Dados da UAT

Nº da UAT: 149

Tecnologia em saúde: Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não escamoso

Indicação de uso: Propõe-se a utilização do painel NGS para detecção de mutações em EGFR e ALK em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) não-escamoso e metastático, nos casos em que o material tecidual for insuficiente para detecção das variantes oncogênicas.
Trata-se de um exame diagnóstico a ser realizado antes do início de qualquer terapia para CPCNP metastático, portanto, não há uma linha de tratamento.

Especialidade Médica: Genética médica

Tipo de tecnologia em saúde: Procedimento diagnóstico/terapêutico

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer em todo o mundo, representando cerca de 18% de todas as mortes relacionadas a neoplasias malignas. Ele é classificado em dois grandes grupos: câncer de pulmão de pequenas células (CPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), sendo este último responsável por aproximadamente 85% dos casos diagnosticados. O CPCNP é uma doença heterogênea que inclui três principais subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células.
O adenocarcinoma é o subtipo mais prevalente de CPCNP, correspondendo a cerca de 40% dos casos diagnosticados. Tem sua origem nas células epiteliais glandulares das vias aéreas periféricas e é frequentemente associado à produção de muco, sendo frequentemente diagnosticado em estágios avançados devido à sua progressão silenciosa. O principal fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma, assim como para todos os outros tipos, é o tabagismo. Outros fatores de risco menos prevalentes incluem histórico familiar de câncer de pulmão e exposição ocupacional a outros agentes, como sílica, amianto, radônio, metais pesados e fumaça de diesel. O adenocarcinoma é o subtipo mais comum a ser diagnosticado em pessoas que nunca fumaram e em mulheres. Nas últimas 4 décadas, houve um aumento acentuado dos casos de adenocarcinoma de pulmão em mulheres, e isso se associou ao tabagismo. A idade média de diagnóstico do adenocarcinoma de pulmão é de 71 anos, e esse câncer em particular é muito raro antes dos 20 anos.
O carcinoma de células escamosas representa cerca de 25-30% dos casos de CPCNP e está fortemente associado ao tabagismo. Ele se origina nas células epiteliais que revestem as vias aéreas centrais e é caracterizado histologicamente pela presença de queratinização e pontes intercelulares, além de maior incidência em homens.
O carcinoma de grandes células é o subtipo menos comum de CPCNP, representando menos de 10% dos casos. Ele é definido pela ausência de características histológicas específicas de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas, sendo considerado um diagnóstico de exclusão.
Entre os avanços na oncologia torácica está a identificação de alterações genéticas acionáveis, como as mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e as fusões no gene da quinase do linfoma anaplásico (ALK).
A triagem molecular é um componente essencial, especialmente em pacientes com adenocarcinoma ou com características clínicas sugestivas de mutações dirigíveis, como histórico de não tabagismo ou idade jovem. As diretrizes da ASCO e da ESMO recomendam o uso de painéis de sequenciamento de próxima geração (NGS) para avaliar genes-alvo, incluindo EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, HER2 e fusões de NTRK (ASCO Guidelines, 2018; ESMO Guidelines, 2023). Estudos recentes mostram que o NGS baseado em RNA tem maior sensibilidade para detectar fusões gênicas, como as do ALK e MET exon-14, quando comparado ao NGS baseado em DNA (Fontes 4, 6).
A NCCN enfatiza a importância de realizar testes de PD-L1 por imunohistoquímica (IHC) em todos os pacientes

com NSCLC avançado para guiar o uso de imunoterapias (NCCN Guidelines, 2024). Além disso, a triagem para mutações de resistência, como EGFR T790M, é crucial para pacientes com progressão após o uso de inibidores de tirosina-quinase (ESMO Guidelines, 2023).
As biópsias líquidas, que analisam o ctDNA ou células tumorais circulantes (CTCs) no sangue, têm emergido como uma ferramenta promissora no diagnóstico de NSCLC. Estas são particularmente úteis em casos onde amostras de tecido sólido são insuficientes ou inacessíveis. Estudos indicam que plataformas baseadas em NGS para ctDNA são capazes de detectar mutações em genes como EGFR, KRAS e ALK, com alta especificidade.

Tecnologia em saúde:

A biópsia líquida é uma técnica que utiliza amostras de fluidos corporais, como sangue, para detectar alterações moleculares relacionadas ao câncer. Entre as tecnologias empregadas nesse contexto está o sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês Next-Generation Sequencing), que permite a análise detalhada do DNA tumoral circulante (ctDNA) presente no plasma. Esse método oferece uma alternativa menos invasiva em comparação à biópsia tradicional de tecido tumoral. O NGS é uma tecnologia de sequenciamento de DNA que analisa simultaneamente milhões de fragmentos de DNA em uma única corrida, permitindo identificar mutações, inserções, deleções, fusões gênicas e amplificações em vários genes. O NGS oferece maior profundidade e abrangência, sendo especialmente útil para detectar alterações genéticas acionáveis em genes como EGFR, KRAS, ALK e BRAF (Hendriks et al., 2023). Na biópsia líquida, o NGS é usado para analisar o ctDNA, que é liberado na corrente sanguínea por células tumorais em apoptose ou necrose. Esse DNA reflete as características genéticas do tumor, permitindo identificar alterações que podem ser usadas para orientar o tratamento ou monitorar a progressão da doença (Merker et al., 2018). Funcionamento
Coleta e Processamento da Amostra
O sangue é coletado em tubos contendo anticoagulantes e estabilizadores de células, que evitam a degradação do DNA. Após a coleta, o plasma é separado das células sanguíneas por centrifugação, deixando apenas o DNA livre de células (cfDNA), que inclui o ctDNA (Merker et al., 2018).
Extração do DNA
O cfDNA é extraído do plasma utilizando kits específicos que garantem alta pureza e rendimento. Como o ctDNA representa apenas uma pequena fração do cfDNA total, métodos sensíveis de purificação e detecção são essenciais (Turner et al., 2018).
Preparação da Biblioteca de Sequenciamento
Após a extração, o DNA é fragmentado e adaptadores específicos são ligados às extremidades dos fragmentos, permitindo sua amplificação e leitura durante o sequenciamento (Hendriks et al., 2023).
Sequenciamento
A biblioteca de DNA é carregada em uma plataforma de NGS, que sequencia milhões de fragmentos simultaneamente. As plataformas mais comuns incluem Illumina e Thermo Fisher (Merker et al., 2018).
Análise Bioinformática
Os dados gerados pelo sequenciamento são analisados por softwares especializados que identificam variantes genéticas, como mutações pontuais, fusões e alterações no número de cópias. Esses softwares também distinguem entre variantes somáticas (relacionadas ao tumor) e germinativas (hereditárias) (Turner et al., 2018).
Interpretação Clínica
Os resultados são interpretados para identificar alterações genéticas acionáveis. Por exemplo, a detecção de uma mutação no gene EGFR pode indicar sensibilidade a inibidores de tirosina quinase (Hendriks et al., 2023).
O ensaio Illumina TruSight Oncology 500 (TSO500) é uma tecnologia de NGS projetada para a caracterização genômica abrangente a partir de amostras de biópsia líquida. O teste tem o potencial de sequenciar 523 genes associados a tumores e utiliza DNA livre circulante – do inglês cell-free DNA (cfDNA) - como material de entrada, com 30 ng de cfDNA sendo necessários para a análise. A técnica emprega a captura híbrida para enriquecimento de amostras e identificadores moleculares únicos para garantir uma detecção altamente sensível de variantes genéticas. O ensaio foi inicialmente desenvolvido para identificar variantes de nucleotídeo único, inserções e deleções, fusões gênicas, variações no número de cópias, além de biomarcadores como a carga mutacional tumoral e a instabilidade de microssatélites. Com um limite de detecção de 0,5% de frequência de alelo variante, o TSO500 permite a detecção de mutações acionáveis em diversos tipos de câncer, como as mutações nos genes BRCA1, BRCA2, BRAF e EGFR, que são fundamentais para orientar o tratamento com inibidores de PARP, BRAF e EGFR; (Texto dossiê do PROPONENTE)

Tecnologia alternativa:

Detecção de EGFR: Teste PCR em biópsia líquida
Detecção de ALK: biópsia tecidual realizada por imuno-histoquímica ou FISH

Síntese das evidências científicas:

O PROPONENTE incluiu oito estudos de acurácia relacionados à análise do EGFR, utilizando o ddPCR no plasma como método comparador. Os PARECERISTAS, por sua vez, incluíram 13 estudos de acurácia voltados para a análise da translocação ALK (12 estudos observacionais e 1 coorte), nos quais o método comparador foi a biópsia de tecido tumoral, além de estudos de acurácia que avaliaram a mutação do EGFR, também tendo o ddPCR como comparador.
Os PARECERISTAS apresentaram apenas os resultados que atendessem a critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa. Os demais desfechos não foram apresentados.
Análise de ALK:
Concordância:
O estudo de Ahn et al. (2023) destaca uma concordância de 98,82% entre o NGS e os métodos baseados em tecido para fusões de ALK/ROS1. Estudos de Yi et al. (2024), também apresentam resultados próximos, com uma concordância de 83,3%. E Gristina et al. (2024) demonstrou concordância de 75%.
Sensibilidade:
A sensibilidade do NGS varia entre os estudos. O estudo de Guibert et al. (2018) reportam uma sensibilidade de 89%, com a detecção de rearranjos específicos como EML4-ALK e CD74-ROS1, mas apontam limitações em casos com baixo shedding de DNA tumoral, como observado em um paciente com estágio IIIB. Wang et al. (2016) relatam uma sensibilidade de 79,2%, enquanto Fan et al. (2024) apresenta um valor mais baixo, de 71,23%. Esses resultados indicam que, embora o NGS seja sensível, sua performance pode ser influenciada por fatores como a quantidade de DNA circulante disponível.
Especificidade:
A especificidade do NGS é consistente nos estudos analisados. Wang et al. (2016) e Cui et al. (2017) mostram que nenhum rearranjo ALK foi detectado nos controles negativos, resultando em uma especificidade de 100%.
Impacto clínico:
O impacto clínico do NGS é apresentado por Ahn et al. (2023), que demonstram que o cfDNA analisado por NGS foi capaz de identificar mutações acionáveis em pacientes com progressão da doença, resultando em mudanças no tratamento em 13 pacientes. Além disso, 5 pacientes apresentaram respostas parciais ao tratamento, enquanto 8 mantiveram a doença estável.
Análise EGFR:
Concordância:
Os estudos mostram concordância entre NGS e ddPCR, variando de 86% a 100% dependendo da mutação analisada. Francaviglia et al. (2019) reportam 100% de concordância geral, enquanto Zhang et al. (2023) destacam um índice de concordância de 0,717 (alta concordância, $p < 0,001$). Steendam
et al. (2019) e Stitz et al. (2021) apresentam dados específicos para mutações ativadoras (86%) e para a mutação T790M (93-94%), Xi et al. (2023) relatam uma concordância geral de 97,17% (206/212).
Sensibilidade:
A sensibilidade para mutações do EGFR varia entre os métodos e os estudos. Guibert et al. (2018) reportam 100% de sensibilidade para mutações driver com NGS, enquanto a ddPCR alcança 87%, embora a diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,11$). Para a mutação T790M, a sensibilidade foi similar entre NGS (77%) e ddPCR (80%). Paweletz et al. (2016) também indicam resultados próximos, com 79% de sensibilidade para NGS e 86% para ddPCR ($p = 0,43$).
Especificidade:
Apenas um estudo relatou dados de especificidade. Zhang et al. (2023) relatam uma especificidade de 84,91% para NGS. (CONTINUA em OBSERVAÇÕES)

Síntese das informações econômicas:

A avaliação econômica do painel de NGS em ctDNA o comparou ao teste de mutação pontual de EGFR por PCR, utilizando um modelo de árvore de decisão combinado a um modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 3 anos.

Os resultados indicaram que o painel de NGS em ctDNA é uma alternativa dominante do ponto de vista clínico e econômico. Contudo, foram apontadas limitações relacionadas à acurácia, eficácia, custos e à condução da análise de sobrevida, o que gera incertezas nos resultados.

A população elegível estimada pelo parecerista foi menor que a apresentada pelo proponente (545 pacientes de média anual), devido à revisão de parâmetros. O impacto orçamentário incremental estimado foi de aproximadamente R$ 7,0 milhões em 5 anos, com média anual de R$ 1,39 milhão para uma difusão de 100% dos pacientes elegíveis. As diferenças em relação aos resultados do proponente decorreram principalmente da redução da população elegível e da atualização dos custos dos tratamentos.

Capacidade instalada:

Segundo o proponente:
A técnica de biópsia líquida para oncologia no Brasil já está disponível na rede privada (em hospitais e laboratórios da rede privada), de acordo com informações buscadas nos sites dos principais laboratórios do país. A tecnologia de sequenciador de DNA/RNA também está disponível nos principais laboratórios e centros de referência de oncologia do país. Como não há dados amplamente disponíveis para o levantamento do número de estabelecimentos de saúde, a título de exemplo, citam-se a seguir alguns dos principais grupos/redes de laboratórios que possuem o sequenciador da Illumina: Grupo Fleury, Laboratórios Ollin, Laboratórios Mendelics, Grupo Einstein, Grupo Sírio Libanês, Laboratório Instituto para Pesquisa do Câncer (IPEC Guarapuava), Grupo DASA, Grupo Hermes Pardini, Grupo Sabin, entre outros. Pode-se afirmar que a tecnologia de sequenciamento de DNA é realizado nos principais laboratórios de referência do país, que apresentam alta capilaridade e estrutura logística capacitada para atender a outros laboratórios de menor porte, tornando o acesso dos pacientes a nível nacional. O transporte de amostras está regulamentado pela ANVISA, assegurando a qualidade dos materiais a serem analisados e representando uma prática rotineira no Brasil, assim como ocorre em outros países.
A principal infraestrutura necessária para a execução do procedimento é a presença do sequenciador de DNA/RNA. Como mencionado anteriormente, a tecnologia de sequenciador de DNA/RNA também está disponível nos principais laboratórios e centros de referência de oncologia do país.
Após a coleta do material, a análise do painel em si pode ser realizado no laboratório central da demandante (Illumina), dentro do território brasileiro. O laboratório central possui toda infraestrutura necessária para correta execução do procedimento, incluindo equipamentos de Biologia Molecular e equipe altamente qualificada. Possui também setor dedicado à atendimento de Pacientes, logística de amostras, pré-analítico, analítico, pós analítico e garantia da qualidade.
O painel de NGS da Illumina atende aos requisitos técnicos e legais para ser realizada em rotina clínica por técnicos capacitados em laboratório clínico biomolecular na modalidade de teste “in-house”. Esta tecnologia não é comercializada em formato de “kit comercial”, sendo realizada a partir de um conjunto de reagentes combinados em laboratório de análises clínicas para serem utilizados exclusivamente na mesma instituição, seguindo protocolos de trabalho definidos e validados internamente. Diferentemente dos kits específicos, os testes in-house são isentos da necessidade de possuir registro na ANVISA, como define a Nota Técnica (NT) da ANVISA 001/2016 e a RDC 302/2005. Há casos semelhantes já contemplados no Rol da ANS, como por exemplo, a pesquisa de mutação BRAF, procedimento contemplado no rol da ANS e que não se restringe a um kit específico ou metodologia própria (in-house). A DUT do referido procedimento não se limita à modalidade na qual a pesquisa de mutação é realizada. Enquanto o kit comercial demanda registro ANVISA para ser comercializado, laboratórios que realizam o procedimento com metodologia própria não os possuem, como explicita a NT/ANVISA 001/2016.

Análise técnica:

A avaliação econômica do painel de NGS em ctDNA o comparou ao teste de mutação pontual de EGFR por PCR, utilizando um modelo de árvore de decisão combinado a um modelo de sobrevida particionada, com horizonte de 3 anos. Os resultados indicaram que o painel de NGS em ctDNA é uma alternativa dominante do ponto de vista clínico e econômico. Contudo, foram apontadas limitações relacionadas à acurácia, eficácia, custos e à condução da análise de sobrevida, o que gera incertezas nos resultados.

A população elegível estimada pelo parecerista foi menor que a apresentada pelo proponente (545 pacientes de média anual), devido à revisão de parâmetros. O impacto orçamentário incremental estimado foi de aproximadamente R$ 7,0 milhões em 5 anos, com média anual de R$ 1,39 milhão para uma difusão de 100% dos pacientes elegíveis. As diferenças em relação aos resultados do proponente decorreram principalmente da redução da população elegível e da atualização dos custos dos tratamentos.

Proposta técnica:

Não incorporar o Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não escamoso.

Considerações finais:

Resumo dos resultados: Análise do gene ALK
Acurácia:
1) A concordância* entre os métodos (certeza da evidência muito baixa) foi de 75% a 98,82%.

2) A sensibilidade** do NGS (baixa certeza de evidência) variou entre os estudos de 71,23% a 89%.
3)A especificidade*** (certeza de evidência muito baixa) foi alta, alcançando 100%.

Benefício Clínico:
1) Em relação ao impacto clínico do NGS (certeza de evidência muito baixa) verificou-se em estudo com 405 pacientes que 13 casos (3,2%) tiveram mudanças no tratamento; desses, 5 apresentaram respostas parciais e 8 mantiveram a doença estável (Ahn et al 2023).

Análise do gene EGFR
Acurácia:
1) A concordância entre NGS e droplet digital PCR (ddPCR, certeza da evidência muito baixa) varia de 97,17% a 100%.
2) A sensibilidade para mutações do EGFR (baixa certeza da evidência) variou entre os estudos de 79% a 100% para NGS e 86% a 87% para ddPCR. Para a mutação T790M, a sensibilidade foi de 77% para NGS e 80% para ddPCR.
3) A especificidade do NGS (certeza da evidência muito baixa) foi de 84,91%, reportado em um estudo.

Beneficios clinicos: não foram encontrados estudos.

*Concordância: proporção de mutações adequadamente identificadas entre as técnicas;
** Sensibilidade: probabilidade de um teste dar positivo nas pessoas que realmente são doentes;
***Especificidade: probabilidade de um teste dar negativo nas pessoas que realmente são sadias.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Reunião técnica	37	18/02/25	https://www.youtube.com/watch?v=MzyAA5i-Zd0.
Reunião técnica	39	29/04/25	https://www.youtube.com/watch?v=S_OMR_2pOv4
Consulta pública	152	06/03/25	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/152
Audiência pública	53	20/03/25	https://www.youtube.com/live/U0WRWPdtTWw

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não escamoso.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

Motivação:
A evidência atualmente disponível sobre a acurácia e o benefício clínico do Painel NGS em biópsia líquida para o diagnóstico de translocação de ALK e mutação do EGFR é baseada em estudos observacionais.

Os estudos de acurácia diagnóstica apresentados mostram fragilidades metodológicas, reduzindo a certeza quanto às propriedades diagnósticas do teste no contexto assistencial em questão e, consequentemente, quanto aos efeitos da incorporação do teste em substituição ao já disponível, especialmente no que se refere à análise de EGFR.

Ademais, com a inclusão da tecnologia ao rol, estima-se um impacto financeiro positivo (aumento) nos gastos na saúde suplementar.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não incorporar o Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não escamoso.

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Motivação: A evidência atualmente disponível sobre a acurácia e o benefício clínico do Painel NGS em biópsia líquida para o diagnóstico de translocação de ALK e mutação do EGFR é baseada em estudos observacionais. Os estudos de acurácia diagnóstica apresentados possuem fragilidades metodológicas que reduzem a certeza quanto às propriedades diagnósticas do teste no contexto assistencial em questão.
Sobre a avaliação econômica, o resultado de dominância do Painel de NGS em ctDNA em relação ao comparador (Teste de EGFR em ctDNA por PCR) apresenta incertezas quanto aos resultados em virtude de limitações de parâmetros empregados no modelo econômico, tais como os de acurácia dos testes diagnósticos, e os de eficácia e custo dos tratamentos.
O estudo de impacto orçamentário da incorporação do Painel de NGS ao Rol estimou incremento médio de custos da ordem de R$ 1,4 milhão ao ano para atender ao total da população elegível de 545 pacientes ao ano, em média.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
Nota Técnica nº 16/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	5ª REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DE DIRETORIA COLEGIADA	23/05/25 00:00	3391.0.005047202512	32329579
Nota Técnica nº 9/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	3ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada	27/02/25 00:00	3391.0.005047202512	31803734