guided Precision Oncology in Breast Cancer and Gynecological Tumors—A Retrospective Molecular Tumor Board Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Apr 1;16(8).
71. Hego F, Barthoulot M, Chretien S, Pierard C, Boulaire M, Bécourt S, et al. Breast Cancer Prognosis in Young BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: A Retrospective Hospital-based Cohort Study. *Clin Oncol*. 2025 Jan;37:103658.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I Estratégicos D e C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Ministério da Saúde; 2014. 1–134 p. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes\\_diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes_diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf/view)
73. Allen I, Hassan H, Walburga Y, Huntley C, Loong L, Rahman T, et al. Second Primary Cancer Risks After Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variant Carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Feb 20;43(6):651–61.
74. Lourenço M, Simões Correa Galendi J, Galvão H de CR, Antoniazzi AP, Grasel RS, Carvalho AL, et al. Cost-Effectiveness of BRCA 1/2 Genetic Test and Preventive Strategies: Using Real-World Data From an Upper-Middle Income Country. *Front Oncol*. 2022 Jul 11;12.
75. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJT, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005 Aug 19;93(3):287–92.
76. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Care*. 2005 Jul;43(7):736–49.
77. Cooper NJ, Abrams KR, Sutton AJ, Turner D, Lambert PC. A Bayesian Approach to Markov Modelling in Cost-Effectiveness Analyses: Application to Taxane use in Advanced Breast Cancer. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2003 Oct 1;166(3):389–405.
78. ALMEIDA CSC DE, MORAIS RXB DE, FRANÇA IR DE, CAVALCANTE KWM, SANTOS ALBN DOS, MORAIS BXB DE, et al. Comparative analysis of mastectomies and breast reconstructions performed in the Brazilian Unified Health System in the last 5 years. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Surgery*. 2021;36(3):263–9.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em SD de G e I de T em S. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2024 May 2]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
80. Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA) e Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). Implementação de política pública para o acesso aos testes genéticos na detecção de mutações em BRCA no SUS [Internet]. Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama (FEMAMA). 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://femama.org.br/site/testagem-genetica-e-genomica/>

81. Estatística IB de G e. Projeções da População [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
82. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2026 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
83. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números 2024 [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/controle-do-cancer-de-mama-no-brasil-dados-e-numeros-2024>
84. Lowry KP, Ichikawa L, Hubbard RA, Buist DSM, Bowles EJA, Henderson LM, et al. Variation in second breast cancer risk after primary invasive cancer by time since primary cancer diagnosis and estrogen receptor status. *Cancer*. 2023 Apr 15;129(8):1173–82.
85. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast*. 2019 Apr;44:113–9.
86. Canada's Drug Angency L'Agence des médicaments du Canada - CDA-AMC. Find Reports | CDA-AMC [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/find-reports>
87. Scottish Medicines Consortium - SMC. Search - BRCA and breast cancer [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=BRCA+and+breast+cancer&from=&to=>
88. Autoridade Nacional do medicamento e Produtos de Saúde I.P. - INFARMED. Search - teste genético [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 14]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed>
89. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) : Dépistage et prévention du cancer du du sein [Internet]. 2015 [cited 2025 Jul 14]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein)
90. Cortellis. Clarivate [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 16]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/advsearch/view.do>
91. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [Internet]. 2025. [cited 2025 Oct 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
92. Organização Mundial da Saúde (OMS). WHO Trial Search. [Internet]. 2025. Available from: <<https://trialsearch.who.int/Default.aspx>>
93. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Produtos para Saúde [Internet]. [cited 2025 Oct 19]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>
94. FDA. Premarket Notification [Internet]. 2025. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
95. FDA. Premarket Approval (PMA) [Internet]. 2025. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm>
96. Cortellis. Clarivate TURBO: Use of an Ultra-rapid BRCA1/2 Status Screening Test in Diagnostic and Theranostic Indication: Performance and Interest for Patients and Practitioners [Internet]. 2025. Available from: <https://www.cortellis.com/redirect/intelligence/report/ci/trial/774460>
97. Oxford Nanopore Technologies. Kit de sequenciamento de ligação V14 [Internet]. 2025. Available from: <<https://store.nanoporetech.com/us/productDetail/?id=ligation-sequencing-kit-v14>>
98. Genomic and Immunotherapy Medical Institute. La Newsletter de l'oncogénétique. [Internet]. 2025. Available from: <<https://www.oncobfc.com/sites/product/files/2024-11/La%20newsletter%20de%20l%27oncog%C3%A9n%C3%A9tique%202024.pdf>>
99. Oxford Nanopore Technologies. How nanopore sequencing works [Internet]. 2025. Available from: <<https://nanoporetech.com/platform/technology>>
100. Oxford Nanopore Technologies. MinION [Internet]. 2025. Available from: <https://nanoporetech.com/products/sequence/minion>
101. Oxford Nanopore Technologies. GridION [Internet]. 2025. Available from: <<https://nanoporetech.com/products/sequence/gridion>>

102. Oxford Nanopore Technologies. Selective nanopore sequencing of human BRCA1 by Cas9-assisted targeting of chromosome segments (CATCH) [Internet]. 2025. Available from: <<https://nanoporetech.com/resource-centre/selective-nanopore-sequencing-human-brca1-cas9-assisted-targeting-chromosome>>
103. Shahni SN, Albogami S, Pattnaik B, Azmi I, Ali SM, Dev K, et al. CRISPR-Cas12a based detection of EGFR gene mutation in cell free DNA for early diagnosis of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Sens Biosensing Res* [Internet]. 2025;47:100735. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214180425000017>
104. Shendure J. BRCA mutations can be deadly or harmless. Now CRISPR can tell the difference. 2025 Oct 29; Available from: <<https://brotmanbaty.org/news/brca-mutations-can-be-deadly-or-harmless-now-crispr-can-tell-the-difference#:~:text=BRCA%20mutations%20can%20be%20deadly,to%20the%20formation%20of%20tumors>>
105. Lei W, Hao L, Qiu H, Bian K, Cui T, Zeng W, et al. Quantum-Dot-Encoded Beads-Enhanced CRISPR/Cas-Based Lateral-Flow Assay for the Amplification-Free, Sensitive, and Rapid Detection of Nucleic Acids in Breast Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2024;16(34):44399–408. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.4c05388>
106. Tan C, Xie G, Wu S, Song C, Zhang J, Yi X, et al. Simultaneous detection of breast cancer biomarkers circROBO1 and BRCA1 based on a CRISPR-Cas13a/Cas12a system. *Biosens Bioelectron*. 2024 Aug;258:116373.

## APÊNDICE 1 – Estudos excluídos e motivos

Autor/ano	Título	Exclusão - Motivo
Åacna 2019	Screening of Polish patients for novel BRCA1/2 mutations as underlying factors of ovarian/breast cancer	Tipo de publicação inelegível
Abbasi 2025	Next-generation sequencing in the management of cancer: an evaluation of the clinical effectiveness in Jordan	Tipo de população inelegível
Abu-Helalah 2020	BRCA1 and BRCA2 genes mutations among high-risk breast cancer patients in Jordan	Tipo de desfecho inelegível
Agiannitopoulos 2023	Only 32.3% of Breast Cancer Families with Pathogenic Variants in Cancer Genes Utilized Cascade Genetic Testing	Tipo de desfecho inelegível
Ajaz 2022	Germline Mutation Analysis in Sporadic Breast Cancer Cases with Clinical Correlations	Desenho de estudo inelegível
Al Ajami 2019	Results of NGS panel of hereditary breast and ovarian cancer in Lebanese women	Tipo de publicação inelegível
Aliyeva 2019	Identification and analysis of novel variants associated with breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 genes	Tipo de publicação inelegível
Apessos 2018	Comprehensive BRCA mutation analysis in the Greek population. Experience from a single clinical diagnostic center	Desenho de estudo inelegível
Au 2016	Evaluation of bioinformatics pipeline by semi-simulated mutation controls for accurate germline and somatic mutation detection	Tipo de publicação inelegível
Belaiba 2018	BRCA1/BRCA2 Mutations Shaped by Ancient Consanguinity Practice in Southern Mediterranean Populations.	Tipo de desfecho inelegível
Bouras 2021	Identification and Characterization of New Alu Element Insertion in the BRCA1 Exon 14 Associated with Hereditary Breast and Ovarian Cancer.	Desenho de estudo inelegível
Brianese 2018	BRCA1 deficiency is a recurrent event in early onset triple-negative breast cancer (TNBC): A comprehensive analysis of germline mutations and somatic promoter methylation	Tipo de publicação inelegível
Bublitz 2019	Identification of a novel germline BRCA2 duplication by targeted gene enrichment and next generation sequencing	Tipo de publicação inelegível

Buurman 2019	Characterization of a large novel duplication in BRCA2: How a VUS becomes a pathogenic variant	Tipo de publicação inelegível
Cao 2019	Comprehensive mutation detection of BRCA1/2 genes reveals large genomic rearrangements contribute to hereditary breast and ovarian cancer in Chinese women.	Tipo de publicação inelegível
Capone 2018	Evaluation of a Next-Generation Sequencing Assay for BRCA1 and BRCA2 Mutation Detection.	Tipo de desfecho inelegível
Chevalier 2020	Somatic mRNA Analysis of BRCA1 Splice Variants Provides a Direct Theranostic Impact on PARP Inhibitors.	Desenho de estudo inelegível
Chung 2023	Long-term oncologic outcome of unselected triple-negative breast cancer patients according to BRCA1/2 mutations: a comprehensive single institution study	Tipo de publicação inelegível
Combrink 2021	Mutations in BRCA-related breast and ovarian cancer in the South African Indian population: A descriptive study.	Desenho de estudo inelegível
Costa 2013	Nonoptical massive parallel DNA sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes in a diagnostic setting.	Desenho de estudo inelegível
Crimini 2023	Characteristics and Survival Outcomes of Breast Cancer Patients Discussed at Molecular Tumor Board of European Institute of Oncology	Tipo de publicação inelegível
Cro 2019	Validation of variant filtering pipeline using a CE-IVD software for ngs analysis in breast and ovarian cancer predisposition	Tipo de publicação inelegível
D'Argenio 2018	Beyond BRCA: Multi-gene panel testing to define the extent of germline mutations in a number of related genes	Tipo de publicação inelegível
De Matteis 2024	Prevalence and spectrum of germline BRCA1 and BRCA2 in a cohort of ovarian cancer patients from the Salento peninsula (Southern Italy): a matter of preventive health	Desenho de estudo inelegível
Dodova 2015	Spectrum and frequencies of BRCA1/2 mutations in Bulgarian high risk breast cancer patients.	Desenho de estudo inelegível
Doraczynska-Kowalik 2022	Detection of BRCA1/2 pathogenic variants in patients with breast and/or ovarian cancer and their families. Analysis of 3,458 cases from Lower Silesia (Poland) according to the diagnostic algorithm of the National Cancer Control Programme	Tipo de desfecho inelegível
Ellison 2015	A reliable method for the detection of BRCA1 and BRCA2 mutations in fixed tumour tissue utilising multiplex PCR-based targeted next generation sequencing Cytogenetics and Molecular Diagnostics	Tipo de desfecho inelegível
Eniu 2017	BRCA 1 /2 mutations by next-generation sequencing testing in 200 Romanian highrisk patients with breast cancer	Tipo de publicação inelegível
Ermolenko 2015	Massive Parallel Sequencing for Diagnostic Genetic Testing of BRCA Genes--a Single Center Experience.	Desenho de estudo inelegível
Farber-Katz 2017	Alternative splicing analysis identifies mutation hotspots in hereditary breast and ovarian cancer genes	Tipo de publicação inelegível
Ferreira 2022	15 years of experience of an oncogenetics service in the northeast of Brazil	Tipo de publicação inelegível
Fostira 2016	Pathology of BRCA1-and BRCA2-associated breast cancers: Known and less known connections	Tipo de publicação inelegível
Germani 2018	Rapid detection of copy number variations and point mutations in BRCA1/2 genes using a single workflow by ion semiconductor sequencing pipeline.	Tipo de desfecho inelegível
Goh 2018	Diagnostic yield and genetic counselling challenges of a 19-gene hereditary breast and ovarian cancer panel: The trillium health partners experience	Tipo de publicação inelegível
Guan 2015	Detection of inherited mutations for hereditary cancer using target enrichment and next generation sequencing	Tipo de desfecho inelegível
Guerini-Rocco 2015	The repertoire of somatic genetic alterations of acinic cell carcinomas of the breast: an exploratory, hypothesis-generating study.	Desenho de estudo inelegível
Han 2020	Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangement including BRCA1 promoter-region deletions using next-generation sequencing.	Desenho de estudo inelegível

Hwang 2018	Comparison of Ion Personal Genome Machine Platforms for the Detection of Variants in BRCA1 and BRCA2.	Tipo de desfecho inelegível
Jakimovska 2018	BRCA1 and BRCA2 germline variants in breast cancer patients from the Republic of Macedonia	Tipo de desfecho inelegível
Jandoubi 2024	Genetic testing for hereditary cancer syndromes in Tunisian patients: Impact on health system	Desenho de estudo inelegível
Jouali 2016	First application of next-generation sequencing in Moroccan breast/ovarian cancer families and report of a novel frameshift mutation of the BRCA1 gene	Tipo de desfecho inelegível
Judkins 2015	Development and analytical validation of a 25-gene next generation sequencing panel that includes the BRCA1 and BRCA2 genes to assess hereditary cancer risk.	Tipo de população inelegível
Kartti 2023	Targeted Gene Panel Sequencing Unveiled New Pathogenic Mutations in Patients with Breast Cancer	Desenho de estudo inelegível
Kim 2025	Korean patients with hereditary cancer: a prospective multicentre cohort study protocol exploring psychosocial and health outcomes.	Desenho de estudo inelegível
Koh 2025	Harnessing Institutionally Developed Clinical Targeted Sequencing to Improve Patient Survival in Breast Cancer: A Seven-Year Experience	Tipo de publicação inelegível
Kotoula 2017	The fate of BRCA1-related germline mutations in triple-negative breast tumors.	Desenho de estudo inelegível
Kumar 2019	Standardized analysis of BRCA mutations in carcinoma breast in an Indian cohort	Tipo de publicação inelegível
Kwong 2015	The importance of analysis of long-range rearrangement of BRCA1 and BRCA2 in genetic diagnosis of familial breast cancer.	Desenho de estudo inelegível
Kwong 2016	Detection of Germline Mutation in Hereditary Breast and/or Ovarian Cancers by Next-Generation Sequencing on a Four-Gene Panel	Tipo de desfecho inelegível
Laarabi 2017	High frequency of the recurrent c.1310_1313delAAGA BRCA2 mutation in the North-East of Morocco and implication for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control	Tipo de desfecho inelegível
Lee 2018	Prevalence of pathogenic mutations in Korean hereditary breast-ovarian cancer	Tipo de publicação inelegível
Lee 2022	Next Generation Sequencing is a Reliable Tool for Detecting BRCA1/2 Mutations, Including Large Genomic Rearrangements	Tipo de publicação inelegível
Liang 2018	Prevalence and spectrum of BRCA1/2 Germline mutations in women with breast cancer in China based on next-generation sequencing	Desenho de estudo inelegível
Lila 2024	Mutation Spectrum Analysis of BRCA1/2 Genes for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the Indian Population	Tipo de desfecho inelegível
Liu 2021	Four novel BRCA variants found in Chinese hereditary breast cancer patients by next-generation sequencing	Desenho de estudo inelegível
Machácková 2016	Retrospective NGS Study in High-risk Hereditary Cancer Patients at Masaryk Memorial Cancer Institute	Idioma inelegível
Machackova 2019	Twenty years of BRCA1 and BRCA2 molecular analysis at MMCI-current developments for the classification of variants	Desenho de estudo inelegível
Magliacane 2015	Rapid targeted somatic mutation analysis of solid tumors in routine clinical diagnostics.	Tipo de teste índice inelegível
Matusin 2025	Prevalence and spectrum of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in multiethnic cohort of breast cancer patients in Brunei Darussalam	Desenho de estudo inelegível
Meng 2020	BRCA1 c.5470_5477del, a founder mutation in Chinese Han breast cancer patients.	Tipo de desfecho inelegível
Mestre Terkemani 2021	The usefulness of a panel of genes in the study of hereditary breast and ovarian cancer syndrome	Tipo de publicação inelegível
Meynard 2017	Real-life study of BRCA genetic screening in metastatic breast cancer	Tipo de publicação inelegível

Miao 2022	Detection of Breast Cancer Lump and BRCA1/2 Genetic Mutation under Deep Learning	Tipo de desfecho inelegível
Michalovska 2019	Spectrum of mutations in hereditary cancer syndromes associated genes in patients at high risk of breast and ovarian cancer	Tipo de publicação inelegível
Mighri 2020	Identification of Novel BRCA1 and RAD50 Mutations Associated with Breast Cancer Predisposition in Tunisian Patients.	Tipo de desfecho inelegível
Mitkova 2016	Mutation screening of Bulgarian hereditary breast and ovarian cancer patients with multi-gene cancer panel	Tipo de publicação inelegível
Nagy 2021	Germline and Somatic mutations in postmenopausal breast cancer patients.	Desenho de estudo inelegível
Neveling 2017	BRCA Testing by Single-Molecule Molecular Inversion Probes.	Tipo de população inelegível
Nicolussi 2019	Next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 genes for rapid detection of germline mutations in hereditary breast/ovarian cancer.	Tipo de desfecho inelegível
Nicolussi 2019	Identification of novel BRCA1 large genomic rearrangements by a computational algorithm of amplicon-based Next-Generation Sequencing data	Tipo de publicação inelegível
Nishimura 2016	BRCA1 and BRCA2 NGS sequencing and pathogenic variants prevalence in female patients in Brazil	Tipo de publicação inelegível
Oranratnachai 2023	Characteristics of breast cancer patients tested for germline BRCA1/2 mutations by next-generation sequencing in Ramathibodi Hospital, Mahidol University	Desenho de estudo inelegível
Ozcelik 2012	Long-range PCR and next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer.	Desenho de estudo inelegível
Papamentzelopoulou 2019	Prevalence and founder effect of the BRCA1 p.(Val1833Met) variant in the Greek population, with further evidence for pathogenicity and risk modification.	Desenho de estudo inelegível
Park 2016	Comparison of Targeted Next-Generation and Sanger Sequencing for the BRCA1 and BRCA2 Mutation Screening	Tipo de publicação inelegível
Park 2020	Performance evaluation of an amplicon-based next-generation sequencing panel for BRCA1 and BRCA2 variant detection.	Tipo de desfecho inelegível
Pinto 2016	Implementation of next-generation sequencing for molecular diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer highlights its genetic heterogeneity	Tipo de população inelegível
Pinto 2019	Large genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in the Portuguese population	Tipo de publicação inelegível
Poon 2021	Laboratory Verification of a BRCA1 and BRCA2 Massively Parallel Sequencing Assay from Wet Bench to Bioinformatics for Germline DNA Analysis.	Tipo de população inelegível
Poulet 2016	Improved efficiency and reliability of NGS amplicon sequencing data analysis for genetic diagnostic procedures using AGSA software	Tipo de comparador inelegível
Prajzendanc 2025	BRCA1 promoter hypermethylation is not associated with germline variants in Polish breast cancer patients.	Desenho de estudo inelegível
Qi 2020	Detection of a BRCA1 c.2013_2014ins GT variant in an ethnic Han Chinese pedigree affected with breast cancer	Idioma inelegível
Qian 2017	Identification of pathogenic retrotransposon insertions in cancer predisposition genes.	Tipo de população inelegível
Que 2018	Incidence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among Filipinos	Tipo de publicação inelegível
Que 2018	Incidence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among Filipinos	Duplicata
Ramic 2019	Pathohistological characteristics of breast cancer in BRCA-positive and BRCA-negative women	Tipo de publicação inelegível
Roomere 2016	Prevalence of pathogenic gene variants associated with breast cancer and ovarian cancer in Estonia	Tipo de publicação inelegível
Rosado Jimenez 2021	Prevalence and phenotype, of the most frequent brca1/brca2 mutations, related to the hereditary breast and ovarian cancer syndrome, in families from murcia (South-East of Spain)	Tipo de publicação inelegível

Rostami 2020	Gene Panel Testing in Hereditary Breast Cancer.	Tipo de desfecho inelegível
Rweyemamu 2022	Prevalence and Spectrum of Germline SNV/indel and CNVs in BRCA1 and BRCA2 Genes among Breast Cancer Patients in Tanzania	Tipo de publicação inelegível
Rweyemamu 2023	Breast cancer in East Africa: Prevalence and spectrum of germline SNV/indel and CNVs in BRCA1 and BRCA2 genes among breast cancer patients in Tanzania.	Desenho de estudo inelegível
SaÇ§ 2019	Identification of BRCA1/2 Variants via Next Generation Sequencing for Therapeutic Approach	Tipo de publicação inelegível
Schenkel 2016	Clinical Next-Generation Sequencing Pipeline Outperforms a Combined Approach Using Sanger Sequencing and Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification in Targeted Gene Panel Analysis.	Tipo de desfecho inelegível
Shah 2018	Mutation analysis of BRCA1/2 mutations with special reference to polymorphic SNPs in Indian breast cancer patients	Desenho de estudo inelegível
Shen 2019	BRCA1/2 mutation spectrum in Chinese early-onset breast cancer	Desenho de estudo inelegível
Smith 2018	Early comprehensive genomic profiling of high-risk cancers results in early treatment changes	Tipo de publicação inelegível
Subaşıoğlu 2023	Genetic, Surgical and Oncological Approach to Breast Cancer, with BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN and TP53 Variants	Tipo de desfecho inelegível
Sukarayothin 2023	Characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancers: Results from a single-center observational study in Thailand	Tipo de publicação inelegível
Sullivan 2012	Developing national guidance on genetic testing for breast cancer predisposition: the role of economic evidence?	Tipo de desfecho inelegível
Suryavanshi 2017	Detection of false positive mutations in BRCA gene by next generation sequencing	Tipo de desfecho inelegível
Tamimi 2023	Challenges and Dilemmas Following a Traceback Approach for Genetic Counseling and Genetic Testing for Pathogenic Germline Mutations among High-Risk Patients Previously Diagnosed with Breast Cancer	Tipo de publicação inelegível
Terkelsen 2020	Impact of genetic counseling on the uptake of contralateral prophylactic mastectomy among younger women with breast cancer	Desenho de estudo inelegível
Theisen 2020	Hereditary breast and ovarian cancer: Two cases of double heterozygosity for pathogenic variants in the BRCA1 or BRCA2 and ATM genes	Tipo de publicação inelegível
Tunon De Lara 2017	Rapid germline BRCA screening for locally advanced breast cancer changes surgical procedure after neoadjuvant chemotherapy	Tipo de publicação inelegível
Uyisenga 2020	Screening of germline mutations in young Rwandan patients with breast cancers.	Tipo de desfecho inelegível
Vasan 2014	A targeted next-generation sequencing assay detects a high frequency of therapeutically targetable alterations in primary and metastatic breast cancers: implications for clinical practice.	Tipo de desfecho inelegível
Vidal 2021	Comprehensive analysis of germline mutations in northern Brazil: a panel of 16 genes for hereditary cancer-predisposing syndrome investigation.	Tipo de desfecho inelegível
Wu 2020	Profiling of the germline mutation BRCA1: p.Ile1845fs in a large cohort of Han Chinese breast cancer.	Tipo de desfecho inelegível
Xi 2024	Economic evaluation of extended panel analysis in cancer patients with historical NHS diagnostic germline genetic testing –A modeling study based on real-world data	Desenho de estudo inelegível
Zang 2022	Prevalence of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in 8627 unselected patients with breast cancer: stratification of age at diagnosis, family history and molecular subtype	Tipo de desfecho inelegível
Zhang 2012	Recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients of African ancestry.	Desenho de estudo inelegível
Zhang 2020	31P BRCA1/2 gene mutation detection in 2686 Chinese clinical samples based on NGS HANDLE technology	Tipo de publicação inelegível



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**