



HTA italiana della tomosintesi e panoramica degli studi

Venturelli Francesco, Paolo Giorgi Rossi

Bari 18 Maggio 2023

Introduzione



- Tomosintesi Vs Mammografia Digitale in screening mammografico

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---



Adolopment

Meta-analisi
Meta-analisi

CONTESTO

CONTESTO

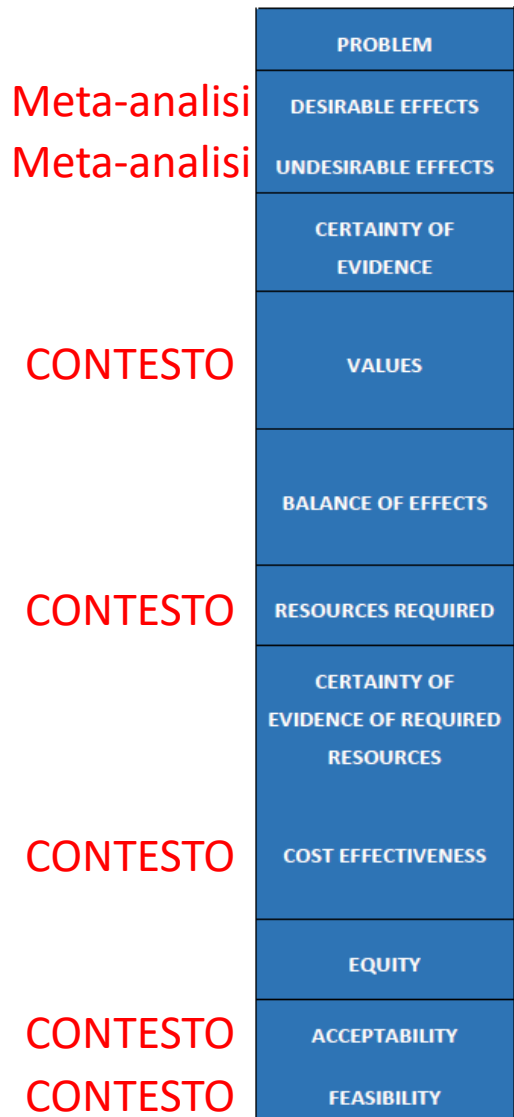
CONTESTO

CONTESTO

CONTESTO

JUDGEMENT

PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			No known undesirable outcomes
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know



- Breast Cancer Detection – molto generalizzabile
- Breast cancer stage (inferred from invasive cancer detection rate) – molto generalizzabile
- Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM) – molto generalizzabile
- Interval breast cancer – molto generalizzabile
- False positive recall for assessment – contesto specifico
- Radiation exposure – molto generalizzabile

Desirable effect – cross-sectional data: detection rate

Date of last search: January 2020

Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)
Breast Cancer Detection ^a	432029 (10 observational studies) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕⊕⊕⊙ MODERATE ^d	RR 1.36 (1.22 to 1.51)	Study population 573 per 100,000	206 more per 100,000 (126 more to 292 more)
Breast cancer stage (inferred from invasive cancer detection rate)	217069 (5 observational studies) ^{1,5,6,7,9,b,c}	⊕⊕⊕⊙ MODERATE ^{d,e}	RR 1.34 (1.19 to 1.51)	Study population 464 per 100,000	158 more per 100,000 (88 more to 237 more)

Outcomes	Study	Nº of participants (studies)	Effect measure	Relative effect (95% CI)	Risk difference with screening using digital breast tomosynthesis
Breast Cancer Detection	TOSYMA Screening Trial ¹	99 689	OR	1.48, 95% CI 1.25–1.75	2.3 per 1000; 95%CI 1.3 to 3.3
	Houssami 2021 ^{2 a}		Pooled incidence rates per 1000	9.03; 95% CI 8.53–9.56	/

Undesirable effect – cross-sectional data: Falsi positivi

Date of last search: January 2020

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)
False positive recall for assessment ⁹	428802 (10 observational studies) ^{1,10,2,3,4,5,6,7,8,9,b,c}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,h}	RR 0.80 (0.66 to 0.97)	Study population 4,382 per 100,000	876 fewer per 100,000 (1,490 fewer to 131 fewer)

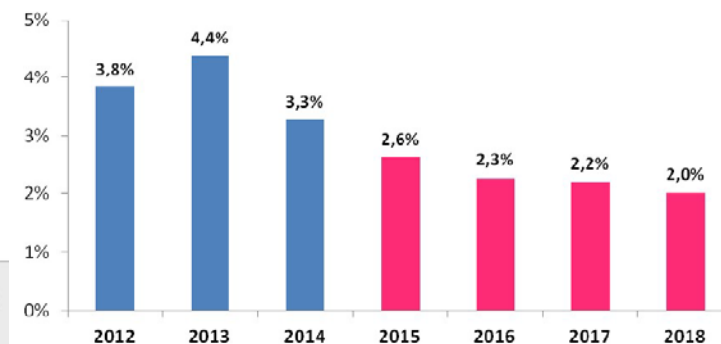
Outcomes	Study	N° of participants	Outcome measure	Point estimate	Risk difference with 95%CI
False positive recall for assessment	MAITA	114,000	%	(5,05% vs 4,43%).	RR 1,14 IC95% 1.14-1.08
	Kerlikowske 2022 ¹	504427	Rates per 1000 screens	66.2 DBT vs 83.4 DM	-17.2; 95% CI, -25.2 to -9.2

Programma di Trento.

DBTcon 2D sintetica a partire dal novembre 2014. 74.000 donne 50-69

Presentazione Convegno SIHTA 2019, Mantovani et al.; Battisti 2022

Percentuale di donne richiamate per approfondimenti tra le Invitate:



Lo studio Tosyma riporta i richiami e non trova una sostanziale differenza (OR 0.98 (0.92 to 1.03)).

Undesirable effect – longitudinal data

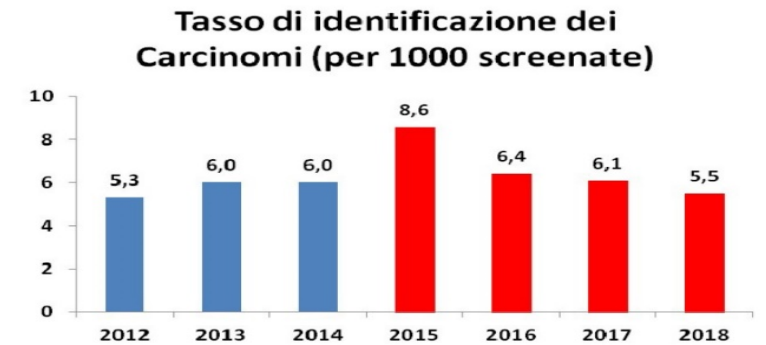
Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)
Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM)	72017 (1 observational study) ^{11,f}	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^d	RR 0.70 (0.56 to 0.88)	Study population 558 per 100,000	167 fewer per 100,000 (245 fewer to 67 fewer)

Studio Norvegese (Hovda 2019)

Programma di Trento.

DBTcon 2D sintetica a partire dal novembre 2014. 74.000 donne 50-69.

Presentazione Convegno SIHTA 2019, Mantovani et al.; Battisti 2022

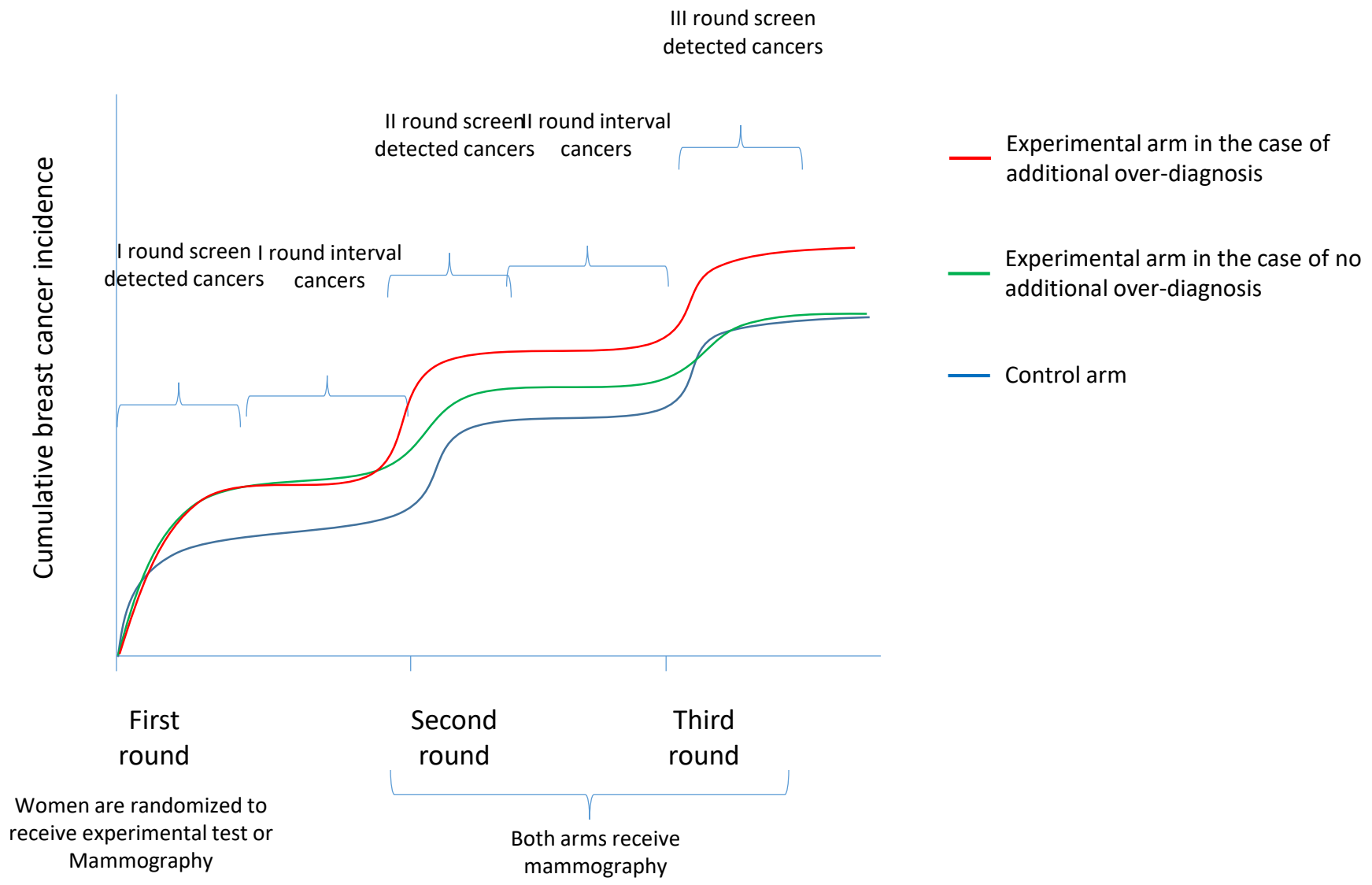


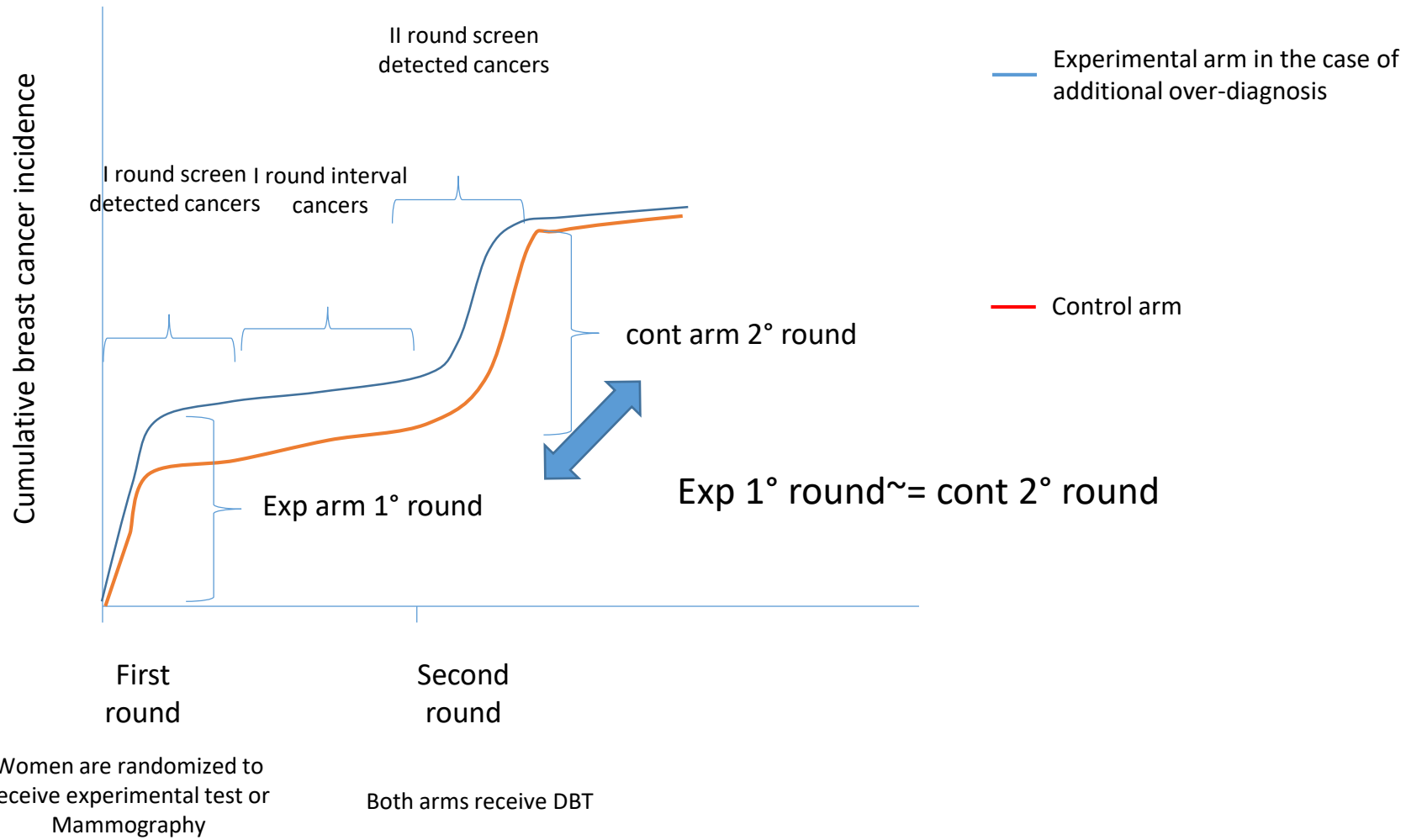
Round	Aderenti	Carcinomi	Cancer Detection Rate	Risk Ratio (95% CI)
2013-14	50190	301	6,0%	1,00 (-- ; --)
2015-16	53352	402	7,5%	1,25 (1,08 ; 1,45)
2017-18	55151	318	5,8%	0,96 (0,82 ; 1,12)

Desirable effect – longitudinal data

Outcomes	Nº of participants (studies) Follow up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)	
				Risk with digital mammography	Risk difference with (Post-meeting) screening using digital tomosynthesis (including synthesised 2D images)
Interval breast cancer ⁱ	784166 (8 observational studies) ^{11,12,13,14,15,16,17,18,b}	⊕○○○ VERY LOW ^{d,j}	RR 1.04 (0.90 to 1.20)	Study population 103 per 100,000	4 more per 100,000 (10 fewer to 21 more)

Outcomes	Study	Nº of participants (studies)	Effect measure	Relative effect (95% CI)	Risk difference with screening using digital breast tomosynthesis
Interval cancer	Kerlikowske 2022 ³	504150	screening outcomes per 1000 examinations	0.57 DBT vs 0.61 DM	-0.04; 95%CI, -0.14 to 0.06
	Houssami 2021 ^{2a}	129,969 DBT and 227,882 mammography	Pooled rates per 1000 screens	1.56/1000 DBT vs 1.75/1000 DM	-0.15/1000; 95%CI -0.59 to 0.29
	TO-BE ⁴	14 848	Rates per 1000 screened woman OR	1.6/1000 DBT vs 2.8/1000 DM 0.6 (95% CI: 0.3, 0.9)	/





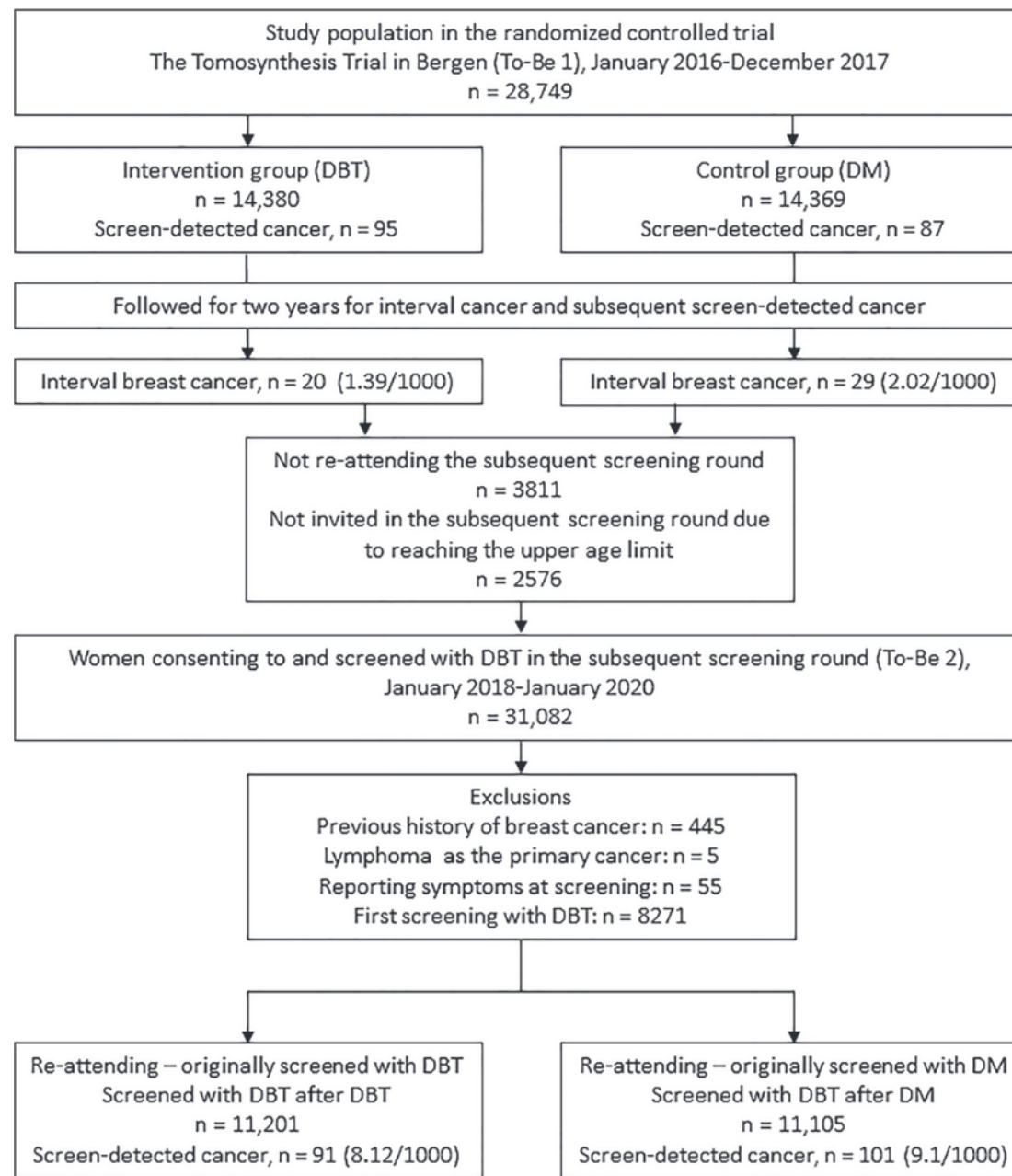


Figure 1: Flowchart shows women consenting and screened in the Tomosynthesis Trial in Bergen in January 2016 to December 2017 (To-Be 1), details on the additional 2-year follow-up, women consenting and screened in the subsequent screening round in January 2018 to January 2020 (To-Be 2), exclusions, and final trial populations. DBT = digital breast tomosynthesis, DM = digital mammography.

Randomized in Proteus e REtomo
100,743

DBT+DM
42,242

DM
56,543

negative
41,724

positive
2466

Positive
2713

negative
53,830

5.05% vs 4.43
RR 1.14 (1.14-1.08)

cancers
359
(8,5/1000)

cancers
311
(5,5/1000)

RR 1.51 (1.31-1.75)

Interval ca
63
(1,5/1000)

Interval ca
86
(1,5/1000)

RR 0.93 (0.63-1.37)

DM
36,493

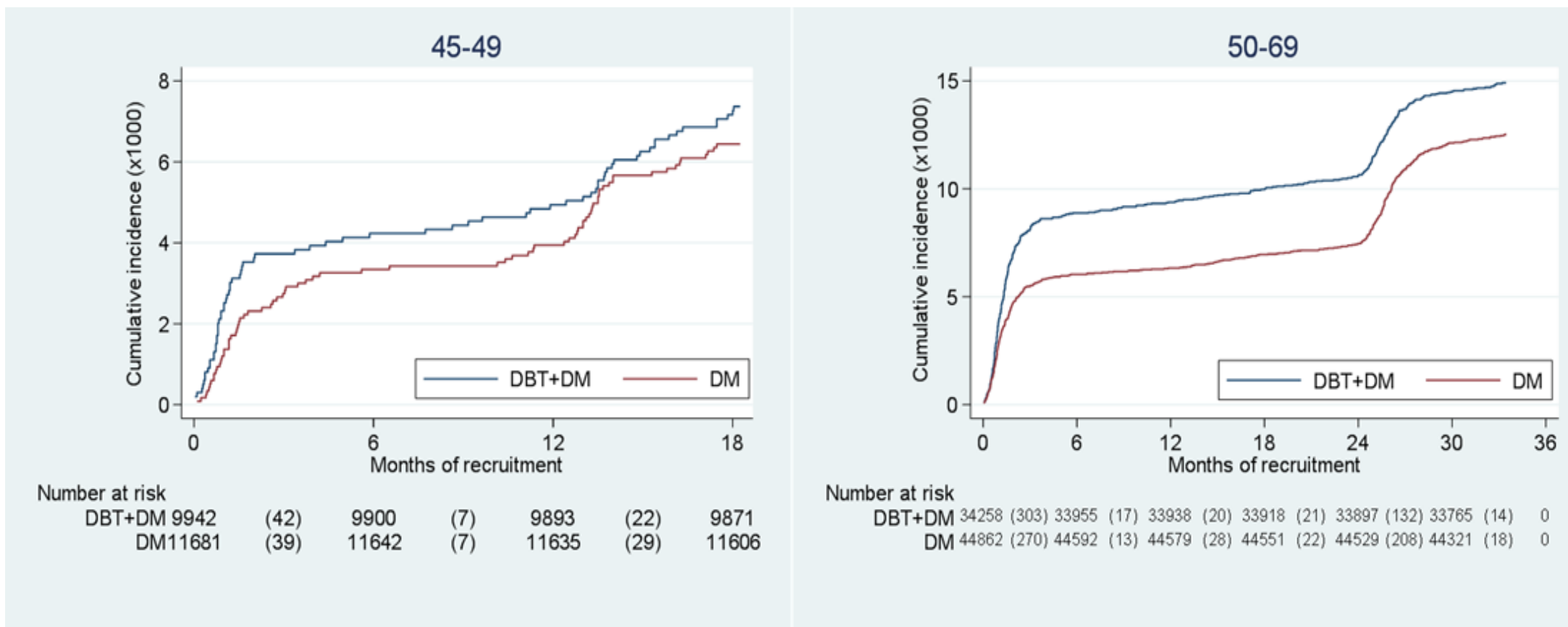
DM
46,445

cancers
167
(4.6/1000)

cancers
257
(5,5/1000)

RR 0.83 (0.68-1.02)

Figura 9.1.3. Incidenza cumulativa complessiva per età (Reggio Emilia e Torino). Follow-up per le donne di 45-49 anni è a 18 mesi dal reclutamento e per le donne di 50-69 anni follow-up è a 33 mesi dal reclutamento.

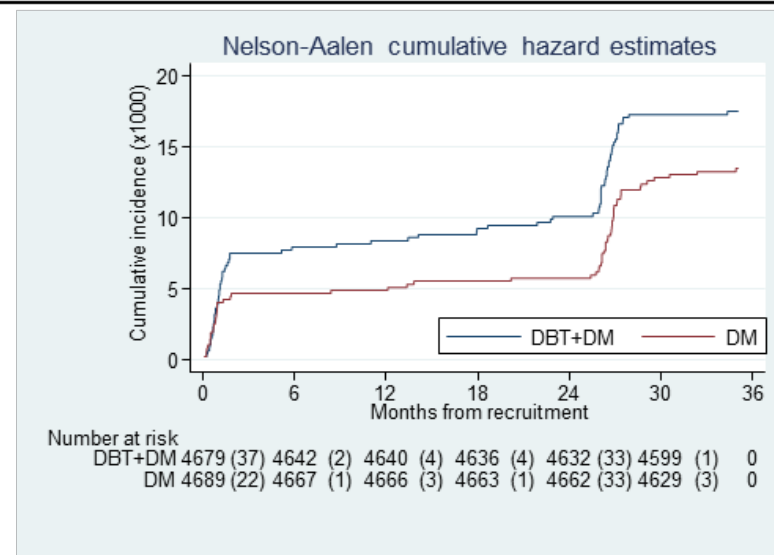
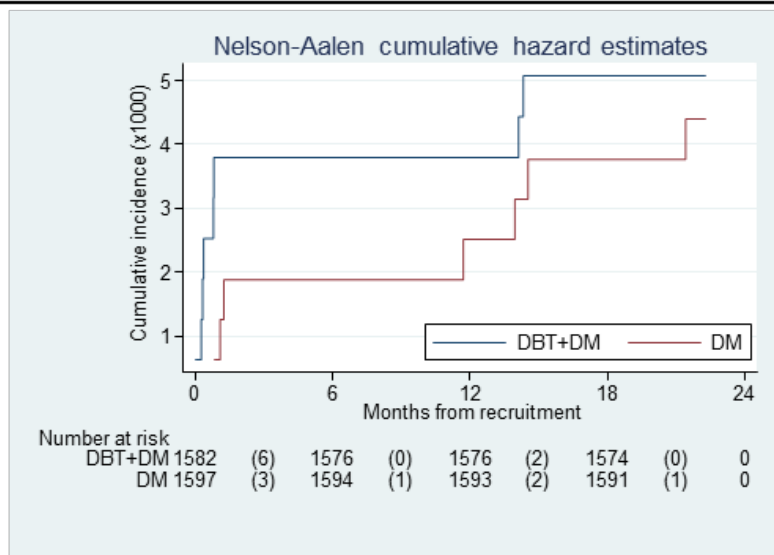


Incidenza cumulativa complessiva per età (Reggio Emilia e Torino). Follow-up per le donne di 45-49 anni è a 18 mesi dal reclutamento e per le donne di 50-69 anni follow-up è a 33 mesi dal reclutamento.

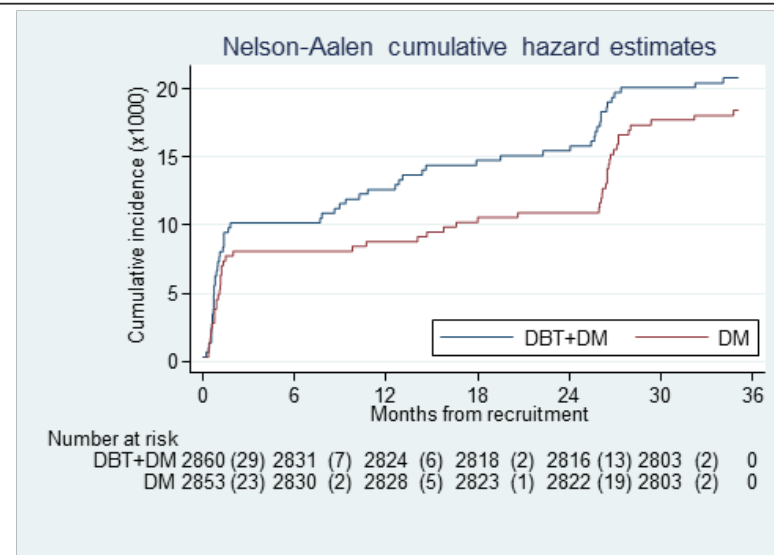
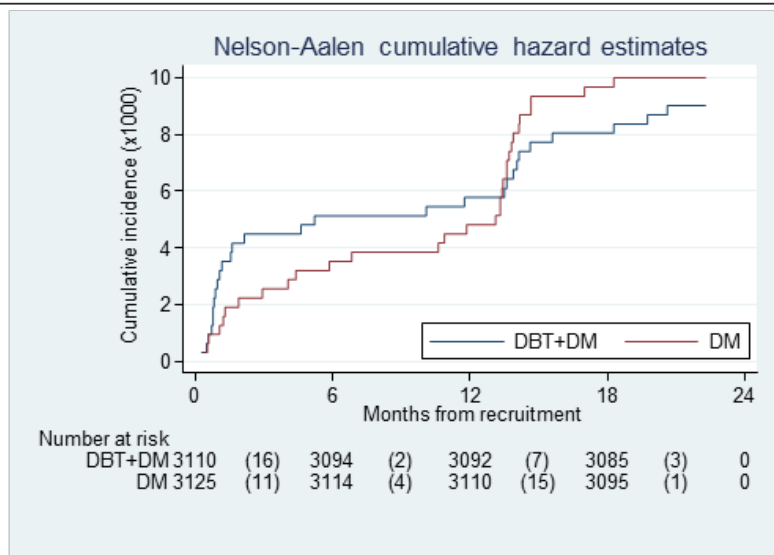
45-49

50-69

Density A+B



Density C+D



Desirable effect – longitudinal data

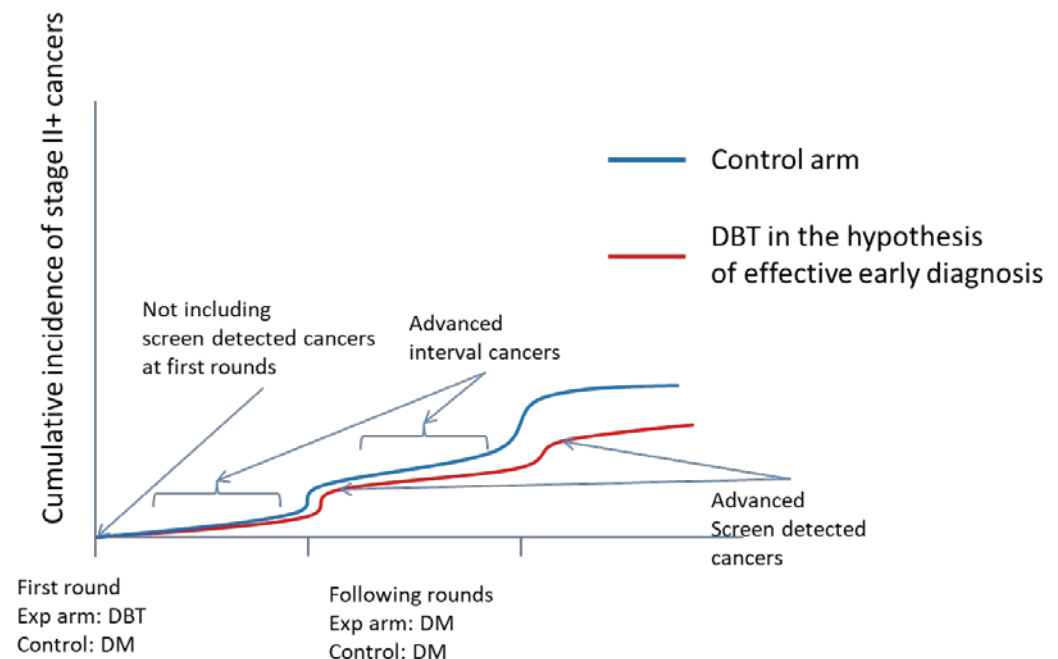
Cancro in stadio avanzato ai round successivi:

L'incidenza di cancro avanzato agli screening successivi è uno degli endpoint co-primari dello studio MAITA, non è ancora disponibile.

Kerlikowske 2022:

La DBT ha rivelato un tasso significativamente inferiore di tumori avanzati rispetto alla mammografia digitale (0.36 vs 0.45/1000 Mx; differenze, -0.09; 95% CI, -0.18 to -0.01),

lo studio non è randomizzato. Non è possibile distinguere i cancro avanzati diagnosticati al primo round con DBT, da quelli diagnosticati nei round successivi, che rappresentano il vero outcome d'interesse per stimare l'impatto della DBT sulla prognosi.



Undesirable effect – cross-sectional data

Outcomes	Study	Nº of participants	Outcome measure	Point estimate	Risk difference with 95%CI
Radiation dose	STORM-2 ³	1,208	MGD – mean glandular dose (mGy)	CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy	/

Dose di radiazioni:

Nello studio MAITA, la dose mediana 1,3 volte superiore: ovvero di 6,40 mGy (IQR, 5,68-7,36 mGy) e 4,84 mGy (IQR, 4,24-5,72 mGy) rispettivamente per DBT e DM (Pattacini 2018 doi:10.1148/radiol.2018172119).

Gennaio 2018: +38% DBT rispetto a FFDM (CC: FFDM=1.366 mGy, DBT=1.858 mGy; MLO: FFDM=1.374 mGy, DBT=1.877 mGy).

MBTST, la dose media di radiazioni ghiandolari era leggermente inferiore nella tomosintesi mammaria digitale rispetto alla mammografia digitale (2,3 mGy [SD 0,7] vs 2,7 mGy [0,8]).

Outcomes desirable and undesirable effects

↑ **Breast Cancer Detection**

↑ **Breast cancer stage (inferred from invasive cancer detection rate)**

↓ **Breast cancer detection (second round screening with DM alone after a first round of DBT or DM)**

↓ **Interval breast cancer**

↑ **False positive recall for assessment**

↑ **Radiation dose**

- Breast cancer mortality - non riportato
- Quality of life - non riportato
- Radiation induced cancers-related to radiation dose - non riportato
- Other causes of mortality - non riportato

Valutazione impatto organizzativo ed economico progetto MAITA Metodi

Impatto economico – metodi

Modelli per la Budget Impact Analysis:

- Parametri: positività, tasso biopsie, detection rate per braccio (DBT e DM) e per età (45 anni, 46-49, 50-74). Fonti: dati MAITA, Puliti 2018 per detection rate DM in 45enni.
- Proporzione densità $c+d$ e sola densità d in età 45-49 anni e 50-69 anni. Fonti: MAITA RE
- Parametri per scenari densità (DBT in $c+d$ o DBT in d). Fonti: MAITA. Detection rate in 45enni DBT e DM modellizzati a partire da dati MAITA e Puliti 2018.

Totale donne target (45-74aa, Italia)	12,872,071 DemoISTAT
Adesione	60% Report ONS
Orizzonte temporale	4 anni (2023-2026)
Round di screening	2 round (cadenza biennale)

Costi unitari	DM	DBT	Differenziale
I livello [^]	32,40 €	39,76 €	23%
II livello [°]	83,88 €	83,88 €	
Costo VAB*	583,21 €	583,21 €	
Costo medio trattamento [§]	6.496,68 €	6496,68 €	

[^]Dettaglio stima costo I livello DBT in box dedicato

[°]Il livello invariato perché a fronte di aumento del tasso di biopsie in DBT rispetto a DM (0,22 Vs 0,17)m in DBT II livello viene sottratto il costo di imaging (ingrandimento DM o DBT) non necessario

*VAB stimate nel 6,37% dei secondi livelli in accordo con dato MAITA

[§]Costi trattamento carcinomi invasivi da Francisci 2020 e stima per in situ (stadio I – costi chemioterapia)

Stima costo I livello DBT sulla base di differenziale tempi acquisizione e lettura		
	Costo	Fonte
Costo I livello DM	32,40 €	ONS 2011
Costo radiologo per DM (al minuto)	1,10 €	ONS 2011
Media pesata minuti lettura e refertazione mammografia digitale	2,67	ONS 2011
Differenziale tempo di lettura DBT Vs DM	1,7	MAITA Reggio Emilia
Differenziale costo radiologo per lettura DBT rispetto a DM	4,11 €	$[(1,1*2,67*1,7)-(1,1*2,67)]*2$
Costo TSRM per DM (al minuto)	0,43 €	ONS 2011
Media minuti esecuzione mammografia di I livello scr organizzato	18,15	ONS 2011
Differenziale tempo acquisizione DBT Vs DM	1,42	MAITA San Donato
Differenziale costo TSRM per esecuzione DBT rispetto a DM	3,25 €	$(0,43*18,15*1,42)-(0,43*18,15)$
Costo stimato I livello DBT	39,76 €	$(32,40€+ 4,11€+ 3,25€)$

Impatto economico – BIA

Scenario DBT per tutte	Totale*	Escludendo costi trattamenti*
Costo totale DM per tutte	1.105.346.557	570.424.138
<i>I livello</i>	500.466.121	500.466.121
<i>II livello</i>	69.958.018	69.958.018
<i>Trattamenti</i>	534.922.418	
Costo totale Scenario	1.330.049.050	687.715.431
<i>I livello</i>	614.218.363	614.218.363
<i>II livello</i>	73.497.068	73.497.068
<i>Trattamenti</i>	642.333.619	
Differenziale totale	224.702.493	117.291.293
Differenziale %	20,3%	
Scenario DBT 45-49 e DM 50-74	Totale*	Escludendo costi trattamenti*
Costo totale DM per tutte	1.105.346.557	570.424.138
Costo totale Scenario	1.140.711.361	593.037.821
Differenziale totale	35.364.804	22.613.682
Differenziale %	3,2%	

Tabella 9.2.2.E. Risultati della Budget Impact Analysis per lo scenario base (DBT per tutte le donne) e per gli altri scenari di implementazione DBT e analisi di sensibilità sui centri di Reggio Emilia e Torino.

Impatto economico – metodi

Modelli per la Cost-Consequence Analysis:

1. costo per cancro intervallo evitato: sebbene diminuzione dei cancri intervallo non significativa, utilizzato valore puntuale di riduzione osservata su dati pooled di RE e TO, overall o solo in età 45-49.
2. costo per “lesione anticipata”: calcolato costo per lesioni in più trovate al baseline dalla DBT sotto i due scenari (DBT per tutte e DBT solo 45-49).
 - Analisi i sensibilità considerando non tutte le lesioni trovate in più come “anticipate” ma solo quelle che non sono state rilevate nell’incidenza cumulativa successiva.

Per tutti i modelli, il differenziale dei costi è quello stimato dalla BIA.

Problema metodologico: abbiamo deciso di non utilizzare i modelli esistenti per stimare l’impatto della DBT sulla mortalità perché nessun modello esistente è in grado di riprodurre nelle sue predizioni la discrepanza sulla stima di sensibilità:

Aumento dei veri positivi \neq diminuzione dei falsi negativi

Impatto economico – CCA

Costo per Cancro Intervallo Evitato

Scenario	Donne target	Tasso CI con DBT	Tot CI con DBT	Tasso CI con DM	Tot CI con DM	CI evitati	Costo differenziale totale	Costo totale * unita
DBT per tutte	12.872.071	0,00145	18713,94	0,00154	19860,90	1146,96	224.702.493 €	195.911 €
DBT solo 45-49	2.313.721	0,00080	1861,78	0,00111	2574,98	713,21	35.364.803,87 €	49.585,57 €

Costo per Lesione anticipata

Scenario	Donne target	Tasso Lesioni con DBT	Tot Lesioni con DBT	Tasso Lesioni con DM	Tot Lesioni con DM	Lesioni Anticipate	Costo differenziale totale	Costo totale * unita
DBT per tutte	12.872.071	0,0079	101749,50	0,0052	67110,88	34638,61	224.702.493 €	6.487 €
DBT solo 45-49	2.313.721	0,0044	10204,71	0,0029	6679,63	3525,08	35.364.803,87 €	10.032,35 €

Costo per Lesione anticipata - analisi di sensibilità considerando solo lesioni non presenti in incidenza cumulativa

Scenario	Donne target	Tasso Lesioni con DBT	Tot Lesioni con DBT	Tasso Lesioni con DM	Tot Lesioni con DM	Lesioni Anticipate	Lesioni anticipate non in incidenza cumulativa	Costo differenziale totale	Costo totale * unita
DBT per tutte	12.872.071	0,0079	101749,50	0,0052	67110,88	34638,61			
incidenza cumulativa	12.872.071	0,0129	166288,52	0,0106	136135,30	30153,22	4485,40	224.702.493 €	50.096 €
DBT solo 45-49	2.313.721	0,0044	10204,71	0,0029	6679,63	3525,08			
incidenza cumulativa	2.313.721	0,0086	19791,84	0,0078	18144,06	1647,78	1877,30	35.364.803,87 €	18.838,15 €

Tabella 9.2.2.E. Risultati della Cost Consequence Analysis per lo scenario base (DBT per tutte le donne) e per lo scenario di implementazione DBT per le donne di età 45-49 anni, e relative analisi di sensibilità sui costi per lesione anticipata

Equity

Intervista strutturata di key person: 3 su 5 intervistati ritengono che non sia plausibile un impatto sull'equità verticale.

Considerazioni:

“L'implementazione dello screening in DBT aumenterebbe l'adesione. Sicuramente impatterebbe per lo stato socio economico più elevato che ha la possibilità di eseguire l'esame a pagamento.”

“In linea generale donne di livello SES più elevato tendono ad avere una maggiore conoscenza della tomosintesi e in molti casi l'hanno già effettuata in contesti opportunistici e spesso la richiedono.

...Su coloro che temono un aumento di esposizione radiologica potrebbe rivelarsi un deterrente.

Anche su queste tematiche si aprirebbero nuove necessità comunicative che lo screening organizzato dovrebbe gestire.”

Equità geografica?

Acceptability

Radiologi:

- disomogeneità nelle indicazioni e nella selezione dei pazienti; uso delle immagini 2D sintetica; difficoltà nell'accesso a procedure di biopsia a guida stereotassica con DBT (Gao 2017).
- Incremento dei tempi di lettura, difficoltà di ottimizzare il workflow e l'uso della 2D sintetica (MAITA).

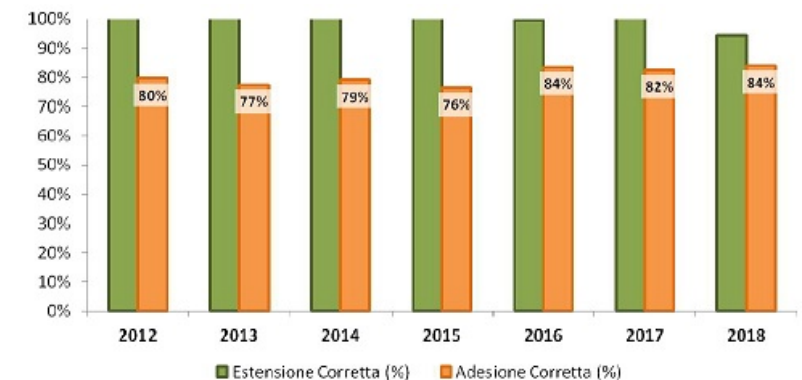
TSMR:

- una minore accettabilità per le donne della DBT+DM con doppia con doppia compressione.

Donne:

- I dati di adesione al trial sono alti (in tutti i centri è maggiore del 65%, e maggiore dell'80% se si escludono i motivi tecnici per mancata possibilità di randomizzazione).
- 12% delle donne 45enni (survey Firenze) conosceva la tomosintesi o l'aveva già effettuata prima del primo invito.

Programma di Trento. Adesione
Presentazione Convegno SIHTA 2019,



Feasibility

- La dotazione di mammografi pro capite in Italia è fra le più alte in Europa, 66% con meno di 10 anni di vita (NSIS ed EUROISTAT)
- I controlli di qualità richiedono un raddoppio dei tempi nella fase di introduzione e a regime un incremento di circa 8 ore per controllo di qualità semestrale per mammografo. Questi sono minori se la DBT è già in uso per la clinica o i II livelli.
- L'ottimizzazione dei processi di lettura sulle workstation e refertazione su RIS-PACS.
- Si stima un aumento del 30% di spazio memoria sul totale di attività del dipartimento diagnostica.
- L'impatto sulla logistica e organizzazione degli inviti sarebbe rilevante solo in caso di implementazione per fasce di età o per densità.

Feasibility

- Aumento di circa il 100% della singola lettura che impatta con una riduzione del 33% delle letture per seduta.
- Il tempo di acquisizione dell'immagine raddoppia, con un impatto sulla riduzione delle mammografie per ora per mammografo che va da nessuna riduzione a un meno 30%.
- E' possibile che parte dell'impatto in termini di riduzione del numero di letture o di acquisizioni sia dovuto al setting sperimentale.
- I tecnici di radiologia identificano la necessità di una formazione specifica per rispondere alle domande delle utenti in caso di introduzione della nuova tecnologia.
- I percorsi personalizzati necessitano di informazione per le donne e formazione per il personale di front office (tecnici, call centre, radiologi).
- Sono necessarie campagne informative dirette alla popolazione target.

Risultati – Impatto organizzativo ed economico

• Impatto organizzativo

- apparecchiature esistenti
- controlli qualità fisica sanitaria
- infrastrutture informatiche
- logistica e organizzazione inviti
- tempi di lettura



100% (riduzione ≈33% letture/seduta)



- tempi acquisizione immagini

100% (riduzione acquisizioni/ora?)

- accettabilità
- equità

FEASIBILITY


GRADEpro | GDT

ACCEPTABILITY

EQUITY

• Impatto economico

• Budget impact analysis

- Costo per donna sottoposta a screening 
≈ 20% (89€ Vs 74€; I e II livello)
8,5% per densità BI-RADS c e d;
1,6% per densità BI-RADS d;
3,2% per donne di 45-49 anni

RESOURCES REQUIRED

• Cost-consequence analysis

- Costo per cancro evitato: **195.000 €**
- Costo per lesione anticipata: **6500 – 50.000 €**



COST EFFECTIVENESS

Discussione

- Secondo le linee guida Europee, la tomosintesi può essere utilizzata nei programmi di screening.
- Questa raccomandazione si basa su evidenze deboli, soprattutto per l'assenza di dati sulle conseguenze a lungo termine; non conosciamo l'impatto della maggior sensibilità né sulla mortalità, né sulla sovradiagnosi.
- L'introduzione della tomosintesi comporta un aumento dei costi totali dello screening del 20%, quasi completamente determinato dall'aumento dei tempi di lettura. L'adozione in gruppi che possano averne maggiori benefici sarebbe minore.
- L'impatto organizzativo ha identificato criticità a cui corrispondono possibili soluzioni, ad eccezione della disponibilità di risorse umane.
- L'adozione della raccomandazione europea aprirà necessariamente una fase di programmazione nelle regioni.



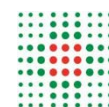
GISMa
con
veg
no
2023



Grazie per l'attenzione

Paolo.giorgirossi@ausl.re.it

francesco.venturelli@ausl.re.it



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

