

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA)
para mutações EGFR e ALK em CPNPC
metastático não escamoso

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para
mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não
escamoso

Porto Alegre - RS

Janeiro/2025

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	15
3.2. Diagnóstico	18
3.3. Tratamento recomendado	21
4. TECNOLOGIA	24
4.1. Descrição	24
4.2. Ficha técnica	26
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	28
5.1. Pergunta estruturada	28
5.2. Critérios de elegibilidade	31
5.3. Busca por evidências	32
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	39
5.5. Resultados	56
5.6 Discussão e conclusões	80
5.7 Elementos pós-texto	83
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	84
6.1 Métodos	85
6.2 Resultados	90
6.3 Discussão e conclusões	93
6.4 Elementos pós-texto	94
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	95
7.1 Métodos	95
7.2 Resultados	102
7.3 Discussão e conclusões	107
7.4 Elementos pós-texto	109
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
8.1 Avaliação por outras agências de ATS	109
8.2 Considerações sobre a implementação	111
8.3. Conclusões	111
9. REFERÊNCIAS	112
10. ANEXOS	0

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	41
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Resumo executivo

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 18. Representação do risco de viés dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE - valores com desconto

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 26. Elementos pós-texto

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 36. Elementos pós-texto

Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA), para identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quinase de linfoma anaplásico (ALK) em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático, visando a avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
20241000238	UAT-149	ILLUMINA BRASIL PRODUTOS DE BIOTECNOLOGIA LTDA

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA
Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK
INDICAÇÃO
Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático ou avançado e não escamoso
INTRODUÇÃO
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O painel de NGS para detecção das mutações nos genes EGFR e ALK em amostra plasmática de ctDNA de pacientes com CPCNP metastático apresenta acurácia e impacto em benefícios clínicos relacionados à escolha do tratamento e prognóstico destes pacientes?</p>	<p>ACURÁCIA:</p> <p>Qual a acurácia do Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quinase de linfoma anaplásico (ALK) em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático, considerando-se os seguintes comparadores: ddPCR para EGFR em material de biópsia líquida e imunohistoquímica/técnica de FISH no tecido tumoral para ALK?</p> <p>BENEFÍCIO CLÍNICO:</p> <p>Em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático sem material de tecido tumoral disponível para análise molecular de mutações/rearranjos nos genes do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e da quinase de linfoma anaplásico (ALK), a análise genética por meio de um Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações/rearranjos nos referidos genes melhora a alocação de pacientes para tratamentos eficazes e consequentemente melhora desfechos clínicos relevantes em relação à prática atual que conta apenas com pesquisa de mutação EGFR em ctDNA de biópsia líquida por meio de PCR digital ?</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>A utilização da biópsia líquida tem se destacado na prática clínica como uma alternativa para a detecção de mutações genéticas em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), particularmente no contexto de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) aplicadas ao DNA circulante tumoral (ctDNA), oferecendo uma alternativa quando o material tecidual é insuficiente ou inviável para</p>	<p>Foram incluídos 13 estudos neste relatório de análise crítica. Vários desses estudos utilizaram diferentes comparadores e não especificaram os resultados de acordo com os genes analisados.</p> <p>Na análise do gene ALK, a concordância entre os métodos (certeza da evidência muito baixa) foi de 98,82% segundo Ahn et al. (2023), 83,3% conforme Yi et al. (2024) e 75% segundo Gristina et al. (2024). A sensibilidade do NGS (baixa certeza de evidência) variou entre os estudos,</p>

os procedimentos padrões, possibilitando auxiliar na escolha do tratamento oncológico.

Com base em oito estudos incluídos, os resultados desta revisão demonstraram que o NGS aplicado ao ctDNA apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção de mutações, com concordância com o teste ddPCR variando de 89,5% a 100% entre os estudos. A certeza na evidência pela ferramenta GRADE variou de alta a moderada.

com Guibert et al. (2018) reportando 89%, Wang et al. (2016) apresentando 79,2% e Fan et al. (2024) um valor de 71,23%. A especificidade (certeza de evidência muito baixa) foi alta, com Wang et al. (2016) e Cui et al. (2017) alcançando 100%. Em relação ao impacto clínico (certeza de evidência muito baixa) do NGS 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).

Na análise de testes para EGFR, a concordância entre NGS e droplet digital PCR (ddPCR, certeza da evidência muito baixa) foi de 100% em Francaviglia et al. (2019), com um índice de 0,717 em Zhang et al. (2023) ($p < 0,001$). Steendam et al. (2019) e Stitz et al. (2021) relataram 86% para mutações ativadoras (aquelas que de fato causam cânceres) e entre 93-94% para a mutação T790M, enquanto Xi et al. (2023) apresentaram uma concordância geral de 97,17% (206/212).

A sensibilidade para mutações do EGFR (baixa certeza da evidência) foi de 100% para NGS em Guibert et al. (2018) e 87% para ddPCR ($p = 0,11$). Para a mutação T790M, a sensibilidade foi de 77% para NGS e 80% para ddPCR. Paweletz et al. (2016) indicaram 79% de sensibilidade com NGS e 86% com ddPCR ($p = 0,43$). A especificidade do NGS (certeza da evidência muito baixa) foi relatada por Zhang et al. (2023) como 84,91%.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE conduziu análises de custo-efetividade e custo-utilidade com o objetivo de avaliar o impacto clínico e econômico do painel de NGS em ctDNA na escolha do tratamento oncológico de primeira linha (1L) dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não-escamoso que não tenham material tecidual suficiente para detecção das mutações oncogênicas. O comparador foi o teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA, realizado por PCR. A análise foi baseada em um modelo de árvore de decisão, seguido por um modelo de sobrevida particionada, com horizonte temporal de 3 anos. Os resultados demonstraram que o uso do painel de NGS em ctDNA se apresenta como uma alternativa dominante. Consideramos que há limitações quanto aos parâmetros de acurácia, eficácia e custos, bem como na condução e apresentação da análise de sobrevida particionada, que agregam incertezas à análise e aos resultados obtidos.

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O PROPONENTE apresenta um modelo de análise de impacto orçamentário com um impacto incremental de R\$13.140.155 no final de 5 anos, com uma média simples anual de R\$2.628.031 no período de 5 anos. A análise foi refeita com metodologia diversa.	<p>O cálculo da população elegível resultou menor que a do proponente, visto que alguns parâmetros foram reconsiderados. O impacto orçamentário incremental foi de R\$6.967.338,65 ao final de 5 anos, com média anual de R\$1.393.467,73.</p> <p>Os resultados do parecerista se apresentaram diferentes dos do proponente, tanto pela diminuição da população elegível quanto pela atualização dos valores dos tratamentos.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
O PROPONENTE não apresentou as recomendações das agências internacionais de ATS.	<p>O teste diagnóstico NGS em biópsia líquida não foi avaliado pelas agências internacionais, para fins de incorporação ou inclusão em sistemas de reembolso. No entanto, a CDA (Canada's Drug Agency) emitiu um relatório que identifica 10 tecnologias de medicina de precisão, incluindo o NGS em biópsia líquida, reconhecendo seu potencial. O relatório destaca que a adoção mais ampla dessa tecnologia depende de evidências adicionais sobre sua precisão diagnóstica, que atualmente é inferior à das biópsias de tecido, além de avaliações de custo-efetividade e da infraestrutura necessária para sua implementação.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
A biópsia líquida é uma ferramenta eficaz para escolha do tratamento com terapias-alvo para pacientes com acesso limitado ou tecido insuficiente para realização de biópsia tumoral.	<p>No contexto atual da análise molecular para o diagnóstico de mutações genéticas em pacientes com CPNPC avançado/metastático, na saúde suplementar, as opções são, para a identificação de rearranjos em ALK, a realização do método de hibridização <i>in situ</i> por fluorescência (FISH) ou imuno-histoquímica em fragmento de tecido tumoral. Para a identificação de mutação de EGFR, além da identificação em material de tecido tumoral por PCR, também está disponível a análise de DNA tumoral circulante em materiais de biópsia líquida (sangue), por meio de <i>droplet PCR digital</i> (ddPCR). Ou seja, para identificação</p>

	<p>de alterações genéticas em ALK, não se dispõe de teste em material de biópsia líquida, ficando restrita a análise ao material tumoral.</p> <p>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. Para análise de rearranjos ALK não há métodos disponíveis no rol para uso em biópsia líquida, e o painel NGS passaria a ser a única alternativa de análise molecular nessa população, possibilitando a realocação de pacientes para tratamento específico.</p>
--	---

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

3.1.1 Definição da doença:

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. Esses subtipos apresentam diferenças clínicas, moleculares e terapêuticas significativas, o que reforça a necessidade de abordagens personalizadas no manejo da doença [1,2].

a) Adenocarcinoma

O adenocarcinoma é o subtipo mais prevalente, correspondendo a cerca de 40% dos casos diagnosticados, presente especialmente em não fumantes e mulheres, e caracteriza-se por 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. Do ponto de vista clínico, o adenocarcinoma apresenta crescimento lento e tende a ser diagnosticado em estágios avançados devido à sua progressão silenciosa. No entanto, ele é o subtipo mais estudado em relação a alterações moleculares acionáveis (com tratamento disponível), como mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e rearranjos no gene da quinase do linfoma anaplásico (ALK), que têm implicações diretas no tratamento com terapias-alvo [3,4].

b) Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas representa cerca de 25-30% dos casos de CPCNP e está mais 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. Clinicamente, esse subtipo tende a causar sintomas precoces, como tosse crônica, hemoptise e obstrução brônquica, devido à sua localização central. Apesar de ser menos associado a alterações moleculares acionáveis, mutações no gene PIK3CA e amplificações no gene

FGFR1 são frequentemente observadas nesse subtipo. O carcinoma de células escamosas também apresenta maior risco de complicações locais, como formação de cavitações tumorais e invasão de estruturas adjacentes [5,6].

c) Carcinoma de de grandes células

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. Esse subtipo pode ocorrer em qualquer região do pulmão e é caracterizado por células tumorais grandes, com citoplasma abundante e núcleos vesiculosos. O carcinoma de grandes células apresenta um comportamento agressivo, com alta taxa de proliferação e tendência a metástases precoces, especialmente para o sistema nervoso central. Embora menos estudado em termos de alterações moleculares, mutações em TP53 e amplificações no gene MYC têm sido relatadas nesse subtipo [7,8].

Os três subtipos de CPCNP compartilham complicações graves, como insuficiência respiratória, síndrome da veia cava superior e metástases ósseas e cerebrais. Além disso, as comorbidades associadas, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardiovasculares, agravam a morbidade da doença [9,10].

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).

d) EGFR

O EGFR é um receptor transmembrana pertencente à família dos receptores do fator de crescimento epidérmico (ErbB), que regula processos celulares como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. Em condições normais, a ativação do EGFR ocorre por meio da ligação de ligantes específicos, como o fator de crescimento epidérmico (EGF), levando à dimerização do receptor e à ativação de vias de sinalização intracelulares, como PI3K/AKT e RAS/RAF/MEK/ERK. No entanto, mutações somáticas no gene EGFR, localizadas principalmente nos éxons 18-21, resultam em ativação constitutiva do receptor, promovendo crescimento tumoral descontrolado e resistência à apoptose [4,11].

As mutações mais comuns em EGFR incluem deleções no éxon 19 e a mutação pontual L858R no éxon 21, que juntas representam cerca de 85% das mutações acionáveis em EGFR. Essas alterações são mais prevalentes em pacientes com adenocarcinoma, não fumantes, mulheres e populações asiáticas. Além disso, mutações secundárias, como a T790M no éxon 20, são frequentemente associadas à resistência adquirida aos inibidores de tirosina quinase (TKIs) de primeira e segunda geração, como gefitinibe e erlotinibe. A introdução de TKIs de terceira geração, como osimertinibe, tem sido eficaz no manejo de tumores com a mutação T790M, prolongando a sobrevida global e livre de progressão em pacientes com CPCNP avançado [12,13].

e) ALK

O gene ALK codifica um receptor tirosina quinase da família dos receptores de insulina, que desempenha um papel no desenvolvimento do sistema nervoso durante a embriogênese. Em tumores pulmonares, rearranjos no gene ALK, como a fusão EML4-ALK, resultam na formação de uma proteína de fusão oncogênica que leva à ativação constitutiva da via de sinalização ALK. Essa ativação promove proliferação celular, inibição da apoptose e aumento da angiogênese, contribuindo para a progressão tumoral [10,14].

As fusões de ALK são detectadas em cerca de 3-7% dos pacientes com adenocarcinoma e estão associadas a características clínicas específicas, como idade mais jovem, ausência de histórico de tabagismo e histologia de adenocarcinoma. A descoberta dessas fusões transformou o tratamento do CPCNP, com o desenvolvimento de inibidores de ALK, como crizotinibe, ceritinibe e alectinibe. Esses agentes demonstraram taxas de resposta superiores a 60% e melhora na sobrevida livre de progressão. No entanto, a resistência adquirida aos inibidores de ALK continua sendo um desafio clínico, frequentemente causada por mutações secundárias no domínio quinase de ALK, como a mutação L1196M, que interfere na ligação do inibidor [15,16].

A identificação de mutações em EGFR e rearranjos em ALK no CPCNP permite a seleção de terapias-alvo baseadas no perfil molecular do tumor. Além de melhorar a sobrevida global e a qualidade de vida dos pacientes, essas abordagens reduziram a toxicidade associada aos tratamentos convencionais baseados em quimioterapia. O diagnóstico molecular, por meio de técnicas como PCR em tempo real, sequenciamento de nova geração (NGS) e imunohistoquímica, tornou-se uma ferramenta na prática clínica para guiar decisões terapêuticas e monitorar a resistência adquirida [17,18].

Epidemiologia:

O câncer de pulmão continua sendo um problema de saúde pública global, com cerca de 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhão de mortes estimadas em 2020. A taxa de incidência varia amplamente entre regiões, refletindo diferenças nos padrões de tabagismo e exposição a fatores de risco ambientais, como poluição do ar e radônio. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que o câncer de pulmão seja o terceiro mais frequente entre homens e o quarto entre mulheres, com aproximadamente 30 mil novos casos anuais. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a taxa de sobrevida em cinco anos permanece baixa, variando de 10% a 20% em estágios avançados da doença [19,20].

Além da elevada mortalidade, o CPCNP impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido aos sintomas debilitantes, como dispneia, tosse persistente, dor torácica e perda de peso. Complicações relacionadas à progressão tumoral, como obstrução brônquica e efusão pleural, agravam ainda mais o quadro clínico. A carga econômica também é substancial, abrangendo custos diretos com hospitalizações, terapias-alvo e cuidados paliativos, além de custos indiretos associados à perda de produtividade. Estima-se que, globalmente, o câncer de pulmão representa uma das maiores cargas econômicas entre todas as neoplasias malignas [9,21].

3.2. Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC, do inglês Non-Small Cell Lung Cancer) é um processo multidimensional e complexo que integra métodos clínicos, radiológicos, histológicos e moleculares para identificar alterações genéticas específicas e orientar o tratamento personalizado. O diagnóstico preciso é essencial para determinar o subtipo histológico, o estadiamento e as opções terapêuticas, incluindo terapias-alvo e imunoterapias.

De acordo com as diretrizes da ASCO, ESMO e NCCN, o diagnóstico do NSCLC deve seguir uma abordagem sistemática que inclua:

Avaliação Clínica e Radiológica

A avaliação inicial envolve a coleta de um histórico médico detalhado, incluindo hábitos tabágicos, comorbidades e sintomas, como perda de peso ou dispneia. A tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdômen superior com contraste, abrangendo fígado e glândulas adrenais, é recomendada como exame inicial. Em pacientes com suspeita de metástases cerebrais, deve-se realizar imagem do sistema nervoso central, preferencialmente com ressonância magnética (MRI) com contraste de gadolínio [22,23].

Biópsia e Amostras Diagnósticas

A obtenção de tecido tumoral é essencial para o diagnóstico histológico e molecular. Métodos como broncoscopia, aspiração por agulha transtorácica guiada por TC e toracocentese são frequentemente utilizados. A broncoscopia com ultrassom endobrônquico (EBUS) é particularmente útil para avaliar linfonodos regionais, enquanto a toracocentese pode ser realizada em casos de derrame pleural suspeito [23].

A ASCO destaca que amostras de citologia, quando bem preparadas, também podem ser utilizadas para testes moleculares, desde que contenham pelo menos 100 células tumorais viáveis [24]. Além disso, amostras de biópsias líquidas, como o DNA tumoral circulante (ctDNA), têm emergido como uma alternativa promissora, especialmente em casos onde amostras sólidas são insuficientes [23,25]. No entanto, sua sensibilidade varia entre 60% e 80%, sendo uma ferramenta complementar ao diagnóstico convencional.

Diagnóstico Molecular e Biomarcadores

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 [23,25]. 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 [17,26].

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 [23].

Outros métodos diagnósticos incluem:

- Hibridização *in situ* fluorescente (FISH): Utilizado para identificar rearranjos gênicos, como ALK e ROS1. É considerado padrão-ouro para certos rearranjos [17,27].
- Imuno-histoquímica (IHC): Alternativa rápida e confiável ao FISH, com resultados em 24 horas, sendo amplamente utilizada para avaliar ALK e PD-L1 [26,27].
- Testes de DNA específicos para alelos: Utilizam PCR para detectar mutações predefinidas, como as do EGFR, com alta sensibilidade e rapidez, embora sejam limitados a alvos específicos [17,27].

Biópsias Líquidas

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. A FDA já aprovou testes de ctDNA para identificar mutações no EGFR e rearranjos do ROS1, permitindo a seleção de terapias direcionadas. No entanto, a sensibilidade das biópsias líquidas é limitada pela quantidade variável de ctDNA liberada no sangue pelo tumor.

Estadiamento

O estadiamento do NSCLC é realizado de acordo com o sistema TNM. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é recomendada para avaliar metástases ósseas e identificar doenças oligometastáticas, definidas como até cinco metástases em até três órgãos [22,23]. A confirmação patológica de doença metastática é necessária quando os resultados podem alterar o plano terapêutico.

3.3. Tratamento recomendado

O tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) tem avançado significativamente com a identificação de mutações genéticas específicas, como as alterações nos genes EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) e ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase). Essas mutações permitem a utilização

de terapias-alvo, que oferecem maior eficácia e menor toxicidade em comparação aos tratamentos convencionais. A seguir, são detalhadas as opções terapêuticas disponíveis no Brasil, com base no Rol da ANS e em diretrizes internacionais, como NCCN, ASCO e ESMO.

Tratamento para CPNPC com Mutações no EGFR

Medicamentos Disponíveis no Rol da ANS

Osimertinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutações de deleção no éxon 19 ou substituição do éxon 21 (L858R) do EGFR.

Tratamento adjuvante para pacientes com CPNPC ressecado, com as mesmas mutações.

- Evidências: O estudo FLAURA demonstrou que o osimertinibe possui superioridade em sobrevida global (38,6 meses versus 31,8 meses) e eficácia no controle de metástases cerebrais em comparação aos inibidores de tirosina quinase (TKIs) de primeira geração, como gefitinibe e erlotinibe [22,28].

Afatinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes adultos com CPNPC localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras no EGFR.
- Evidências: Estudos como o LUX-Lung 7 mostram que o afatinibe apresenta maior potência de inibição do EGFR em comparação ao gefitinibe, embora com maior toxicidade [22,23].

Erlotinibe e Gefitinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes com CPNPC metastático ou irressecável, com mutações no éxon 19 ou 21 do EGFR.
- Evidências: TKIs de primeira geração, como erlotinibe e gefitinibe, foram os primeiros a demonstrar maior eficácia em relação à quimioterapia baseada em platina em pacientes com mutações no EGFR [22,25].

Diretrizes e Evidências

A NCCN (versão 7.2024) recomenda o osimertinibe como a terapia de escolha para mutações clássicas do EGFR, devido à sua eficácia superior em sobrevida global e controle de metástases cerebrais [25].

Para mutações raras do EGFR, como inserções no éxon 20, a combinação de amivantamabe com quimioterapia baseada em carboplatina/pemetrexede é recomendada [22,23].

Tratamento para CPNPC com Rearranjo no ALK

Medicamentos Disponíveis no Rol da ANS

Alectinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para rearranjos no ALK.
- Evidências: O estudo ALEX demonstrou que o alectinibe reduz significativamente o risco de progressão da doença em comparação ao crizotinibe, com maior eficácia no controle de metástases cerebrais [22,23].

Brigatinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para ALK.
- Evidências: Estudos como o ALTA-1L mostraram que o brigatinibe oferece maior eficácia em pacientes com progressão cerebral, sendo uma alternativa moderna ao alectinibe [22,23].

Lorlatinibe

- Indicações: Primeira linha para pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, positivo para ALK.
- Evidências: Diretrizes recomendam o lorlatinibe em casos de resistência a outros TKIs, devido à sua alta penetração no sistema nervoso central [22,25].

Crizotinibe

- Indicações: Tratamento de CPNPC avançado positivo para ALK.
- Evidências: Embora tenha sido o primeiro TKI aprovado para ALK, o crizotinibe é atualmente menos utilizado devido à superioridade de opções mais modernas, como o alectinibe [22,23].

Diretrizes e Evidências

- A NCCN (versão 7.2024) posiciona o alectinibe como a primeira escolha para pacientes com rearranjo de ALK, com base em sua eficácia na redução do risco de progressão, incluindo no sistema nervoso central.

O lorlatinibe é recomendado em cenários de progressão após outras terapias-alvo, devido à sua eficácia em mutações resistentes [22,23].

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

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 [23].

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 [24].

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 [24].

- 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 [24].

- 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 [23].

- 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 [24].

- 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) [24].

- 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 retirado do dossiê do PROPONENTE 20241000238_PTC_Revisão Sistemática página 22)

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	REAGENTES LABORATORIAIS
2	Princípio ativo	kit de reagentes de sequenciamento
3	Nome comercial	TruSight™ Oncology 500 ctDNA v2
4	Fabricante	Illumina, Inc.
5	Detentor do registro	Não encontrado.
6	Apresentação	Kits de preparo manual para 24 amostras. Kits de preparo automatizado para 48 amostras. Reagentes para sequenciamento compatíveis com os sistemas NovaSeq™ 6000, NovaSeq™ 6000Dx e NovaSeq™ X.
7	Indicação aprovada segundo o manual do Proponente	O TruSight™ Oncology 500 ctDNA v2 é indicado para a análise genômica abrangente de DNA tumoral circulante (ctDNA) em biópsias líquidas, permitindo a detecção de variantes genéticas associadas ao câncer, incluindo: Variantes de nucleotídeos únicos (SNVs), variantes de múltiplos nucleotídeos (MNVs), inserções/deleções (indels), variantes de número de cópias (CNVs) e rearranjos de genes. Assinaturas genômicas de imunoterapia, como instabilidade de microssatélites (MSI) e carga mutacional tumoral (TMB).
8	Indicação proposta pelo PROPONENTE	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.
9	Requisitos obrigatórios	O uso do TruSight™ Oncology 500 ctDNA v2 requer equipamentos compatíveis, como os sistemas NovaSeq™, e software especializado, como o DRAGEN™ TruSight Oncology 500 ctDNA Analysis Software. É necessário um laboratório equipado para realizar extração de cfDNA e preparação de bibliotecas para sequenciamento
10	Contraindicações	Não indicado para amostras de tecido tumoral sólido (apenas cfDNA obtido de plasma sanguíneo).

11	Precauções	A análise depende da qualidade e quantidade de cfDNA extraído. Amostras com baixa concentração de ctDNA podem comprometer os resultados.
----	-------------------	--

Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE não apresentou a ficha técnica do teste diagnóstico. Os PARECERISTAS realizaram a busca no manual do teste para obter as informações solicitadas, mas não foram encontrados dados na pesquisa na ANVISA e no site do INPI.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE elaborou um parecer técnico científico incluindo em suas análises revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica, estudos primários de acurácia diagnóstica (ensaio clínico randomizado, transversal, coorte e caso-controle) que avaliavam a acurácia e o impacto clínico do painel de sequenciamento de nova geração (NGS) identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quinase de linfoma anaplásico (ALK) em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático.

5.1. Pergunta estruturada

PERGUNTA ESTRUTURADA DO PROPONENTE:

O painel de NGS para detecção das mutações nos genes EGFR e ALK em amostra plasmática de ctDNA de pacientes com CPCNP metastático apresenta acurácia e impacto em benefícios clínicos relacionados à escolha do tratamento e prognóstico destes pacientes?

PERGUNTA ESTRUTURADA DO PARECERISTA:

ACURÁCIA:

O uso do Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) apresenta acurácia para identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quinase de linfoma anaplásico (ALK) em pacientes com Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático quando comparado ao ddPCR de EGFR em biópsia líquida e biópsia tumoral para ALK?

BENEFÍCIO CLÍNICO:

A análise genética do Câncer De Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) avançado ou metastático por meio de um Painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) do DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e quinase de linfoma anaplásico (ALK) melhora desfechos clínicos relevantes em relação à prática atual (pesquisa somente de EGFR) em ctDNA?

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) avançado ou metastático	Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) avançado ou metastático com material insuficiente.
I – Teste índice (index test)	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes EGFR e ALK aplicado à amostra plasmática de ctDNA	Idem.
R – Teste de referência (reference test)	Deteção de variantes oncogênicas em EGFR e ALK pelos métodos qPCDR, ddPCR, FISH amostra plasmática de ctDNA	<p><u>Acurácia</u></p> <p>Deteção de EGFR: Teste PCR em biópsia líquida</p> <p>Deteção de ALK: biópsia tecidual realizada por imuno-histoquímica ou FISH</p> <p><u>Benefício clínico</u></p> <p>EGFR: Mudança de desfechos clínicos ou conduta comparada ao teste PCR em biópsia líquida;</p> <p>ALK: Mudança de desfechos clínicos ou conduta comparada a conduta atual.</p>
Desfechos (outcomes)	<p><u>Acurácia (primários):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Concordância; -Sensibilidade; -Especificidade. <p><u>Benefício clínico (secundários):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -sobrevida livre de progressão; 	<p><u>Acurácia (primários):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Concordância; -Sensibilidade; -Especificidade; <p><u>Benefício clínico (primários):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Sobrevida livre de progressão ;

	-sobrevida global (benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica); -Mudança de conduta clínica.	-Sobrevida global; -Taxa de resposta global
Tipo de estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica e estudos primários de acurácia (ensaio clínico randomizado, transversal, coorte e caso-controle)	<u>Acurácia:</u> -Revisão sistemática de estudos de acurácia; -Estudos primários de acurácia; <u>Benefício clínico:</u> -Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que incluam ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III; - Estudos primários: ECRs de fase III. Na ausência de estudos com delineamentos citados acima, poderão ser incluídos estudos observacionais comparados bem delineados e com seguimento mínimo de um ano, especialmente para desfechos de segurança. E revisões sistemáticas que incluam estudos comparativos que apresentem o comparador e desfechos citados acima.

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

Análise do Dossiê Clínico: Observações e Sugestões

Após uma revisão do dossiê clínico apresentado pelo PROPONENTE, foram identificadas oportunidades de aprimoramento que podem enriquecer a qualidade e a abrangência do estudo. As seguintes observações e sugestões são apresentadas:

Estruturação da Pergunta de Pesquisa:

O PROPONENTE apresentou uma única pergunta estruturada para a avaliação da acurácia do painel de sequenciamento de nova geração (NGS) e do seu impacto clínico. Os PARECERISTAS propuseram duas perguntas de pesquisa: uma direcionada à acurácia e outra ao impacto clínico do painel de sequenciamento de nova geração (NGS).

Comparador:

O PROPONENTE menciona como métodos comparadores a qPCR, ddPCR e FISH em amostras plasmáticas de ctDNA. No entanto, não especificou os métodos empregados na prática clínica atual. Para a detecção do gene EGFR, utiliza-se o PCR digital em biópsia líquida (ddPCR). Já para a detecção de ALK, não há, no rol da saúde suplementar, método viável para uso em biópsia líquida. Nesse caso, a detecção de alterações em gene ALK ocorre mediante análise de tecido tumoral utilizando-se as técnicas de FISH e imunohistoquímica, mas não é passível de ser conduzida nos casos em que o material de tecido tumoral é insuficiente/indisponível. Dessa forma, esses métodos foram considerados como comparadores pelos PARECERISTAS para análise de sensibilidade, especificidade e concordância.

No que diz respeito ao benefício clínico, foi realizada uma comparação entre o NGS e o ddPCR na mudança de conduta ou no impacto nos desfechos clínicos relacionados à análise molecular dos genes EGFR e ALK, considerando-se, de acordo com as propriedades dos testes, a proporção de casos identificados e alocados para tratamentos específicos em cada cenário, com o cenário atual contando com ddPCR em biópsia líquida apenas para EGFR e ausência de testagem para ALK, e o cenário alternativo, com NGS em biópsia líquida para análise concomitante dos dois genes.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PIROS)	Os critérios de inclusão não foram detalhados, além do que já foi apresentado no acrônimo PIROS.	Foram incluídas as publicações que satisfizeram a pergunta PICO pormenorizada.
Exclusão (PIROS)	Foram excluídas revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular, testes in vitro ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos observacionais sem grupo comparador.	Análises post-hoc que não apresentassem a análise dos desfechos de interesse da PICO de forma individual, estudos que avaliam dados agrupados de diferentes ensaios clínicos.
Outros critérios	-Estudos publicados em caracteres não romanos;	Status e tipo de publicação: Estudos sem texto completo; artigos em preprint; protocolos de revisões sistemática e ensaios clínicos; estudos sem análise

	-Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final; -Artigos em preprint (sem processo de revisão por pares); -Análises post-hoc de dois ou mais estudos independentes; -Protocolos de estudos sem publicação final, assim como estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise; -Estudos que incluíram apenas pacientes sabidamente com mutação EGFR e/ou ALK positiva.	estatística completa ou sem resultados individualizados por teste/população.
--	---	--

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
Nenhum comentário adicional.

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	370 [11/09/ 2024]
	("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma non small cell lung"[Title/Abstract] OR "carcinomas non small cell lung"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma non small cell"[Title/Abstract] OR "lung carcinomas non small cell"[Title/Abstract] OR "non small cell lung carcinomas"[Title/Abstract] OR "carcinoma non small cell lung"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "non small cell lung carcinoma"[Title/Abstract]) AND	

	<p>("high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "NGS"[Title/Abstract] OR "Comprehensive Genomic Profiling"[Title/Abstract] OR "massiv* parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "Ion Proton Sequencing"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract]) AND ("ErbB Receptors"[Mesh] OR "Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor, EGF"[Title/Abstract] OR "Receptors, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract] OR "EGFR"[Title/Abstract] OR "EGFRTK"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms] OR "NPM-ALK"[Title/Abstract] OR "ALK Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "ALK Tyrosine Kinase Receptor"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase"[Title/Abstract])</p> <p>AND</p> <p>("Circulating Tumor DNA"[MeSH Terms] OR "Circulating Tumor DNA"[Title/Abstract] OR "cell free nucleic acids"[MeSH Terms] OR "cell free nucleic acids"[Title/Abstract] OR "cfDNA"[Title/Abstract] OR "cirDNA"[Title/Abstract] OR "Cell Free DNA"[Title/Abstract] OR "dna circulating tumor"[Title/Abstract] OR "Cell Free Tumor DNA"[Title/Abstract] OR "ctDNA"[Title/Abstract] OR "Liquid Biopsy"[Title/Abstract])</p>	
	Parecerista	385 [27/12/ 2024]
	<p>("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma* non small cell lung"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma* non small cell"[Title/Abstract] OR "non small cell lung carcinoma*"[Title/Abstract] OR "non small cell lung cancer"[Title/Abstract])</p> <p>AND</p> <p>("high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next-generation sequencing"[Title/Abstract] OR "NGS"[Title/Abstract] OR "Comprehensive Genomic Profiling"[Title/Abstract] OR "massiv* parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "Ion Proton Sequencing"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract]) AND ("ErbB Receptors"[Mesh] OR "Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor, EGF"[Title/Abstract] OR "Receptors, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract] OR "EGFR"[Title/Abstract] OR "EGFRTK"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms] OR "NPM-ALK"[Title/Abstract] OR "ALK Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "ALK Tyrosine Kinase Receptor"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase"[Title/Abstract])</p>	

	<p>sequencing"[Title/Abstract] OR "NGS"[Title/Abstract] OR "Comprehensive Genomic Profiling"[Title/Abstract] OR "massiv* parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "Deep Sequencing"[Title/Abstract] OR "Illumina Sequencing"[Title/Abstract] OR "Ion Proton Sequencing"[Title/Abstract])</p> <p>AND</p> <p>("ErbB Receptors"[Mesh] OR "Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor, EGF"[Title/Abstract] OR "Receptors, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract] OR "EGF Receptor"[Title/Abstract] OR "EGFR"[Title/Abstract] OR "EGFR TK"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Kinase"[MeSH Terms] OR "NPM-ALK"[Title/Abstract] OR "ALK Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "Nucleophosmin Anaplastic Lymphoma Kinase"[Title/Abstract] OR "ALK Tyrosine Kinase Receptor"[Title/Abstract] OR "Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase"[Title/Abstract])</p> <p>AND</p> <p>("Circulating Tumor DNA"[MeSH Terms] OR "Circulating Tumor DNA"[Title/Abstract] OR "cell free nucleic acids"[MeSH Terms] OR "cell free nucleic acids"[Title/Abstract] OR "cfDNA"[Title/Abstract] OR "cirDNA"[Title/Abstract] OR "Cell Free DNA"[Title/Abstract] OR "dna circulating tumor"[Title/Abstract] OR "Cell Free Tumor DNA"[Title/Abstract] OR "ctDNA"[Title/Abstract] OR "Liquid Biopsy"[Title/Abstract])</p>	
Embase	<p>Proponente</p> <p>(non small cell lung cancer'/syn)</p> <p>AND</p> <p>(high throughput sequencing'/syn)</p> <p>AND</p> <p>(anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'alk'/exp OR 'egfr'/exp OR 'epidermal growth factor receptor'/syn)</p> <p>AND</p> <p>(circulating tumor dna'/syn OR 'ctdna':ti,ab OR 'circulating free dna'/syn OR 'cell-free dna':ti,ab OR 'cfdna':ti,ab OR 'liquid biopsy':ti,ab)</p> <p>AND</p>	680 [11/09/ 2024]

	[embase]/lim AND [humans]/lim NOT 'conference abstract'/it	
	Parecerista	785 [27/12/2024]
	<p>(('non small cell lung cancer'/exp OR 'non small cell lung cancer':ti,ab OR 'carcinoma* non small cell lung':ti,ab OR 'lung carcinoma* non small cell':ti,ab OR 'non small cell lung carcinoma*':ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('high throughput sequencing'/exp OR 'high throughput sequencing':ti,ab OR 'next generation sequencing':ti,ab OR 'NGS':ti,ab OR 'comprehensive genomic profiling':ti,ab OR 'massiv* parallel sequencing':ti,ab OR 'deep sequencing':ti,ab OR 'illumina sequencing':ti,ab OR 'ion proton sequencing':ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('epidermal growth factor receptor'/exp OR 'epidermal growth factor receptor':ti,ab OR 'EGFR':ti,ab OR 'EGF receptor':ti,ab OR 'EGFR TK':ti,ab OR 'anaplastic lymphoma kinase'/exp OR 'anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'ALK kinase':ti,ab OR 'nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase':ti,ab OR 'ALK tyrosine kinase receptor':ti,ab OR 'anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase':ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('circulating tumor dna'/exp OR 'circulating tumor dna':ti,ab OR 'cell free nucleic acids'/exp OR 'cell free nucleic acids':ti,ab OR 'cfDNA':ti,ab OR 'cirDNA':ti,ab OR 'cell free dna':ti,ab OR 'dna circulating tumor':ti,ab OR 'cell free tumor dna':ti,ab OR 'ctDNA':ti,ab OR 'liquid biopsy':ti,ab))</p> <p>AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [review]/lim) AND [humans]/lim</p>	
Lilacs	Proponente	2 [11/09/ 2024]
	<p>("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")</p> <p>AND</p> <p>("High-Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Deep Sequencing" OR "Deep Sequencings" OR "DNA Sequencing, High-Throughput" OR "High Throughput DNA Sequencing" OR "High Throughput Nucleotide Sequencing" OR "High Throughput RNA Sequencing" OR "High Throughput Sequencing" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "High-Throughput Sequencing" OR "Illumina Sequencing")</p>	

	<p>OR "Ion Proton Sequencing" OR "Ion Torrent Sequencing" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Massively-Parallel Sequencing" OR "Next Generation Sequencing" OR "Next-Generation Sequencing" OR "Nucleotide Sequencing, High-Throughput" OR "Pyrosequencing" OR "RNA Sequencing, High-Throughput Sequencing, Deep" OR "Sequencing, High-Throughput" OR "Sequencing, High-Throughput DNA" OR "Sequencing, High-Throughput Nucleotide" OR "Sequencing, High-Throughput RNA" OR "Sequencing, Illumina" OR "Sequencing, Ion Proton" OR "Sequencing, Ion Torrent" OR "Sequencing, Massively-Parallel" OR "Sequencing, Next-Generation")</p> <p>AND</p> <p>((("ErbB Receptors" OR "c erbB 1 Protein" OR "c-erbB-1 Protein" OR "c-ErbB-1 Protein, Proto-oncogene" OR "EGF Receptor" OR "EGF Receptors" OR "Epidermal Growth Factor Receptor" OR "Epidermal Growth Factor Receptor Family Protein" OR "Epidermal Growth Factor Receptor Family Proteins" OR "Epidermal Growth Factor Receptor Kinase" OR "Epidermal Growth Factor Receptor Protein Tyrosine Kinase" OR "Epidermal Growth Factor Receptor Protein-Tyrosine Kinase" OR "erbB 1 Proto Oncogene Protein" OR "ErbB Receptor" OR "erbB-1 Proto-Oncogene Protein" OR "ErbB-1 Receptor" OR "Family Receptor, HER" OR "Family Receptors, HER OR HER Family Receptor" OR "HER Family Receptors" OR "Proto oncogene c ErbB 1 Protein" OR "Proto-oncogene c-ErbB-1 Protein" OR "Proto-Oncogene Protein, erbB-1" OR "Receptor" OR "Tyrosine protein Kinase erbB 1" OR "Receptor Tyrosine-protein Kinase erbB-1" OR "Receptor, EGF" OR "Receptor, Epidermal Growth Factor" OR "Receptor, ErbB" OR "Receptor, ErbB 1" OR "Receptor, ErbB-1" OR "Receptor, HER Family" OR "Receptor, TGF alpha" OR "Receptor, TGF-alpha" OR "Receptor, Transforming Growth Factor alpha" OR "Receptor, Transforming-Growth Factor alpha" OR "Receptor, Urogastrone" OR "Receptors, EGF" OR "Receptors, Epidermal Growth Factor" OR "Receptors, Epidermal Growth Factor Urogastrone" OR "Receptors, Epidermal Growth Factor-Urogastrone" OR "Receptors, ErbB" OR "Receptors, HER Family" OR "TGF-alpha Receptor" OR "Transforming Growth Factor alpha Receptor" OR "Urogastrone Receptor") OR ("Anaplastic Lymphoma Kinase"))</p> <p>AND</p> <p>("Circulating Tumor DNA")</p>	
	<p>Parecerista</p>	<p>14 [27/12/2024]</p>

	<p>((("carcinoma de pulmão de não pequenas células" OR "carcinoma não pequenas células do pulmão" OR "câncer de pulmão não pequenas células" OR "non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "NSCLC"))</p> <p>AND</p> <p>("sequenciamento de nova geração" OR "sequenciamento de alto desempenho" OR "high throughput sequencing" OR "next generation sequencing" OR "NGS" OR "perfil genômico abrangente" OR "comprehensive genomic profiling" OR "deep sequencing" OR "massive parallel sequencing"))</p> <p>AND</p> <p>("receptor do fator de crescimento epidérmico" OR "EGFR" OR "receptor EGF" OR "epidermal growth factor receptor" OR "EGF receptor" OR "EGFR TK" OR "quinase do linfoma anaplásico" OR "ALK" OR "anaplastic lymphoma kinase" OR "nucleofosmina quinase do linfoma anaplásico" OR "nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase"))</p> <p>AND</p> <p>("DNA tumoral circulante" OR "DNA livre de células" OR "cfDNA" OR "ctDNA" OR "circulating tumor DNA" OR "cell free DNA" OR "biópsia líquida" OR "liquid biopsy"))</p>	
Cochrane	Proponente	6 [11/09/ 2024]
	<p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [ErbB Receptors] explode all trees</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Anaplastic Lymphoma Kinase] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees</p> <p>Final #1 AND #2 AND (#3 OR #4) AND #5</p>	
	Parecerista	73 ensaios clínicos [27/12/2024]
	<p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees</p>	

	<p>#2 (("non small cell lung cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "NSCLC" OR "carcinoma of non small cell lung" OR "lung carcinoma non small cell")):ti,ab,kw</p> <p>#3 MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees</p> <p>#4 (("next generation sequencing" OR "high throughput sequencing" OR "NGS" OR "comprehensive genomic profiling" OR "massive parallel sequencing" OR "deep sequencing" OR "Illumina sequencing" OR "Ion Proton sequencing")):ti,ab,kw</p> <p>#5 MeSH descriptor: [ErbB Receptors] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Anaplastic Lymphoma Kinase] explode all trees</p> <p>#7 (("epidermal growth factor receptor" OR "EGFR" OR "EGF receptor" OR "EGFR TK" OR "anaplastic lymphoma kinase" OR "ALK" OR "ALK kinase" OR "nucleophosmin anaplastic lymphoma kinase")):ti,ab,kw</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Circulating Tumor DNA] explode all trees</p> <p>#9 (("circulating tumor DNA" OR "ctDNA" OR "cell free DNA" OR "cfDNA" OR "liquid biopsy" OR "cell free nucleic acids")):ti,ab,kw</p> <p>#10 #1 OR #2</p> <p>#11 #3 OR #4</p> <p>#12 #5 OR #6 OR #7</p> <p>#13 #8 OR #9</p> <p>#14 #10 AND #11 AND #12 AND #13</p>	
--	--	--

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Fonte	Proponente	Parecerista
1	Lista de referência	Lista de referência dos estudos
2	—	ClinicalTrials.gov

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

A estratégia de busca apresentada pelo PROPONENTE foi avaliada como parcialmente adequada na base de dados PubMed via MEDLINE. Observou-se que o PROPONENTE utilizou a repetição de termos em sua estratégia de busca. Os PARECERISTAS ajustaram a estratégia, removendo os termos redundantes e atualizando a busca na base PubMed.

Na base de dados LILACS, a estratégia de busca apresentada pelo PROPONENTE mostrou limitações, especialmente pela ausência de sinônimos relacionados à população e pela restrição ao uso de termos exclusivamente em inglês. Além disso, foram identificados termos redundantes relacionados a mutações. Os PARECERISTAS revisaram a estratégia de busca, eliminando os termos redundantes e incorporando termos adicionais em português e espanhol, adequando-a melhor às características da base.

Em relação à base de dados Cochrane, o PROPONENTE restringiu-se ao uso de termos MeSH. Os PARECERISTAS, por sua vez, ampliaram a estratégia de busca, utilizando não apenas os termos MeSH, mas também sinônimos para títulos, palavras-chave e resumos.

Na base EMBASE, constatou-se que o PROPONENTE empregou um número limitado de sinônimos. Diante disso, os PARECERISTAS elaboraram uma nova estratégia de busca, adicionando um maior número de termos sinônimos para aumentar a abrangência da pesquisa.

O PROPONENTE realizou buscas nas listas de referências de artigos relevantes. Complementando essa abordagem, os PARECERISTAS conduziram buscas manuais nos artigos identificados como relevantes e no site ClinicalTrials.gov.

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

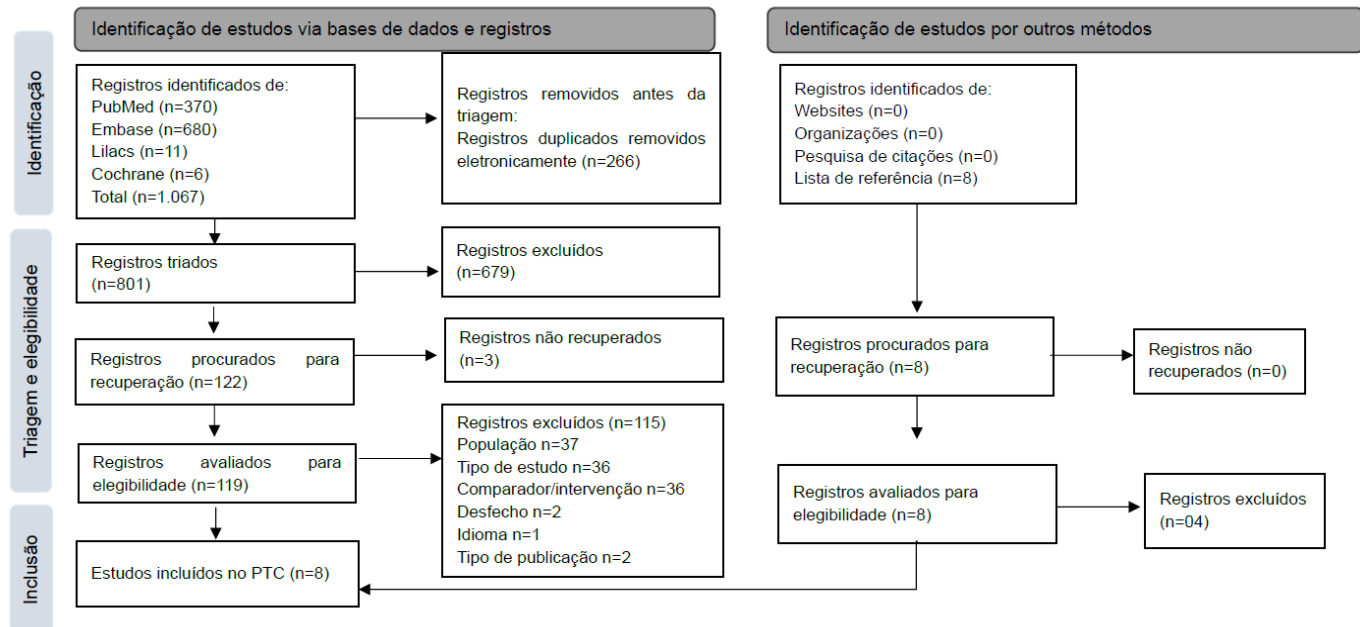
Seleção de estudos			
CrITÉRIOS	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Rayyan	Adequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Um revisor

Resolução divergências	Consenso	Adequado	Consenso
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Microsoft Excel	Adequado	Microsoft Excel
Revisores envolvidos	Um revisor	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Conferência de um segundo avaliador independente	Adequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa), o processo de seleção dos estudos precisa ser realizado de forma transparente e facilitado pelo uso de ferramentas gratuitas (exemplo: plataforma Rayyan) e comerciais (exemplos: Covidence, EPPI-Reviewer etc.). Além disso, é recomendado por este documento que as discordâncias sejam resolvidas por consenso ou por um terceiro avaliado (essa sugestão se estende tanto para a fase de triagem de títulos e resumos como para a fase de leitura completa).</p>

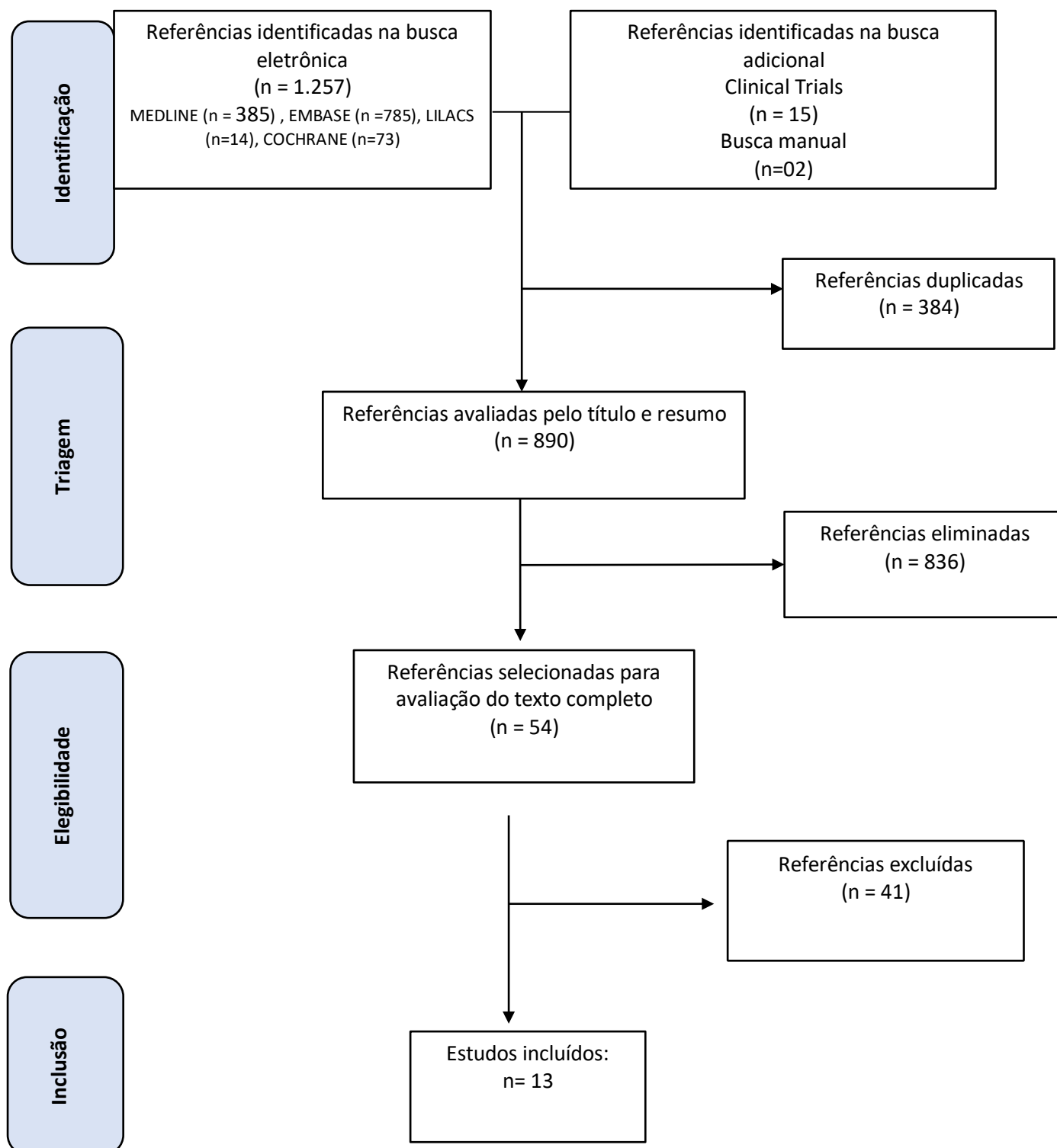
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

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, 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.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Olsen, 2022	Estudo não comparativo. Inclui pacientes previamente tratados com terapia alvo.
Villaflor, 2016	Estudo não comparativo.
Papadopoulou, 2019	Avalia concordância entre plasma e tecido e pacientes que adquiriram resistência à terapia.
Ou, 2023	Pacientes tratados e com mutação previamente conhecida.
Franzi, 2023	Meta-análise sem revisão sistemática
Stitz, 2021	Não descreve população que forneceu as amostras
Zhang, 2020	Tecido e sangue
Esagian, 2020	RS que inclui estudos com dois ou mais pacientes e não reporta dados de acurácia (sens.especif)
Remon, 2020	Pacientes tratados com uma terapia direcionada apropriada, ou seja, TKIs aprovados pela FDA de acordo com a mutação identificada.
Malapelle, 2017	Pacientes com câncer de pulmão e outros. Não foi realizada análise de subgrupo
Ohira, 2016	Nem todos os pacientes são de estágio avançado. Não fez análise de subgrupo para estes
Jenkins, 2017	Pacientes com confirmação da progressão da doença durante o último regime de tratamento.

McCoach, 2018	Incluíram pacientes sabidamente com mutações ALK
Chen, 2019	Compara tecido e plasma
Dono, 2019	Pacientes com progressão da doença durante o tratamento com um TKI do EGFR de primeira ou segunda geração
Uchida, 2015	Sem comparador
Cao, 2018	Foram coletadas amostras líquidas e tecido, porém não foi realizada comparação entre as técnicas em NGS ou com outros testes.
Steendam, 2019	Incluíram pacientes sabidamente com mutações EGFR
Tong, 2018	Avalia uma técnica modificada baseada em PCR, comparando com NGS (RNA)
Xu, 2017	Incluíram pacientes sabidamente com mutações EGFR
Sung, 2017	Incluíram pacientes sabidamente com mutações EGFR e com tratamento prévio
Bennett, 2022	Carta (resposta)
Jovelet, 2017	Avalia pacientes virgens de tratamento e em tratamento com terapia alvo TKI.
Xiang, 2018	Utiliza qPCR-Invader e não compara com NGS
Powell, 2024	Sem justificativa
Martinez-Herrera, 2024	Esses pacientes foram tratados em um centro de referência nacional mexicano para câncer, e todos eles testaram negativo para a mutação clássica do EGFR via reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (rtPCR)
Su, 2024	O estudo teve como objetivo avaliar o desempenho do ddPCR plasmático e do NGS tecidual na detecção da amplificação de MET em pacientes com NSCLC localmente avançado ou metastático em comparação ao FISH
Hou, 2022	Todos os pacientes apresentavam mutações clássicas do EGFR (deleção do exon 19 ou mutação L858R no exon 21), e todos os pacientes exibiram DP durante o tratamento com EGFR-TKIs de primeira geração.
Feng, 2018	Pacientes com experiência prévia a tratamento

Buburuzan, 2022	Desfecho incorreto (não apresenta teste de sensibilidade, especificidade ou análises de sobrevida, apenas o resultado GWAS)
Romero, 2021	Os pacientes elegíveis eram homens e mulheres, com idade > 18 anos, com diagnóstico patologicamente confirmado de NSCLC estágio IV com mutação EGFR e que progrediram com tratamento de primeira linha com TKI EGFR
Restrepo, 2024	Não especifica técnica
Akkhasutthikun, 2024	Não avalia painel de NGS
Xu, 2024	Inclui pacientes com mutação EGFR conhecida que progrediram após terapia TKI .
Yang, 2023	Grupo A NGS líquido e Grupo B NGS líquido e amostra convencional de tecido... A comparação é entre os grupos.
Huang, 2023	Utiliza a técnica PANDA comparador inadequado
Casula, 2023	Incluíram pacientes sabidamente com mutação EGFR tratados
Chow, 2022	Incluíram pacientes sabidamente com mutação EGFR
O'Sullivan, 2022	Estudo de caso
Low, 2022	Compara a taxa de concordância entre biópsia de tecido e biópsia líquida
Saarenheimo, 2021	Avalia biópsia líquida versus biópsia de tecido, independente de teste ou gene
Sanchez-Herrero, 2021	Inclui pacientes com mutação ALK conhecida que progrediram após terapia alvo .
Mondaca, 2021	Avalia concordância entre plasma e tecido e inclui pacientes resistentes.
Park, 2021	Comparação de tecidos e ctDNA
Bustamante Alvarez, 2021	Compara tecido e plasma
Zatarain-Barron, 2021	Pacientes com histórico de tratamento direcionado em primeira, segunda e terceira linha
Gassa, 2021	Todos os pacientes estavam em um estágio não metastático

Abate, 2020	Revisão não sistemática
Shin, 2020	Compara NGS de ctDNA com peptide nucleic acid clamping (PNAclamp)
Zhang, 2020	Avaliaram a consistência entre os testes de tecido e sangue.
Tran, 2020	Não compara as técnicas de detecção da mutação em ctDNA
He, 2020	Estudo de caso
Friedlaender, 2019	Artigo de opinião
Xu, 2019	Os critérios incluíram recém-diagnosticados ou com uma doença progressiva (DP) após EGFR-TKIs ou recorrência após cirurgia sem tratamento subsequente
Zugazagoitia, 2019	Não compara com outros métodos
Laufer-Geva, 2018	Sem comparador
Plagnol, 2018	Não apresenta as características da população
Pisapia, 2017	Sem comparador
Hicks, 2017	Relato de caso
Li, 2017	Inclui pacientes em estágio inicial e metastático; pacientes com e sem tratamento prévio. Não faz análise de subgrupo
Iwama, 2017	Pacientes com o inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) afatinibe
Kim, 2017	Não compara técnicas ou concordância entre os testes
He, 2016	Não faz análise de sensibilidade, acurácia ou especificidade dos testes.
Borsu, 2016	Pacientes com adenocarcinomas de pulmão mutantes de EGFR e resistência adquirida a inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico
Sugimoto, 2023	Plasma versus teste de tecido padrão
Hasegawa, 2021	Avalia o desempenho do cfRNA para detecção de fusão. Os pacientes já são sabidamente positivos para ALK e EGFR por meio de técnicas PCR, FISH e NGS

Ottestad, 2021	Amostra tumoral
Dvir, 2021	Não detalha se a pop é câncer de pulmão avançado ou metastático
He, 2022	Compara o NGS plasma e tecido
Shen, 2020	Utiliza tecido e sangue como comparador. " Tecido tumoral fresco foi extraído de 300 pacientes durante uma cirurgia ou aspiração por agulha, e amostras de sangue (10–20 mL) foram coletadas dos 100 pacientes restantes que não foram submetidos à cirurgia."
O'Kane, 2019	Incluíram pacientes sabidamente com EGFR
Mehta, 2021	Compara NGS tecido e plasma
Xu, 2022	Análise em tecido e sangue. Além disso, a terceira coorte inclui 59 pacientes em estágio III/IV com NSCLC testados por ddPCR e PEAC independentemente, e 22 pacientes portadores de mutação sensível ao EGFR receberam tratamento de um TKI EGFR de primeira geração.
Koole, 2022	Desfecho incorreto. O estudo teve como objetivo estimar os efeitos sobre custos, tempo de processamento e rendimento diagnóstico de dois cenários diagnósticos com biópsias líquidas, em comparação com diagnósticos com biópsias de tecido sozinhas.
Choudhury, 2022	Não são pacientes em estágio avançado ou metastático
Page, 2022	Plasma versus teste de tecido padrão
Wang, 2024	Estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da biópsia líquida versus teste de tecido padrão
Lin, 2019	Pacientes com tratamento prévio foram incluídos nas análises. Não realizou análise de subgrupo para pacientes sem tto prévio
Zhang, 2022	Este estudo analisou os resultados de detecção de mutações genéticas em amostras de tecido e amostras de sangue de pacientes com NSCLC avançado
Kim, 2023	Compara o NGS plasma e tecido
Li, 2019	O objetivo primário foi avaliar a sensibilidade clínica e a especificidade da detecção de driver oncogênico de novo no cfDNA em relação à genotipagem do tecido;

Xing, 2019	Avalia pacientes sabidamente mutados durante a terapia
Chiang, 2023	Métodos PCR
Heeke, 2020	Sem comparador
Jin, 2022	Não avalia NGS
Cai, 2021	Pacientes receberam tratamento direcionado previamente
Li, 2022	O objetivo do estudo de precisão foi avaliar a precisão analítica da variante curta somática VAF (frequência do alelo variante) do F1LCDx em relação ao método de referência, um ensaio NGS de plasma validado externamente, denominado "Comparador".
Bartels, 2017	Avalia pacientes com tratamento prévio
Lin, 2021	Compara o NGS plasma e tecido
Barthelemy, 2023	Comparadores incorretos. Compara kits NGS
Fu, 2021	População com mutações de EGFR que foram previamente detectadas e tratadas com EGFR-TKIs de primeira geração, incluindo gefitinibe, erlotinibe e icotinibe
Bonanno, 2020	Compara o NGS plasma e tecido
Bai, 2019	Incluiu pacientes com tratamento EGFR direcionado
Sim, 2018	Inclui pacientes com tratamento prévio aos TKIs de primeira linha
Cortinovis, 2020	Artigo em italiano
Romero, 2020	Não compara as técnicas de detecção da mutação em ctDNA
Mack, 2020	Sem comparador
Ontario Health, 2020	Avalia biopsia líquida versus biópsia de tecido.
Sebastiao, 2020	Revisão sistemática desatualizada
Cui, 2017	Compara ctDNA versus tecido
Leighl, 2019	Compara ctDNA versus tecido
Liu, 2018	Compara ctDNA versus tecido

Pritchett, 2019	Compara ctDNA versus tecido
Wang, 2016	Compara ctDNA versus tecido
Yao, 2017	Compara ctDNA versus tecido
Ahn, 2023	Compara ctDNA versus tecido
Pasquale, 2020	Compara ctDNA versus tecido
Pecuchet, 2016	Avaliar capacidade prognóstica do ctDNA no monitoramento
Prabhash, 2022	Compara ctDNA versus tecido
Sposito, 2024	Compara ctDNA versus tecido
Thompson, 2016	Compara ctDNA versus tecido
Visser, 2023	Compara PCR em ctDNA versus NGS em tecido
Yi, 2024	Compara ctDNA versus tecido
Yin, 2021	Compara ctDNA versus tecido
Krug, 2018	Avalia combinação de métodos
Marchetti, 2014	Não avalia acurácia do método
ODonnell, 2020	Avalia PCR
Palmero, 2021	Compara ctDNA versus tecido
Rachiglio, 2016	Não avalia NGS plasma versus PCR plasma
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Gray et al., 2022	Resumo de congresso
Swalduz et al., 2023	Resumo de congresso
Guibert et al., 2017	Resumo de congresso
Bearz et al., 2022	Resumo de congresso
Horn et al., 2016	Resumo de congresso
Nie et al., 2019	Resumo de congresso

Sposito et al., 2024	Comparador: não utiliza os comparadores mencionados na PIROS.
Andrade et al., 2022	Tipo de publicação: Dissertação de mestrado
Iwama et al., 2017	Utilização do teste para monitoramento dos pacientes
Cortinovis et al., 2020	Estudo de caso
Casula et al., 2023	Comparador: para a análise do gene EGFR foi utilizado foram PCR em tempo real
Bartels et al., 2017	População: pacientes tinham mutações primárias conhecidas em EGFR e apresentaram progressão durante a terapia com inibidores de tirosina quinase (TKIs). Sem dados de acurácia específicos para as mutações analisadas.
Bonanno et al., 2020	População: Pacientes já testados para EGFR, ALK e ROS-1 com métodos padrão. Comparação: entre os resultados de NGS em plasma e tecido
Choudhury et al., 2022	Comparador: Teste molecular em tecido (EGFR) - Realizado em amostras de biópsia de tecido, utilizando métodos padrão como PCR ou sequenciamento Sanger
Franzi et al., 2023	Desfechos: Não separa os resultados de acurácia pelo tipos de mutação. Apresenta somente os resultados de acurácia dividindo os resultados da meta-análise em: Estudos prospectivos vs retrospectivos, NGS vs métodos baseados em PCR, estágios avançados vs iniciais.
Guo et al., 2019	Desfechos relacionados Limite de branco (LoB), especificidade analítica, limite de detecção e linearidade das mutações E746_A750del, L858R e T790M.
He et al., 2016	População: pacientes com NSCLC em estágio inicial (IA, IB, IIA e IIB)
Chae et al., 2016	População: Pacientes com diversos tipos de tumores sólidos (câncer de pulmão (14 pacientes), câncer de ovário (3 pacientes), endometrial, tireoide, hepatocelular, primário desconhecido, colangiocarcinoma, junção gastroesofágica, carcinoma peritoneal)
Li et al., 2024	Desfechos: não traz os resultados separados por tipologia de tumor e por tipo de mutação.

Lin et al., 2021	Comparador: NGS em tecido tumoral - NYU Oncomine Focus
Mao et al., 2017	Comparação de status mutacional EGFR entre sangue periférico e tecido tumoral
Mondaca et al., 2021	Comparação com NGS em tecido tumoral (MSK-IMPACT™) para a mutação EGRF
Park et al., 2021	Comparação NGS em tecido tumoral (Oncomine Focus Assay)
Plagnol et al., 2018	Desfecho: Limite de detecção (LoD) para Mutações pontuais (SNVs), Inserções/deleções (indels), Amplificações gênicas e Fusões gênicas (ALK e ROS1); Não especifica a sensibilidade, especificidade para o gene ALK. Apresenta de forma geral.
Qi et al., 2021	PCR digital (dPCR) para detecção de amplificação do HER2 e Sequenciamento de Nova Geração (NGS) como método comparativo.
Sebastião et al., 2020	Análise da sensibilidade e especificidade agrupada de seis alterações oncogênicas (EGFR, ALK, ROS-1, BRAF, RET, MET exon 14)
Sun et al., 2024	Comparação: Sequenciamento NGS de DNA tumoral (tDNA) no tecido tumoral.
Veldore et al., 2018	Comparação: PCR em tempo real alelo-específico em DNA tumoral (tDNA)
Zhou et al., 2019	Comparação: Sequenciamento NGS de DNA tumoral (tDNA) no tecido tumoral.
Zugazagoitia et al., 2019	Apresenta apenas desfechos clínicos relacionados ao NGS sem a apresentação de um comparador. Não apresenta dados de acurácia.
Dvir et al., 2020	Comparador: Biópsia tecidual com NGS
Esagian et al., 2020	Comparador: NGS direcionado em biópsia tecidual para a detecção do gene EGFR
Williamson et al., 2022	Intervenção: ddPCR. Os resultados de acurácia estavam relacionados apenas para p ddPCR
Meador et al., 2021	Comparador: Sequenciamento de próxima geração (NGS) em tecido de biópsia tumoral tecidual para avaliação de EGFR

Hasegawa et al., 2021	Intervenção: Biópsia líquida baseada em cfRNA
Papadopoulos et al., 2019	Comparação: NGS direcionado em biópsia tecidual para a detecção do gene EGFR
Mehta et al., 2021	Comparador: Sequenciamento de NGS baseado em tecido
Sim et al., 2018	Comparador: Sequenciamento de DNA tumoral baseado em tecido
Hou et al., 2022	Comparador: Análise de tecido tumoral por ARMS para o gene EGFR
Iwama et al., 2016	Comparador: Análise de tecido tumoral por Scorpion ARMS para o gene EGFR
Kim et al., 2021	Intervenção: NGS usando Ácido nucléico total combinado (TNA) combinado
Wang et al., 2018 (BENEFIT)	Delineamento: Ensaio clínico fase 2, prospectivo, braço único, multicêntrico
Zhang et al., 2021	Comparador: ARMS-PCR, Cobas ARMS-PCR e NGS em tecido tumoral. Os desfechos de acurácia para o gene EGFR foram comparados com a biópsia tecidual
Bustamante Alvarez et al., 2021	Não traz os resultados de sensibilidade, especificidade e concordância do NGS para os genes em separado. Apenas demonstra os resultados de forma agregada.
Romero et al., 2021	Não traz os resultados de sensibilidade, especificidade e concordância do NGS <i>versus</i> ddPCR

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão

O PROPONENTE não esclareceu de forma detalhada os critérios de exclusão aplicados a alguns estudos. Por exemplo, foi mencionado que a exclusão ocorreu devido à comparação com a análise em tecido. No entanto, a análise tecidual é atualmente a prática padrão para o diagnóstico de translocações ALK (utilização das técnicas de imuno-histoquímica e FISH). Essa comparação é necessária para avaliar a acurácia do teste na detecção de mutações na biópsia líquida. Assim, alguns estudos excluídos pelo PROPONENTE foram incluídos pelos PARECERISTAS, o que gerou divergências no número total de estudos considerados na análise. Além disso, muitos estudos avaliaram a concordância entre técnicas de NGS em tecido e plasma, enquanto outros compararam o NGS com diferentes métodos de PCR, que não o ddPCR, para a detecção de EGFR.

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

PROponente	
Estudo	PICO
Não relatado pelo PROPONENTE.	
PARECERISTA	
Estudo	PICO
NCT05822284	Título: ctDNA-MRD in Stage IIIB-C NSCLC Patients Treated With Induction Chemoimmunotherapy Excluído: Sem resultados publicados
NCT05853887	Título: Liquid Biopsy Based NGS in Newly Diagnosed NSCLC (iNUDGE) Excluído: Sem resultados publicados
NCT03235765	Título: Cancer Panel From Blood of Lung Cancer Patients (CAPABLE) Excluído: Sem resultados publicados
NCT02416726	Título: Comparison of Gene Mutations in Matched Samples in Advanced Nonsquamous NSCLC Using NGS Excluído: o objetivo do estudo foi comparar o estado de mutação genética entre o tumor primário, o linfonodo metastático (LN) compatível e o sangue periférico no câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) avançado não escamoso
NCT02420405	Título: Mutation Detection of EBUS-TBNA Specimens Using NGS Excluído: O objetivo do estudo é a detecção de mutações genéticas de pequenos espécimes obtidos por aspiração transbrônquica por agulha por ultrassom endobrônquico (EBUS-TBNA) e obter conhecimento de quantas amostras de EBUS-TBNA eram adequadas para NGS
NCT06472245	Título: Trial of Therapeutic Cancer Vaccine OSE2101 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Secondary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitor (ARTEMIA) Excluído: Sem resultados publicados

NCT03309462	<p>Título: Analysis of Re-biopsy Specimens in Advanced NSCLC With Acquired Resistance of EGFR-TKI Targeted Therapy</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT05736731	<p>Título: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of A2B530, a Logic-gated CAR T, in Participants with Solid Tumors That Express CEA and Have Lost HLA-A*02 Expression (EVEREST-1)</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT05818449	<p>Título: Improvement of Personalized Lung Cancer Care Through Digital Connection and Patient Participation (DigiNet) (DigiNet)</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT06682793	<p>Título: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of A2B395, an Allogeneic Logic-gated CAR T, in Participants with Solid Tumors That Express EGFR and Have Lost HLA-A*02 Expression (DENALI-1)</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT06051695	<p>Título: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of A2B694, a Logic-gated CAR T, in Participants with Solid Tumors That Express MSLN and Have Lost HLA-A*02 Expression (EVEREST-2)</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT03774758	<p>Título: Biomarkers for Risk Stratification in Lung Cancer</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT06595498	<p>Título: Next Generation Sequencing Method for the Detection of EGFR Gene Mutations in the Plasma of Patients with Lung Cancer</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT05935384	<p>Título: SIBYL: obServation of Therapy Response With Illiquid BiopsY evaLuation</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>
NCT04145232	<p>Título: AIimmune - Artificial Intelligence Algorithm for Identification of Immunogenic Neoepitopes of Cancer to Predict and Boost Patient's Response to Immunotherapies.</p> <p>Excluído: Sem resultados publicados</p>

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não forneceu uma lista com os estudos em andamento. Os PARECERISTAS realizaram uma busca na base <i>Clinical.Trials</i> utilizando os termos “Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)” AND “NGS”, o que resultou em 15 estudos em andamento identificados. No entanto, nenhum desses estudos foi incluído na análise devido à ausência de resultados e aos desfechos avaliados.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Autor, ano	Tipo de estudo	População CPCNP ^a	Características da população	Estágio da doença	Teste índice	Teste referência	Gene investigado
Veldore et al., 2018	Coorte	132	Não relatado	Não relatado	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Iwama et al., 2018	Coorte	23	Sexo feminino: 59,4%	Avançado e metastático	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Guibert et al., 2018	Coorte	30	Não relatado	Não relatado	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Guo et al., 2019	Coorte	201	Não relatado	I a III: 14,4% IV: 85,6%	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Francaviglia et al., 2019	Coorte	50	Idade mediana: 82 anos Sexo masculino: 68,0%	III: 16,0% IV: 84,0%	NGS plasma	rt-PCR plasma	EGFR
Zhang et al., 2023	Coorte	821	Idade > 60 anos: 48,2% < 60 anos: 51,8% Sexo feminino: 58,9%	IV: 100%	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Tran et al., 2019	Coorte	58	Idade mediana: 62 anos Sexo masculino: 57,0%	IIIB: 17,0% IV: 71,0% Sem informação: 12,0%	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR
Paweletz, 2016	Coorte	48	Idade mediana: 57 anos Sexo feminino: 61,0%	Avançado	NGS plasma	ddPCR plasma	EGFR

a. População com amostra de plasma.

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Ahn et al., 2023 [29]	Coreia do Sul (um centro de referência com alta demanda de casos de câncer de pulmão (aNSCLC))	Estudo observacional retrospectivo e não intervencional	CPCNP avançado (405 pacientes)	Sequenciamento de DNA livre de células (cfDNA) baseado em plasma usando o painel Guardant360	Testes padrão em tecido (Standard of Care - SOC), incluindo NGS, PCR, FISH e IHC, realizados em amostras de tecido biopsiado.	<ul style="list-style-type: none"> Concordância entre cfDNA e testes em tecido SOC para mutações EGFR, fusões ALK/ROS1 Identificação de alterações genômicas acionáveis que levaram ao início de terapias direcionadas em 13 pacientes. Avaliação de mutações em diferentes níveis de evidência (Tiers 1-4) com base no OncoKB 	EGFR, KRAS, ALK, ROS1, RET, MET, entre outros.	Guardant Health Inc. Apoio de um grant da Yonsei University College of Medicine (6-2016-0036).
Cui et al., 2017 [30]	China Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University	Estudo observacional prospectivo de Validação diagnóstica	CPCNP avançados e/ou metastáticos (39 pacientes)	Sequenciamento NGS baseado em captura em DNA livre circulante no plasma (cfDNA)	Análise de tecido tumoral por IHC (Ventana ALK D5F3) e FISH como padrão-ouro	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade, especificidade e acurácia do teste NGS para detecção de fusão ALK Sobrevida livre de progressão em pacientes tratados com crizotinibe 	ALK (fusões ALK, incluindo EML4-ALK e variantes raras)	National Nature Science Foundation of China Medical Guidance Project of Shanghai Science and Technology Committee Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning Key Projects Pfizer China (patrocinador do estudo)

Fan et al., 2024 [31]	China First Affiliated Hospital of Zhengzhou University	Estudo observaciona l retrospectivo de validação analítica e clínica	CPCNP metastático estágio IV (904 pacientes)	Painel NGS de 101 genes (101-test) em ctDNA	Amostras de tecido tumoral ddPCR/PCR de breakpoint como métodos de referência	<ul style="list-style-type: none"> • Limite de detecção (LOD) • Acurácia e precisão na identificação de variantes moleculares • Concordância entre ctDNA e amostras de tecido • Tempo de avaliação: 0-10 dias entre coletas de tecido e plasma 	EGFR, ALK, ROS1, MET, RET, NTRK	National Natural Science Foundation of China (Grant No. 82172941)
Gristina et al., 2024 [33]	Itália Paolo Giaccone University Hospital, Palermo	Estudo observaciona l retrospectivo baseado em uma coorte prospectiva de validação clínica	CPCNP avanzado não- escamoso (12 *pacientes) *Subgrupo de uma coorte maior de 73 pacientes	NGS baseado em amplicons em ctDNA usando Oncomine™ Lung cfTNA Research Assay	Teste single-gene em tecido (RT-PCR e IHC) EGFR/BRAF por RT-PCR ALK/ROS1 por IHC	<ul style="list-style-type: none"> • Concordância entre tecido e plasma • Resposta molecular e radiológica • Sobrevida livre de progressão • Tempo de avaliação: Baseline (T0) e primeira reavaliação radiológica (T1) em 12±1 semanas 	EGFR, ALK, BRAF, ROS1 Mutações de resistência	Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) project Italian Network of excellence for advanced diagnosis (INNOVA)

Guibert et al., 2018 [34]	EUA Dana-Farber Cancer Institute, Boston	Coorte prospectiva de validação clínica Análise cega	168 amostras de 46 pacientes com CPCNP avançado	NGS baseado em amplicons em plasma usando tecnologia InVision™	Genotipagem tumoral ddPCR em plasma	<ul style="list-style-type: none"> Acurácia diagnóstica comparada com ddPCR e genótipo tumoral Detecção de mecanismos de resistência 	EGFR, ALK/ROS1 e outros genótipos raros	Expert Miracles Foundation Damon Runyon Cancer Research Foundation National Cancer Institute U.S. Department of Defense Anna Fuller Fund Standing Younger Cancer Research Foundation
Steendam et al., 2019 [36]	Holanda Erasmus MC Cancer Institute	Estudo observacional retrospectivo	CPCNP EGFR mutado avançado ou metastático (36 pacientes)	NGS em cfDNA no plasma	ddPCR NGS em tecido tumoral	<ul style="list-style-type: none"> Concordância entre ddPCR e NGS Concordância com resultados do tecido 	EGFR (mutações ativadoras e T790M)	AstraZeneca
Stitz et al., 2021 [37]	Áustria Salzkammergutklinikum Vöcklabruck e Medical University of Graz	Estudo observacional de validação analítica	CPCNP avançados ou metastáticos em progressão após tratamento atual (Análise de 28 amostras de plasma)	NGS (Archer Reveal ctDNA™ 28)	ddPCR (considerado padrão-ouro)	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e especificidade do ensaio NGS Concordância entre NGS e ddPCR 	EGFR	Não especificado

			de 16 pacientes)					
Wang et al., 2016 [38]	China West China Hospital, Sichuan University	Estudo observacional prospectivo de validação diagnóstica	364 pacientes com CPCNP avançados ou metastáticos foram triados - 24 pacientes com rearranjos ALK confirmados	NGS baseado em captura em ctDNA	IHC e FISH em tecido tumoral	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e especificidade para detecção de rearranjos ALK Monitoramento de alterações genéticas durante tratamento 	ALK (rearranjos)	<p>National Natural Science Foundation of China</p> <p>Science and Technology Support Program of Sichuan Province</p> <p>International Cooperation Program of Sichuan Province</p>
Xi et al., 2023 [39]	China Shanxi Cancer Hospital	Estudo observacional de validação diagnóstica	294 pacientes com CPCNP estágio III-IV	NGS em ctDNA	ddPCR	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e especificidade do ensaio NGS Perfil de alterações genômicas 	EGFR	<p>Science and Technology Innovation Plan of Shanxi Provincial Health Commission</p>

Yi et al., 2024 [40]	Coreia do Sul Seoul National University Hospital	Estudo observacional de validação analítica e clínica	122 pacientes com CPCNP avançado	NGS (AlphaLiquid100) em ctDNA	IHC ou hibridização in situ para ALK/ROS1	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e especificidade do ensaio Limite de detecção Concordância com tecido 	ALK, ROS1 Análise de SNVs, INDELs, fusões e CNAs	Seoul R&D Program Korea Health Technology R&D Project Korea Health Industry Development Institute
Zhang et al., 2023 [41]	China Multicêntrico (4 hospitais)	Estudo observacional prospectivo	201 amostras de plasma com tecidos pareados, 821 amostras de plasma e 56 pacientes com CPCNP avançados tratados com TKIs de terceira geração.	NGS em ctDNA	ddPCR em ctDNA ARMS-PCR em tecido tumoral	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade e especificidade para detecção de T790M Concordância entre métodos Resposta ao tratamento 	EGFR (principalmente T790M)	Capital Health Development Scientific Research Fund—Young Talents Program
Francavilla et al., 2019 [32]	Itália Multicêntrico	Estudo observacional retrospectivo de validação clínica	100 pacientes com CPCNP avançado	NGS em ctDNA (Oncomine™ cfDNA assay)	Real-time PCR (Easy EGFR Kit e AmoyDx) Digital droplet PCR (RainDance Technologies) DNA tumoral para Coorte 1	<ul style="list-style-type: none"> Taxa de concordância entre tecido e plasma Taxa de detecção de mutações em ctDNA 	EGFR	Ministero della Salute (Ministério da Saúde da Itália) e pelo Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (Ministério da Educação, Universidade e Pesquisa da Itália).

Paweletz et al., 2016[35]	Estados Unidos Dana-Farber Cancer Institute	Estudo observacional de validação diagnóstica	48 pacientes com CPCNP avançado e genótipo tumoral conhecido	NGS direcionado em ctDNA usando sequenciador desktop	ddPCR para validação Genotipagem tumoral convencional (PCR, FISH) ou NGS em tecido	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade e • Concordância com • Detecção de mecanismos de resistência 	EGFR	Department of Defense Conquer Cancer Foundation of ASCO Phi Beta Psi Sorority Stading-Younger Cancer Research Foundation Expect Miracles Foundation Harold and Gail Kirstein Lung Cancer Research Fund US National Institutes of Health
---------------------------	--	---	--	--	---	--	------	---

CPCNP: Câncer de Pulmão células não pequenas; EUA: Estados Unidos da América; ITQ: Inibidores de Tirosina Quinase; NGS: sequenciamento de nova geração; cfDNA: DNA livre circulante; ddPCR: droplet digital PCR; IHC: Imuno-histoquímica; dPCR: PCR digital

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou um quadro com as características dos estudos incluídos, totalizando oito estudos observacionais. Dentre os estudos apresentados, quatro foram incorporados à revisão sistemática realizada pelos PARECERISTAS (Guibert et al., 2018; Francaviglia et al., 2019; Zhang et al., 2023; Paweletz et al., 2016). Os demais estudos incluídos pelo PROPONENTE foram excluídos pelos PARECERISTAS com base nos seguintes critérios:

- Veldore et al., 2018: O PROPONENTE incluiu este estudo mencionando que ele compara o NGS de plasma com o ddPCR de plasma. Contudo, na análise realizada pelos pareceristas, o comparador utilizado foi o PCR em tempo real de amostras de tecido tumoral.
- Guo et al., 2019: Este estudo apresenta o ddPCR como teste índice e o NGS de plasma como comparador. No entanto, os resultados apresentados focam nos dados de acurácia do ddPCR, em vez de dados sobre o NGS.
- Tran et al., 2019: O teste índice utilizado não foi o NGS em plasma, mas sim outro tipo de teste: o sequenciamento massivamente paralelo ultraprofundo (MPS) com marcação de identificadores moleculares únicos.
- Iwama et al., 2018: Este estudo não apresenta resultados de acurácia para o gene EGFR na comparação entre NGS e ddPCR.

A descrição das características dos estudos incluídos pelos PARECERISTAS, assim como os critérios de inclusão e exclusão e o detalhamento de cada teste diagnóstico utilizado, está apresentada abaixo:

1. Ahn et al., 2023:

O estudo teve como objetivo determinar a viabilidade do sequenciamento de próxima geração (NGS) baseado em DNA circulante livre (cfDNA) para identificar alterações genéticas acionáveis em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC) avançado. A população do estudo foi composta por 405 pacientes coreanos, que foram divididos em três grupos: 182 pacientes que nunca haviam recebido tratamento (naive), 157 pacientes com NSCLC progressivo após quimioterapia e/ou imunoterapia, e 66 pacientes com NSCLC progressivo após o uso de inibidores de tirosina quinase (ITQs). Os critérios de inclusão abrangeram pacientes com NSCLC não-escamoso em estágios III ou IV, confirmados por biópsia, além de pacientes com NSCLC em estágios iniciais que apresentaram recorrência pelo menos seis meses após cirurgia ou quimiorradioterapia. Os critérios de exclusão incluíram pacientes com outras malignidades concomitantes.

Os testes diagnósticos utilizados incluíram a análise de amostras de tecido por métodos padrão, como NGS, PCR alelo-específico e FISH, utilizando kits comerciais como o PNAclap EGFR Mutation Detection Kit e o PANAMutyper EGFR Kit. O teste em plasma foi realizado com o Guardant360, um método NGS que analisa 74 genes para variantes de nucleotídeos únicos (SNVs) e inserções/deleções (InDels), além de alterações no número de cópias (CNVs) e rearranjos gênicos.

2. Cui et al., 2017

Estudo com o objetivo de avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia do NGS baseado em captura para detectar fusões do gene ALK em cfDNA plasmático. A população do estudo foi composta por 39 pacientes, sendo 24 deles ALK-positivos confirmados por biópsia de tecido e 15 ALK-negativos. Os critérios de inclusão englobaram pacientes com diagnóstico histológico de NSCLC, sem limitações quanto ao estágio clínico, sendo que 82% dos pacientes apresentavam estágio IIIB-IV, e com performance status ECOG de 2 ou menos. Pacientes com metástases cerebrais sintomáticas foram excluídos do estudo.

Os testes diagnósticos aplicados incluíram a análise de amostras de tecido por meio da imuno-histoquímica (IHC) utilizando o anticorpo D5F3, seguido por FISH para confirmação quando necessário. No que se refere ao teste em plasma, foi utilizado o painel LungPlasma, que emprega NGS baseado em captura para identificar fusões do gene ALK.

3. Fan et al., 2024

Estudo com o objetivo de desenvolver e validar um painel de NGS direcionado a 101 genes relacionados ao câncer, visando detectar variantes somáticas em cfDNA de pacientes com NSCLC metastático. A população do estudo foi composta por 904 pacientes chineses, além de 336 doadores saudáveis que serviram como controle. Os critérios de inclusão foram pacientes com idade superior a 18 anos, diagnosticados com doença metastática (Estágio IV), que se submeteram a biópsia tumoral para direcionar o tratamento e cujas amostras de tecido e sangue foram coletadas. Não foram especificados critérios de exclusão claros no estudo.

Os testes diagnósticos incluíram a extração de DNA de amostras de tecido utilizando o QIAamp DNA FFPE tissue kit e a análise de cfDNA extraído de plasma com o QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit. O painel de 101 genes foi utilizado para a detecção de variantes somáticas, e o sequenciamento foi realizado nas plataformas Illumina NextSeq 500/550/550Dx ou NovaSeq 6000. Os resultados mostraram alta sensibilidade e especificidade, destacando o potencial do cfDNA como uma alternativa viável ao teste de tecido para a identificação de variantes acionáveis em NSCLC.

4. Francaviglia et al., 2019

Este estudo retrospectivo avaliou 100 pacientes com câncer de pulmão avançado, divididos em duas coortes: Coorte 1 com 50 pacientes com NSCLC EGFR-mutado que progrediram durante tratamento com TKIs de primeira ou segunda geração, e Coorte 2 com 50 pacientes com câncer de pulmão avançado que não eram elegíveis para biópsia tumoral devido a comorbidades ou tinham material insuficiente para caracterização molecular. O objetivo foi investigar a confiabilidade e viabilidade da análise de ctDNA em um fluxo de trabalho diagnóstico molecular clínico. Para análise molecular, foram utilizados os seguintes métodos: em tecido tumoral - extração automatizada usando Magcore Nucleic Acid Extractor; em plasma - QIAamp MinElute ccfDNA Kit para extração de cfDNA. As análises moleculares incluíram PCR em tempo real (Easy EGFR Kit e AmoyDx EGFR Kit), PCR digital droplet (RainDance Technologies) e NGS usando o painel Oncomine Lung cfDNA em plataforma IonTorrent S5.

5. Gristina et al., 2024

Este estudo retrospectivo avaliou 120 amostras de plasma de 12 pacientes consecutivos com NSCLC não-escamoso avançado que faziam parte de um estudo prospectivo envolvendo pacientes virgens de tratamento. O objetivo foi comparar o teste de gene único em tecido com teste multiplexado em plasma. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de NSCLC não-escamoso avançado com amostras pareadas de tecido e plasma disponíveis. Para análise molecular, utilizou-se: em tecido - EasyPGX Ready EGFR e BRAF kits em EasyPGX qPCR; em plasma - QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit para extração de cfDNA. O sequenciamento foi realizado usando Oncomine Lung cfDNA Research Assay em plataforma Ion Torrent S5, com chips Ion 510, 520 e 530.

6. Guibert et al., 2018

Este estudo analisou 168 amostras de 46 pacientes com NSCLC avançado e genótipo conhecido (EGFR, ALK/ROS1 e outros genótipos raros). O objetivo foi avaliar a sensibilidade e especificidade do NGS baseado

em amplicons para detecção de mutações driver e de resistência em NSCLC avançado. Os pacientes foram identificados com NSCLC estágio IIIB/IV progressivo com genótipo tumoral conhecido. Para análise molecular, utilizou-se: em tecido - NGS baseado em captura híbrida; em plasma - tecnologia InVision (versão aprimorada da tecnologia TAm-Seq) cobrindo 36 genes relacionados ao câncer, incluindo regiões hotspot e codificantes, além de cobertura intrônica para detecção de fusões ALK/ROS1.

7. Paweletz et al., 2016

Este estudo pilotou uma nova abordagem de NGS direcionado para detecção de mutações driver e rearranjos em DNA livre circulante (cfDNA) em pacientes com NSCLC avançado. Incluiu 48 pacientes com NSCLC avançado e progressivo com genótipo tumoral conhecido. Para validação, utilizou diluições de DNA derivadas de linhagens celulares. A análise de NGS foi realizada pela Resolution Bioscience usando uma metodologia que maximiza as leituras on-target e minimiza artefatos. O painel NGS cobria porções de 11 genes conhecidos como drivers oncogênicos em NSCLC. Para extração de cfDNA foi utilizado o QIAmp Circulating Nucleic Acid Kit a partir de plasma coletado em tubos EDTA. O NGS foi realizado na plataforma desktop MiSeq da Illumina. Para comparação, foi realizado ddPCR usando um ensaio estabelecido e validado previamente.

8. Steendam et al., 2019

Este estudo retrospectivo comparou os resultados de ddPCR e NGS em cfDNA para detecção de mutações EGFR primárias ativadoras e p.T790M com resultados de análise tecidual em pacientes com NSCLC EGFR-mutado. Incluiu 36 pacientes com amostras pareadas de patologia e plasma disponíveis após progressão entre novembro de 2016 e julho de 2018. O plasma foi coletado em tubos CellSave Preservative e o cfDNA extraído usando QIAmp Circulating Nucleic Acid Kit. O NGS foi realizado usando Ion S5 System (Thermo Fisher) com o Oncomine Lung cfDNA Assay. O ddPCR foi realizado usando sistema QX-100 (Bio-Rad) com primers e sondas customizadas.

9. Stitz et al., 2021

Este estudo validou o ensaio NGS Reveal ctDNA 28 (ArcherDX) para detecção de mutações EGFR em cfDNA em diagnóstico clínico de rotina. Primeiro validaram o ensaio com material de referência comercial (SeraCare). Em seguida, analisaram 28 amostras de plasma de 16 pacientes e compararam com dados existentes de ddPCR. O sangue foi coletado em tubos Cell-Free DNA BCT CE (Streck) e o cfDNA extraído usando QIAmp Circulating Nucleic Acid Kit. O NGS foi realizado na plataforma Illumina MiniSeq. Para ddPCR, utilizaram o sistema QX-100 (Bio-Rad) com primers e sondas da Life Technologies.

10. Wang et al., 2016

Estudo prospectivo que investigou a viabilidade e performance de sequenciamento direcionado por captura para detecção de rearranjos ALK em DNA livre circulante. Incluiu 364 pacientes com NSCLC avançado, dos quais 24 tinham rearranjos ALK confirmados por IHC e FISH em biópsias teciduais. O sangue foi coletado em tubos EDTA e o cfDNA foi extraído usando QIAamp Circulating Nucleic Acid kit. O sequenciamento foi realizado usando um painel customizado direcionado a 168 genes usando a tecnologia de captura (Burning Rock Biotech). Para validação, utilizaram IHC com anticorpo anti-ALK (D5F3) e FISH com sonda LSI ALK Dual Color Break Apart (Abbott-Vysis).

11. Xi et al., 2023

Estudo que avaliou o valor do ensaio NGS-baseado em ctDNA e identificou o perfil de alterações genômicas em pacientes chineses com NSCLC. Incluiu 294 pacientes com diagnóstico patológico de NSCLC estágio III-IV. O sangue (3-4mL) foi coletado e analisado usando um painel de 20 genes. A validação analítica foi realizada usando ddPCR. O cfDNA foi extraído usando Nucleic Acid Extraction Kit (USCI Medical Devices). O sequenciamento foi realizado na plataforma USCISEQ-200 usando o Human EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA Gene Mutation Joint Detection Kit. Para ddPCR, utilizaram primers e sondas TaqMan desenhados pela Bio-Rad.

12. Yi et al., 2024

Estudo que realizou validação analítica e clínica de um ensaio NGS-baseado em ctDNA (AlphaLiquid100). A validação analítica foi conduzida in vitro avaliando limite de detecção, precisão e especificidade. O desempenho no mundo real foi avaliado em 122 pacientes com NSCLC comparando com resultados baseados em tecido. O cfDNA foi extraído usando Maxwell RSC cfDNA Plasma Kit (Promega). O sequenciamento foi realizado na plataforma Illumina NovaSeq 6000 usando o AlphaLiquid100, um painel que cobre 118 genes. Para validação, utilizaram material de referência Seraseq ctDNA Complete.

13. Zhang et al., 2022

Estudo que avaliou o desempenho de ddPCR e NGS na detecção do status e abundância da mutação EGFR T790M em amostras de plasma de pacientes com NSCLC. Incluiu 201 amostras pareadas de plasma e tecido, 821 amostras de plasma e 56 pacientes que receberam TKIs de terceira geração. O cfDNA foi extraído usando QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen). Para ddPCR, utilizaram Human EGFR Gene T790M Mutation Detection kit (Yuanqi Biomedical). O sequenciamento NGS foi realizado no Illumina MiniSeq. O DNA do tecido foi extraído usando QIAamp FFPE tissue kit ou QIAamp Tissue DNA Kit (Qiagen).

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Quadro 13. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

Estudo	Concordância entre ddPCR e NGS em amostras de plasma	Sensibilidade e especificidade
Zhang et al. (2023) ⁵⁷	-	O NGS foi adotado como método de referência; a sensibilidade e a especificidade para ddPCR foram de 100% e 84,91%, respectivamente.
Francaviglia et al. (2019) ⁵⁸	A taxa de concordância entre ddPCR e a NGS nas 50 amostras de ctDNA foi de 100%.	-
Guo et al. (2019) ⁵⁹	As taxas de concordância entre as ddPCR e NGS variaram de 89,5% a 98,3% para as principais mutações em EGFR.	-
Tran et al. (2019) ⁶⁰	A taxa de concordância entre ddPCR e a NGS nas amostras de ctDNA foi de 91,4% (53/58 amostras). O coeficiente kappa de Cohen foi de 0,85 (IC 95% = 0,72–0,97), sugerindo uma boa concordância entre os dois métodos	Considerando o ddPCR como método de referência, a sensibilidade e a especificidade do ensaio de MPS ultra-profundo foram de 79,2% (19/24, IC95% 57,8%-92,9%) e 100% (34/34), respectivamente, com uma acurácia de 91,4% (53/58).
Guibert et al. (2018) ⁶¹	A concordância entre NGS e ddPCR foi excelente em 120 variantes positivas para uma mutação EGFR.	-
Iwama et al. (2018) ⁶²	Das amostras de 23 pacientes, apenas três foram discordantes na identificação da positividade para T790M entre NGS e ddPCR em plasma.	-
Veldore et al. (2018) ⁶³	Foi identificado 100% de concordância entre NGS e ddPCR em ctDNA na positividade de mutação T790M Exon 19.	-

Paweletz et al, 2016 ⁶⁴	-	Considerando a genotipagem tumoral como método de referência, a sensibilidade do ensaio de NGS foi de 79% para mutações EGFR e KRAS, não sendo significativamente diferente da sensibilidade de ddPCR (86%, $p=0.43$); para mutações raras e rearranjos, a sensibilidade foi de 75%. A especificidade do NGS foi de 100%.
------------------------------------	---	--

Legenda: ddPCR, digital droplet PCR.

Quadro 14. Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA

Estudo (Autor, ano)	Concordância	Sensibilidade	Especificidade	Impacto clínico
Análise translocação ALK (NGS x biópsia de tecido tumoral*) *FISH ou Imuno-histoquímica				
Ahn et al., 2023 [29]	NGS x métodos baseados em tecido (SOC) Fusões ALK/ROS1: Concordância de 98,82%.	x	x	<p>O cfDNA foi capaz de identificar mutações acionáveis em pacientes com progressão da doença, permitindo mudanças no tratamento.</p> <p>13/405 (3,2%) pacientes que tiveram mudanças de tratamento com base nos resultados do NGS de cfDNA.</p> <p>Respostas Parciais: 5 pacientes tiveram respostas parciais ao tratamento.</p> <p>Doença Estável: 8 pacientes apresentaram doença estável.</p>
Cui et al., 2017 [30]	x	54,2% (13/24 amostras ALK-positivas no tecido	100% (nenhuma amostra ALK-	x

		foram detectadas no cfDNA).	negativa no tecido foi detectada como positiva no cfDNA).	
Fan et al., 2024 [31]	x	71,23%	x	x
Gristina et al., 2024 [33]	75%	x	x	x
Guibert et al., 2018[34]	x	Sensibilidade de 89% (8/9). EML4-ALK: 6/7 detectados. CD74-ROS1: 2/2 detectados. Casos não detectados: 1 caso ALK em estágio IIIB (baixo shedding de DNA tumoral).	x	x
Wang et al., 2016 [38]	x	Rearranjos ALK foram detectados em 19/24 pacientes no baseline, resultando em uma sensibilidade de 79,2% (IC 95%: 57,9%–92,9%).	Nenhum rearranjo ALK foi detectado nos controles negativos, resultando em uma especificidade de 100% (36/36).	x
Yi et al., 2024 [40]	83,3%.	x	x	x
Análise gene EGFR (NGS x ddPCR)				
Francaviglia et al., 2019 [32]	100%	x	x	x
Guibert et al., 2018 [34]	x	<u>Sensibilidade para mutação EGFR driver:</u> NGS: 100% (30/30). ddPCR: 87% (26/30). P-valor: P=0,11 (diferença não significativa). <u>Sensibilidade para T790M:</u> NGS: 77% (23/30). ddPCR: 80% (24/30).	x	x

Paweletz et al., 2016 [35]	x	ddPCR: 86%. NGS: 79%. P-valor: P = 0,43 (diferença não significativa).	x	x
Steendam et al., 2019 [36]	Concordância geral entre ddPCR e NGS: Mutações ativadoras de EGFR: Concordância de 86% (Kappa = 0,63). Mutação p.T790M: Concordância de 94% (Kappa = 0,89).	x	x	x
Stitz et al., 2021 [37]	Concordância geral entre NGS e ddPCR: L858R: 100%. Deleções no éxon 19: 83%. p.T790M: 93%.	x	x	x
Xi et al., 2023 [39]	97,17% (206/212)	x	x	x
Zhang et al., 2023 [41]	0,717 (indica alta concordância; p < 0,001). Concordância na abundância da mutação T790M: Paired t-test: p = 0,1233 (não significativo).	100%.	84,91%	x

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou os resultados além de formato de tabela, também descritivo ao longo do texto. A maioria dos resultados apresentados pelo PROPONENTE estavam relacionados ao desfecho da concordância entre os métodos.

Os resultados apresentados pelos estudos não continham dados em relação a acurácia nas comparações NGS *versus* biópsia tumoral para a detecção de translocações ALK, e nas comparações NGS *versus* ddPCR para a detecção da mutação EGFR.

Muitos estudos apontavam apenas dados de concordância ou de sensibilidade. Ou trazia resultados de comparações que não atendiam aos critérios estabelecidos na pergunta PICO.

Para fins de análise, 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.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	QUADAS-2	Adequada	QUADAS-2
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado	Um revisor
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE não especificou o número de revisores envolvidos na análise do risco de viés dos estudos de acurácia incluídos, nem mencionou quantos revisores participaram na resolução das divergências. A ferramenta proposta pelo PROPONENTE para a análise do risco de viés é apropriada para o tipo de estudo considerado.

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção dos pacientes	Teste índice	Teste de referência	Fluxo e tempo	Seleção dos pacientes	Teste índice	Teste de referência
Francaviglia et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Guibert et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Guo et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Iwama et al., 2018	●	●	●	●	●	●	●
Veldore et al., 2018	●	●	●	?	●	●	●
Tran et al., 2019	●	?	●	●	●	?	●
Zhang et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Paweletz et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●

Risco de viés: Baixo risco: ● ; Risco incerto de viés: ?; Alto risco de viés: ●

Quadro 17. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo	Seleção dos pacientes	Teste índice	Teste de referência	Fluxo e tempo
Ahn et al., 2023	Risco de Viés: Incerto devido à falta de informações sobre a aleatoriedade da amostra e possíveis exclusões inapropriadas.	Risco de Viés: Incerto devido à falta de informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.	Risco de Viés: Incerto devido à falta de padronização do tissue SOC e ausência de informações sobre cegamento.	Risco de Viés: Alto devido ao intervalo amplo entre os testes e inconsistências no uso do padrão de referência.
Cui et al., 2017	Risco de Viés: Incerto devido à falta de informações sobre a aleatoriedade da amostra e potenciais exclusões inapropriadas.	Risco de Viés: Incerto Não há informações sobre cegamento na interpretação dos resultados do capture-based NGS.	Risco incerto: Apesar de métodos confiáveis serem usados, não há informações sobre cegamento na interpretação dos resultados	Risco incerto. Falta de detalhes sobre o intervalo entre os testes índice e padrão de referência, embora todos os pacientes tenham recebido o mesmo padrão de referência.
Fan et al., 2024	Baixo risco	Baixo risco Procedimentos bem padronizados,	Baixo incerto	Baixo risco Intervalo apropriado entre coletas, mesmo

	<i>Seleção prospectiva com critérios claros e apropriados.</i>	<i>automatizados e com limiares pré-especificados.</i>	<i>devido à falta de padronização do tissue SOC</i>	<i>protocolo para todos os pacientes e análise completa da coorte.</i>
Francaviglia et al., 2019	Risco incerto <i>Falta de informações sobre seleção consecutiva ou aleatória e possíveis exclusões devido à natureza retrospectiva do estudo.</i>	Risco incerto <i>Limiares bem definidos, mas ausência de informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Baixo risco <i>Uso de método confiável (ttDNA), mas sem informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Risco incerto <i>Falta de detalhes sobre o intervalo entre coletas de amostras, embora todos os pacientes tenham recebido o mesmo padrão de referência e análise completa.</i>
Gristina et al., 2024	Baixo risco <i>Pacientes foram selecionados consecutivamente e não houve exclusões inapropriadas.</i>	Risco incerto <i>Limiares bem definidos, mas falta de informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Baixo risco <i>Uso de método validado (PCR/IHC), mas falta de informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Risco incerto <i>Intervalo entre as coletas de amostras pode ter impacto nos resultados, embora todos os pacientes tenham sido incluídos na análise final.</i>
Guibert et al., 2018	Baixo risco <i>Seleção consecutiva apropriada e critérios de inclusão claros.</i>	Baixo risco <i>Análise cega e limiares bem definidos para o teste NGS.</i>	Baixo risco <i>Uso de método validado de genotipagem tumoral.</i>	Baixo risco <i>Intervalos apropriados entre coletas e análise completa de todos os pacientes incluídos.</i>
Paweletz et al., 2016	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre a inclusão consecutiva ou aleatória dos pacientes..</i>	Baixo risco <i>Análise cega e limiares bem definidos para o teste NGS.</i>	Baixo risco <i>Uso de métodos validados, mas falta de informações sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Baixo risco <i>Intervalos apropriados entre as coletas e inclusão completa dos pacientes na análise, mas com variabilidade nos métodos de genotipagem tumoral utilizados.</i>
Steendam et al., 2019	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre a inclusão consecutiva ou aleatória dos pacientes.</i>	Risco incerto <i>Não há informações sobre cegamento na interpretação dos resultados, mas os limiares foram bem definidos.</i>	Baixo risco <i>Uso de método validado (NGS em tecido), mas com incertezas sobre o cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Baixo risco <i>Intervalos apropriados entre coletas e inclusão completa dos pacientes na análise.</i>
Stitz et al., 2021	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre a inclusão consecutiva ou aleatória dos pacientes.</i>	Risco incerto <i>Não há informações sobre cegamento na interpretação dos resultados, mas os limiares foram bem definidos.</i>	Baixo risco <i>Uso de método validado (ddPCR), mas com incertezas sobre o cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Baixo risco <i>Intervalos apropriados entre coletas e inclusão completa dos pacientes na análise.</i>
Wang et al., 2016	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre o método de seleção dos</i>	Baixo risco	Baixo risco <i>Uso combinado de IHC e FISH como métodos validados, com</i>	Baixo risco <i>Intervalos apropriados entre testes e inclusão</i>

	<i>pacientes dentre os 364 rastreados.</i>	<i>Análise automatizada com critérios bem definidos e padronizados.</i>	<i>interpretação independente.</i>	<i>completa dos pacientes na análise.</i>
Xi et al., 2023	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre o método de seleção dos pacientes.</i>	Baixo risco <i>Análise automatizada com critérios bem definidos e padronizados.</i>	Risco incerto <i>Método apropriado (ddPCR), mas falta informação sobre cegamento na interpretação.</i>	Baixo risco <i>Fluxo apropriado, análise simultânea das amostras e inclusão completa dos pacientes.</i>
Yi et al., 2024	Risco incerto <i>Não há clareza sobre a seleção consecutiva ou aleatória dos pacientes.</i>	Risco incerto <i>Falta de informação sobre cegamento na interpretação dos resultados.</i>	Risco incerto <i>Uso de métodos validados, mas sem informações sobre cegamento.</i>	Risco incerto <i>Intervalos temporais e métodos heterogêneos no padrão de referência podem ter influenciado os resultados.</i>
Zhang et al., 2022	Risco incerto <i>Falta de clareza sobre seleção consecutiva ou aleatória e critérios de exclusão.</i>	Risco incerto <i>Não há informações sobre cegamento na interpretação dos resultados do ddPCR.</i>	Risco incerto <i>Uso de métodos validados (NGS e tecido), mas falta de informações sobre cegamento.</i>	Risco incerto <i>Possíveis exclusões e variações no padrão de referência, embora o intervalo entre coleta de amostras tenha sido adequado.</i>

Quadro 18. Representação do risco de viés dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Estudo	Seleção dos pacientes	Teste índice	Teste de referência	Fluxo e tempo
Ahn et al., 2023	?	?	?	
Cui et al., 2017	?	?	?	?
Fan et al., 2024			?	
Francaviglia et al., 2019	?	?		?
Gristina et al., 2024		?		?
Guibert et al., 2018				
Paweletz et al., 2016	?			

Steendam et al., 2019	?	?	●	●
Stitz et al., 2021	?	?	●	●
Wang et al., 2016	?	●	●	●
Xi et al., 2023	?	●	?	●
Yi et al., 2024	?	?	?	?
Zhang et al., 2022	?	?	?	?

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE classificou a maioria dos domínios como de baixo risco de viés. No entanto, os PARECERISTAS consideraram a maioria dos domínios como de risco incerto. Com base na avaliação dos estudos analisados, utilizando a ferramenta QUADAS-2, observou-se que a maioria apresenta lacunas metodológicas, especialmente em relação à clareza sobre a seleção consecutiva ou aleatória dos pacientes, ao cegamento na interpretação dos resultados dos testes índice e do padrão de referência, e à inclusão de todas as amostras na análise. Apesar de os métodos empregados, como NGS, ddPCR e análise de biópsia tecidual, serem amplamente reconhecidos e validados, a ausência de informações detalhadas sobre critérios de exclusão, intervalos entre coletas e padronização dos procedimentos pode introduzir viés. Os estudos que se destacaram positivamente em termos de risco de viés foram aqueles que utilizaram análises automatizadas, critérios bem definidos para os limiares de detecção e métodos de referência validados.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 5. Avaliação da certeza na evidência pela ferramenta GRADE.

Avaliação na certeza da evidência							Principais resultados	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Concordância entre NGS e ddPCR em biopsia líquida									
06	Estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	Os estudos reportaram uma taxa de concordância que variou de 89,5% a 100%. Um estudo estimou o coeficiente kappa de Cohen de 0,85 (IC 95% = 0,72–0,97), sugerindo uma boa concordância entre os dois métodos	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Sensibilidade do NGS comparado ao ddPCR em biopsia líquida									
02	Estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Considerando o ddPCR como método de referência, a sensibilidade foi de 79,2% (19/24, IC95% 57,8%-92,9%).	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Especificidade do NGS comparado ao ddPCR em biopsia líquida									
02	Estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Considerando o ddPCR como método de referência, a especificidade foi de 100% (34/34).	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica

Explicações:

a. Há diferenças entre os testes, processos de análises e plataformas estudadas.

b. Amplo intervalo de confiança e pequeno tamanho amostral.

* Em um estudo, o NGS foi adotado como método de referência (Zhang, et al. 2023). Neste estudo, a sensibilidade e a especificidade para ddPCR foram de 100% e 84,91%, respectivamente. Em outro estudo, a genotipagem tumoral foi adotada como método referência (Pawletz et al., 2016), sendo que a sensibilidade e a especificidade de NGS foram de 79% (EGFR e KRAS) ou 75% (rearranjos e mutações raras) e de 100%, respectivamente.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTA

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Concordância entre NGS x biópsia em tecido tumoral (IHC ou FISH) para ALK									
3	estudo observacional	multo grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Ahn et al. (2023): 98,82%. Gristina et al., 2024: 75% Yi et al., 2024: 83,3%	⊕○○○ Muito baixa ^a	CRÍTICO
Sensibilidade NGS comparado a biópsia do tecido tumoral para a detecção de ALK									
4	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Cui et al., 2017: 54,2% (13/24 amostras ALK-positivas no tecido foram detectadas no cfDNA). Fan et al., 2024: 71,23% Guibert et al., 2018: Sensibilidade de 89% (8/9). EML4-ALK: 6/7 detectados. CD74-RS1: 2/2 detectados. Wang et al., 2016: Rearranjos ALK foram detectados em 19/24 pacientes no baseline, resultando em uma sensibilidade de 79,2% (IC 95%: 57,9%-92,9%).	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Especificidade NGS comparado a biópsia do tecido tumoral para a detecção de ALK									
2	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Cui et al., 2017: 100% Wang et al., 2016: 100%	⊕○○○ Muito baixa ^b	CRÍTICO
Impacto clínico da detecção do ALK pelo NGS									
1	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	O cfDNA foi capaz de identificar mutações acionáveis em pacientes com progressão da doença, permitindo mudanças no tratamento. 13 pacientes que tiveram mudanças de tratamento com base nos resultados do NGS de cfDNA. Respostas Parciais: 5 pacientes tiveram respostas parciais ao tratamento. Doença Estável: 8 pacientes apresentaram doença estável.	⊕○○○ Muito baixa ^c	IMPORTANTE
Concordância entre o NGS x ddPCR para a detecção de EGFR									
5	estudo observacional	multo grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	Francaviglia et al., 2019: 100% Steendam et al., 2019: Mutações ativadoras de EGFR: Concordância de 86% (Kappa = 0,63). Mutação p.T790M: Concordância de 94% (Kappa = 0,89). Stitz et al., 2021: L858R: 100%. Deleções no éxon 19: 83%. p.T790M: 93%. Xi et al., 2023 : 97,17% (206/212) Zhang et al., 2023 : 0,717 (indica alta concordância; p < 0,001). Concordância na abundância da mutação T790M: Paired t-test: p = 0,1233 (não significativo).	⊕○○○ Muito baixa ^d	CRÍTICO
Sensibilidade do NGS comparado ao ddPCR para a detecção de EGFR									
3	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Guibert et al., 2018 : <u>Sensibilidade para mutação EGFR driver:</u> NGS: 100% (30/30). ddPCR: 87% (26/30). P-valor: P=0,11 (diferença não significativa). <u>Sensibilidade para T790M:</u> NGS: 77% (23/30). ddPCR: 80% (24/30). Pawelcz et al., 2016 : ddPCR: 86%. NGS: 79%. P-valor: P = 0,43 (diferença não significativa). Zhang et al., 2023 : 100%.	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Especificidade do NGS comparado ao ddPCR para a detecção de EGFR									
1	estudo observacional	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	Zhang et al., 2023: 84,91%	⊕○○○ Muito baixa ^e	CRÍTICO

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Explicação legendas GRADE para o rebaixamento nos domínios:

a. Estudo Ahn et al. 2023 apresentou risco de viés incerto em vários domínios e alto risco de viés no domínio fluxo e tempo. O estudo Gristina et al., 2024 apresentou risco de viés incerto em dois domínios e risco baixo em dois domínios. Yi et al., 2024 apresentou risco incerto em todos os domínios.

b. Estudo de Cui et al., 2017 apresentou risco incerto de viés para todos os domínios. O estudo de Wang apresentou risco de viés em apenas no domínio seleção de pacientes. Desta maneira justifica rebaixar o GRADE no risco de viés.

c. Ahn et al., 2023 apresentou risco de viés incerto em três domínios e alto risco de viés no domínio fluxo e tempo.

d. O estudo Francaviglia et al., 2019 apresentou risco de viés incerto em três domínios. O estudo Steendam et al., 2019 apresentou risco de viés em dois domínios. O estudo Stiz et al., 2021 apresentou risco de viés incerto em dois domínios. O estudo Xi et al., 2023 apresentou risco de viés incerto em dois domínios. O estudo Zhang et al., 2023 apresentou risco de viés incerto em todos os domínios. Desta forma, justifica-se o rebaixamento no GRADE no domínio risco de viés.

e. Estudo Zhang et al., apresentou risco de viés incerto em todos os domínios.

O PROPONENTE avaliou dois desfechos, classificando-os como de moderada certeza de evidência: a concordância entre NGS e ddPCR, e a sensibilidade do NGS em comparação ao ddPCR em biópsia líquida. Além disso, classificou como de alta certeza de evidência o desfecho de especificidade do NGS em comparação ao ddPCR em biópsia líquida. Entretanto, é importante destacar que, segundo a abordagem GRADE, estudos observacionais começam com uma classificação inicial de baixa certeza de evidência. Como o PROPONENTE não especificou elementos que poderiam justificar a elevação do nível de evidência, como efeito de grande magnitude, fatores de confusão minimizados ou gradiente dose-resposta, as classificações apresentadas não se justificam. Ademais, o PROPONENTE identificou um domínio como GRAVE em cada análise dos desfechos de concordância entre NGS e ddPCR, e de sensibilidade do NGS em comparação ao ddPCR em biópsia líquida, o que deveria resultar em uma redução adicional no nível de certeza da evidência.

Devido às fragilidades dos estudos e dos dados apresentados, não foi possível realizar a avaliação GRADE para a pergunta de diagnóstico. Para a execução do GRADE nessa questão, é necessário classificar os dados em: (a) oriundos de um único estudo (sendo imprescindível que os dados

apresentem intervalo de confiança); (b) combinados entre os estudos (onde os dados são apresentados em uma meta-análise). A realização da meta-análise não foi viável devido à quantidade de estudos que forneceram dados para cada desfecho. Além disso, os estudos não apresentaram os resultados com intervalo de confiança. Assim, os pareceristas procederam à avaliação da certeza da evidência em relação à pergunta de intervenção.

Os PARECERISTAS avaliaram os desfechos de concordância, especificidade e impacto clínico da detecção de translocação ALK e mutação EGFR por NGS em biópsia líquida como de muito baixa certeza de evidência, devido à penalização pelo domínio de risco de viés. Para os desfechos de sensibilidade do NGS na detecção da translocação ALK e da mutação EGFR em biópsia líquida, a certeza da evidência foi classificada como baixa.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>A utilização da biópsia líquida tem se destacado na prática clínica como uma alternativa para a detecção de mutações genéticas em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), particularmente no contexto de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS) aplicadas ao DNA circulante tumoral (ctDNA), oferecendo uma alternativa quando o material tecidual é insuficiente ou inviável para os procedimentos padrões, possibilitando auxiliar na escolha do tratamento oncológico²⁹.</p> <p>Com base em oito estudos incluídos, os resultados desta revisão demonstraram que o NGS aplicado ao ctDNA apresenta alta sensibilidade e especificidade para a detecção de mutações, com concordância como teste ddPCR variando de 89,5% a</p>	<p>O PROPONENTE não realizou a sumarização dos achados em sua consideração final, nem incluiu a força da evidência nos desfechos principais.</p> <p>Foram incluídos 13 estudos neste relatório de análise crítica. Vários desses estudos utilizaram diferentes comparadores e não especificaram os resultados de acordo com os genes analisados.</p> <p>Na análise de ALK, a concordância entre os métodos (certeza da evidência muito baixa) foi de 98,82% segundo Ahn et al. (2023), 83,3% conforme Yi et al. (2024) e 75% segundo Gristina et al. (2024). A sensibilidade do NGS (baixa certeza de evidência) variou entre os estudos, com Guibert et al. (2018) reportando 89%, Wang et al. (2016) apresentando 79,2% e Fan et al. (2024) um valor de 71,23%. A especificidade (certeza de evidência muito baixa) foi alta, com Wang et al. (2016) e Cui et al. (2017) alcançando 100%. O impacto clínico (certeza de evidência muito baixa) do NGS demonstrou que 13 pacientes tiveram mudanças no tratamento, 5</p>

	100% entre os estudos. A certeza na evidência pela ferramenta GRADE variou de alta a moderada.	<p>apresentaram respostas parciais e 8 mantiveram a doença estável.</p> <p>Na análise de EGFR, a concordância entre NGS e ddPCR (certeza da evidência muito baixa) variou de 100% em Francaviglia et al. (2019) a um índice de 0,717 em Zhang et al. (2023) ($p < 0,001$). Steendam et al. (2019) e Stitz et al. (2021) relataram 86% para mutações ativadoras e entre 93-94% para a mutação T790M, enquanto Xi et al. (2023) apresentaram uma concordância geral de 97,17% (206/212). A sensibilidade para mutações do EGFR (baixa certeza da evidência) foi de 100% para NGS em Guibert et al. (2018) e 87% para ddPCR ($p = 0,11$). Para a mutação T790M, a sensibilidade foi de 77% para NGS e 80% para ddPCR. Paweletz et al. (2016) indicaram 79% de sensibilidade para NGS e 86% para ddPCR ($p = 0,43$). A especificidade do NGS (certeza da evidência muito baixa) foi relatada por Zhang et al. (2023) como 84,91%.</p>
Limitações	Ausência de estudos que avaliassem impacto clínico	<p>Há ausência de estudos comparativos que sustentem a mudança de conduta clínica em decorrência da detecção de mutações por meio de NGS em biópsia líquida em comparação com ddPCR na mesma modalidade para a detecção de mutações EGFR. Além disso, faltam dados comparativos entre a análise de NGS em biópsia líquida e a biópsia de tecido tumoral para a detecção de translocações ALK.</p> <p>Os estudos disponíveis são frágeis e apresentam resultados confusos, utilizando diversos comparadores sem fornecer dados completos de acurácia entre os métodos diagnósticos comparativos, como imunohistoquímica ou FISH em relação ao NGS em biópsia líquida para a detecção de da translocação ALK, e ddPCR em biópsia líquida em comparação ao NGS na mesma modalidade para a detecção da mutação EGFR.</p>

		Adicionalmente, muitos estudos que avaliaram NGS em biópsia líquida para a translocação ALK compararam-no com outros métodos de biópsia líquida. Da mesma forma, os estudos que compararam a detecção de EGFR na biópsia líquida utilizaram diferentes métodos em biópsia tumoral como referência.
Conclusões	A biópsia líquida é uma ferramenta eficaz para escolha do tratamento com terapias-alvo para pacientes com acesso limitado ou tecido insuficiente para realização de biópsia tumoral.	No contexto atual do diagnóstico de mutações em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células avançado ou metastático, as opções incluem, para a translocação ALK, a recomendação de biópsia tumoral, enquanto para a mutação EGFR, considera-se a utilização do método ddPCR em biópsia líquida. No entanto, faltam estudos de alta qualidade metodológica que comparem as duas estratégias diagnósticas e consequente alocação terapêutica para o subgrupo de pacientes sem material tumoral disponível/suficiente para a análise molecular em questão, isto é, 1. uso de ddPCR para identificação de mutações em EGFR em biópsia líquida, e sem tecnologia disponível para identificação de rearranjos ALK (cenário atual) e 2. uso do NGS como tecnologia única para identificação simultânea de mutações/rearranjos em EGFR/ALK em biópsia líquida (cenário proposto). Os estudos apresentados revelam fragilidades metodológicas, levando a incertezas quanto às propriedades diagnósticas do teste.

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- () Custos (análise parcial)
- (x) Custo-efetividade
- (x) Custo-utility
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

O PROPONENTE conduziu análises de custo-efetividade e custo-utilidade com o objetivo de avaliar o impacto clínico e econômico do painel de NGS em ctDNA na escolha do tratamento oncológico de primeira linha (1L) dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) metastático e não-escamoso que não tenham material tecidual suficiente para detecção das mutações oncogênicas. O comparador foi o teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA, realizado por PCR.

A análise foi baseada em um modelo de árvore de decisão, seguido por um modelo de sobrevida particionada. Na árvore de decisão, os pacientes são submetidos aos testes diagnósticos sob comparação, empregando valores de acurácia considerados incertos. A partir das mutações oncogênicas detectadas, determina-se o tratamento oncológico de 1L, conforme diretriz do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Em seguida o paciente entra em um modelo de sobrevida particionada, composto por três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, progressão e morte, com ciclos mensais de transição entre os estados, durante um horizonte temporal de 3 anos. As probabilidades de transição entre esses estados foram estimadas a partir de dados de eficácia dos estudos pivotais dos medicamentos, empregando cálculos matemáticos inapropriados, que trazem incerteza aos resultados. Além disso, há limitações importantes na condução e apresentação da análise de sobrevida particionada, que não traz elementos essenciais, como as curvas de Kaplan-Meier dos estudos pivotais, as curvas de extrapolação ao horizonte temporal do modelo, e os critérios para escolha da melhor distribuição.

Foram avaliados os desfechos de anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Foram considerados os custos diretos relacionados à realização dos testes diagnósticos e os tratamentos farmacológicos de acordo com as mutações oncogênicas detectadas, cuja estimativa foi objeto de críticas pelo PARECERISTA.

Os resultados demonstraram que o uso do painel de NGS em ctDNA se apresenta como uma alternativa dominante (mais efetivo e com menor custo) em relação ao teste de EGFR em ctDNA na população-alvo. Consideramos, no entanto, que as limitações presentes no estudo agregam incertezas à análise e aos resultados obtidos.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequada
Horizonte temporal	3 anos	Adequado. O PROPONENTE alega que esse horizonte foi definido considerando a baixa expectativa de vida dos pacientes. De fato, os ensaios clínicos que avaliaram os medicamentos empregados no modelo demonstram sobrevida global e sobrevida

		livre de progressão inferiores ao horizonte adotado.
População-alvo	Pacientes com CPCNP metastático e não escamoso, não tratados previamente, e que não possuem material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas ou nos quais seja inviável realizar a biópsia de tecido tumoral.	Parcialmente alinhado ao PICO, no qual a população é definida como: pacientes diagnosticados com CPCNP avançado ou metastático. Características como câncer avançado e do tipo não escamoso não aparecem em ambas definições da população. Apesar disso, consideramos que essa discordância não impacta a análise.
Tecnologia	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes EGFR e ALK aplicado à amostra plasmática de ctDNA	Alinhado ao PICO
Comparador	Teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA, realizado por PCR.	Adequado, apesar de estar parcialmente alinhado ao PICO, que considera como comparador a detecção de variantes oncogênicas em EGFR e ALK pelos métodos qPCR, ddPCR e FISH em amostra plasmática de ctDNA. A avaliação econômica busca refletir a realidade do sistema de saúde suplementar, no qual o teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA por PCR é o único teste disponível para biópsia líquida. O método FISH, padrão para detecção de rearranjos de ALK, não pode ser realizado em amostras de ctDNA.
Taxa de desconto anual	5%	Apropriado. Fundamentado nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde do Brasil
Desfechos de saúde	Anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)	Adequado
Mensuração da efetividade	Avaliou-se o impacto dos testes diagnósticos sob comparação, e consequentemente, do tratamento direcionado por esse diagnóstico, nos desfechos de saúde. Com relação à acurácia, foram empregados valores de	Com relação à acurácia, consideramos que existem incertezas relacionadas a alguns dos valores utilizados. No caso da sensibilidade do ALK em ctDNA, o estudo citado (Pawletz, 2016) não traz esse dado. Quanto às inserções do exon 20 por PCR, os autores estimam que sua sensibilidade corresponde a 58,9% da sensibilidade do painel NGS, com

	<p>sensibilidade e especificidade dos testes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - detecção de inserções no exon 20 do EGFR pelas técnicas de PCR e painel NGS em ctDNA; - detecção das demais mutações de EGFR pelas técnicas de PCR e painel NGS em ctDNA; - rearranjos ALK apenas por painel NGS em ctDNA, uma vez que a técnica FISH não é realizada em ctDNA. <p>Esses dados foram obtidos da literatura, com exceção da detecção de inserções exon 20 por painel NGS, para o qual assumiu-se ser igual à das demais mutações EGFR pela mesma técnica. Outra premissa é a de que a acurácia da detecção de EGFR por PCR é a mesma do painel NGS. Para cálculo dos valores de verdadeiro positivo (VP) e falso positivo (FP) de cada mutação pesquisada, foram empregadas as prevalências dessas mutações a partir de dados da literatura.</p> <p>O tratamento oncológico de primeira linha empregado no modelo foi definido com base nas recomendações do <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN), conforme mutação oncogênica diagnosticada.</p> <p>Os dados de eficácia dos tratamentos foram coletados, quando possível, dos seus estudos pivotais. As curvas de sobrevida global e livre de progressão foram ajustadas ao formato exponencial, para fins de simplificação.</p>	<p>base no estudo de Ou et al. (2022). Neste estudo, essa porcentagem variou entre 11,8% e 58,9%. Os autores do dossiê reconhecem essa limitação, e que o valor adotado pode estar subestimado, configurando uma abordagem conservadora. Trata-se de um parâmetro importante para a análise econômica, cuja escolha de um valor influencia diretamente a sensibilidade do teste por PCR no modelo. Já com relação à especificidade de EGFR, os valores adotados pelo Proponente são discordantes dos obtidos na revisão conduzida pelo Parecerista.</p> <p>O cálculo dos valores de VP e FP está correto e as prevalências das mutações estão de acordo com a referência citada.</p> <p>Os medicamentos adotados no modelo para cada tipo de mutação detectada estão de acordo com os guidelines do NCCN, <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESCO), e <i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASMO), e são contemplados no rol da ANS. Nos casos de ausência de mutações EGFR e ALK, entretanto, esses mesmos guidelines recomendam opções terapêuticas distintas de acordo com a expressão de PD-L1, o que não foi considerado no dossiê, com todos os pacientes negativos para essas mutações recebendo a mesma terapia.</p> <p>Quanto aos dados de eficácia empregados no modelo, eles foram estimados a partir de cálculos matemáticos não apropriados. Como exemplo, os autores calcularam uma probabilidade de morte de 2,3% a cada mês de uso pembrolicumabe, a partir do dado de que 69,2% estavam vivos em 12 meses. Empregando-se os cálculos corretos, para se ter 69,2% dos pacientes vivos em 12 meses, a probabilidade mensal de morte é de 3%.</p> <p>Esse erro agrega incerteza aos resultados, uma vez que esses valores de eficácia orientam a distribuição dos pacientes nos estados de saúde no modelo de sobrevida particionada.</p>
Medidas e quantificação	Os valores de utilidade para os estados de saúde livre de	A referência mencionada no dossiê (Yan, 2022) é uma evidência indireta. Corresponde

o de desfechos baseados em preferência (utility)	progressão e pós-progressão estão descritos no dossiê e são oriundos da literatura.	a um estudo de custo-efetividade, que emprega dados de utilidade oriundos de outro estudo (Yang et al., 2019), que não foi citado no dossiê
Estimativa de recursos e custos	<p>Foram considerados na análise os custos médicos diretos associados ao teste para detecção das mutações e às terapias antineoplásicas utilizadas.</p> <p>Assumiu-se a premissa de que o sistema de saúde suplementar não possui custos com o procedimento de detecção da mutação de EGFR em ctDNA por PCR, visto que programas das indústrias farmacêuticas arcam com o custo do teste.</p> <p>Para o custo do painel de NGS em ctDNA, foi adotado o valor da pesquisa de mercado conduzida pela SBOC em 2019 (R\$ 3.598,94), que foi superior ao valor do código CBHPM do painel de NGS (R\$ 1.368,36), a fim de se realizar uma análise mais conservadora.</p> <p>Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), publicada em 2024, Preço fábrica 18%. Os custos mensais dos tratamentos foram estimados com base nos esquemas posológicos descritos nas bulas aprovadas pela ANVISA. A probabilidade de descontinuação foi utilizada para estimar a população em tratamento a cada ciclo, e assim obter o custo despendido com tratamento no modelo.</p>	<p>Consideramos que o valor adotado para o teste de NGS confere uma abordagem conservadora à análise, por ser superior ao valor do código CBHPM.</p> <p>Quanto ao custo dos tratamentos, o PROPONENTE estima o custo mensal a partir dos esquemas posológicos, calculando o número de mg do medicamento usado em cada mês e multiplicando pelo custo/mg. Essa abordagem subestima o custo do tratamento com os medicamentos injetáveis, uma vez que não leva em conta a estabilidade do medicamento após o preparo, e que todo conteúdo não utilizado deve ser descartado. Para os medicamentos amivantamabe, carboplatina e pemetrexede, a dose é baseada no peso ou superfície corpórea do paciente, e esse dado não consta no dossiê, apenas na planilha, sem qualquer justificativa para sua definição.</p> <p>As probabilidades de descontinuação empregadas no modelo foram estimadas a partir de cálculos matemáticos não apropriados, seguindo o mesmo racional dos cálculos de eficácia. Esse erro agrega incerteza aos resultados obtidos, uma vez que essa probabilidade de descontinuação está diretamente relacionada ao cálculo do custo do tratamento no modelo.</p>
Unidade monetária	Valores em reais (R\$)	Parcialmente adequado. Para o custo do painel de NGS em ctDNA, foi adotado o valor da pesquisa de mercado conduzida pela

		SBOC em 2019, sem menção de ajuste inflacionário para o ano de 2024.
Modelagem	Modelo de árvore de decisão, seguido por um modelo de sobrevida particionada. Na árvore de decisão, os pacientes são submetidos aos testes diagnósticos sob comparação, e a partir das mutações oncogênicas detectadas, determina-se o tratamento oncológico. Em seguida o paciente entra no modelo de sobrevida particionada, composto por três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), progressão e morte, com ciclos mensais de transição entre os estados.	Modelagem adequada para simular matematicamente o objeto da análise. No entanto, há limitações importantes na condução e apresentação da análise de sobrevida particionada. O dossiê não apresenta elementos essenciais desse tipo de análise, como as curvas de Kaplan-Meier dos estudos pivotais e as curvas de extrapolação ao horizonte temporal do modelo. Nesse sentido, não apresenta os critérios para escolha da melhor distribuição (critérios de informação de Akaike e bayesiano - AIC/BIC, ajuste visual, plausibilidade clínica). Em uma abordagem muito simplista, o PROPONENTE justifica a escolha arbitrária da curva exponencial alegando que a curva tem pouco poder de alterar a conclusão da análise.
Pressupostos do modelo	<p>Pressupostos assumidos pelo PROPONENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Painel de NGS tem a mesma acurácia para identificar inserções no exon 20 do EGFR que sua acurácia para as demais mutações EGFR. - Técnica de PCR em ctDNA para detecção de mutações de EGFR tem a mesma acurácia do painel NGS. - Não há custos para o sistema de saúde suplementar com o procedimento de detecção da mutação de EGFR por ctDNA visto que programas das indústrias farmacêuticas arcam com o custo do teste para os pacientes com CPNPC. 	<p>Todos os pressupostos foram adequadamente descritos e justificados.</p> <p>Consideramos questionável que a técnica de PCR tenha a mesma acurácia que o painel NGS, uma vez que há dados na literatura que demonstram valores divergentes entre essas técnicas.</p> <p>Quanto ao custo zerado do procedimento de detecção de EGFR em ctDNA por PCR, apesar de considerarmos que essa não seja a realidade de todo o território nacional, compreendemos que esse pressuposto representa uma abordagem conservadora à análise.</p>
Métodos analíticos	Foram calculadas as razões de custo-efetividade e custo-utilidade incremental, além de análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Quanto às análises de sensibilidade, o dossiê não descreve os pressupostos metodológicos. Parâmetros importantes para o modelo não foram incluídos, como o custo dos tratamentos farmacológicos.

		Uma outra crítica diz respeito ao parâmetro sensibilidade das inserções do exon 20 por PCR. Esse dado foi obtido a partir de uma porcentagem da sensibilidade do painel NGS, empregando o maior valor de um intervalo que vai de 11,8% a 58,9%. Consideramos mais apropriado empregar essa variação na análise de sensibilidade, e não uma variação padrão de 5% tal qual os demais parâmetros de acurácia.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Apresenta planilha com o modelo em excel.	A planilha apresenta clareza e reprodutibilidade adequadas.

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; ctDNA: DNA circulante tumoral; ddPCR: Digital droplet Polymerase Chain Reaction; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; FISH: Teste de Fluorescência in-situ; NGS: Next-generation Sequencing; qPCR: quantitative Polymerase Chain Reaction.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
O modelo de avaliação econômica é adequado para simular a realidade do sistema de saúde suplementar, mas apresenta falhas importantes. A execução da análise de sobrevida particionada e parâmetros como acurácia dos testes diagnósticos, eficácia e custo dos tratamentos têm limitações que afetam a confiabilidade dos resultados. O uso de pressupostos conservadores foi reconhecido, mas certos parâmetros e cálculos requerem mais atenção para garantir a robustez dos resultados. Não foram apresentados os pressupostos metodológicos das análises de sensibilidade determinística e probabilística.

6.2 Resultados

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Acurácia na detecção de: - inserções no exon 20 do EGFR pelas técnicas de PCR e painel NGS em ctDNA	Com relação à acurácia, alguns valores foram obtidos a partir de referências da literatura, devidamente citadas, e outros correspondem a pressupostos. Há incertezas com relação a

	<p>- demais mutações de EGFR pelas técnicas de PCR e painel NGS em ctDNA</p> <p>- rearranjos ALK apenas por painel NGS em ctDNA</p> <p>Prevalência dessas mutações na população</p> <p>Eficácia dos medicamentos de 1L (probabilidade mensal de morte, de progressão ou morte, de descontinuação ou morte)</p> <p>Utilidade dos estados de saúde</p> <p>Custo dos testes diagnósticos</p> <p>Custo mensal dos tratamentos com medicamentos de 1L, conforme mutação oncogênica diagnosticada.</p>	<p>alguns desses valores, conforme mencionado acima.</p> <p>As prevalências das mutações estão de acordo com a referência citada.</p> <p>Os parâmetros de eficácia foram estimados a partir de dados dos estudos pivotais, e apresentam erros que agregam incerteza aos resultados obtidos.</p> <p>Apresenta evidência indireta para referenciar a utilidade.</p> <p>Os custos aplicados ao modelo apresentam limitações, conforme mencionado acima.</p>
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	<p>O uso do painel de NGS em ctDNA, comparado ao teste de EGFR em ctDNA, demonstrou uma economia de R\$ 10.115 e um aumento de 0,014 AVG e de 0,012 AVAQ, por paciente, no horizonte de três anos.</p>	<p>Observa-se uma discrepância entre os valores apresentados no dossiê e na planilha com relação aos custos da tecnologia, do comparador e incremental, bem como das RCEI, com e sem desconto. Apesar dessa diferença, a conclusão dos achados não se altera, com a dominância da nova tecnologia.</p>
Análise de sensibilidade	<p>O PROPONENTE conduziu análises de sensibilidade probabilística e determinística univariada.</p> <p>Na análise probabilística, em cerca de 84% das simulações, o diagnóstico com o painel de NGS resultou em aumentos dos AVAQ e economia de recursos.</p> <p>Na análise determinística, os parâmetros que mais influenciaram a RCEI foram a taxa de desconto nos custos (que incide sobre os custos de exames e de tratamentos medicamentosos), seguida pela especificidade dos testes para mutações EGFR.</p>	<p>Parcialmente adequado. Os resultados não refletem uma avaliação abrangente do impacto da incerteza em todos os parâmetros e pressupostos do modelo. Parâmetros importantes não foram avaliados (custos dos tratamentos), enquanto a sensibilidade das inserções do exon 20 por PCR foi avaliada a partir de uma variação que não é a mais representativa do impacto desse parâmetro nos resultados. Não é possível analisar o racional adotado para justificar essas limitações, uma vez que os pressupostos metodológicos não foram apresentados.</p>

Caracterização da heterogeneidade	Não se aplica.	Não se aplica.
--	----------------	----------------

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Há incertezas quanto aos resultados em virtude de limitações nos parâmetros empregados no modelo, conforme apontado acima. A análise de sensibilidade não reflete uma avaliação abrangente do impacto da incerteza em todos os parâmetros e pressupostos do modelo.

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE - valores com desconto

Item	Efetividade (AVG)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (R\$/AVG)
Tecnologia-Intervenção	2,04		1.248.301 ^a 1.248.143,78 ^b		
Comparador	2,02		1.258.415 ^a 1.258.251,15 ^b		
		0,014		-10.115 ^a -10.107,368 ^b	-700.045,79 ^a -699.358,02 ^b
Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI (R\$/AVAQ)
Tecnologia-Intervenção	1,59		1.248.301 ^a 1.248.143,78 ^b		
Comparador	1,58		1.258.415 ^a 1.258.251,15 ^b		
		0,012		-10.115 ^a -10.107,368 ^b	-847.642,70 ^a -846.817,75 ^b

^avalores apresentados no dossiê; ^bvalores apresentados na planilha.

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
<p>Os resultados demonstram que o painel de NGS em ctDNA se apresenta como uma alternativa dominante (mais efetiva e com menor custo) em relação ao teste de EGFR em ctDNA por PCR na população-alvo, tanto em relação aos AVG quanto aos AVAQ.</p> <p>Há discrepância entre os valores apresentados no dossiê e na planilha de avaliação econômica para os custos descontados e, consequentemente, para a RCEI. No entanto, tais diferenças não impactam na interpretação dos resultados obtidos.</p>

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“Os resultados sugerem que a incorporação do painel de NGS do ctDNA em biópsia líquida é uma opção viável e custo-efetiva para a detecção de mutações nos genes EGFR e ALK, em pacientes com CPCNP metastático não-escamoso e que não tenham material tecidual suficiente ou viabilidade para realizar a detecção das variantes oncogênicas.”</p> <p>“A ACU revelou que a realização do procedimento diagnóstico com NGS resultou em uma economia de R\$ 847.642,70 por AVAQ incremental. A economia provém do menor direcionamento à imunoterapia na primeira linha, enquanto a efetividade da estratégia provém do ganho terapêutico com o direcionamento correto dos pacientes com mutações oncogênicas a suas terapias alvo correspondentes.”</p>	<p>A conclusão está de acordo com os resultados do estudo. Há uma sumarização dos principais achados e explicações sobre como eles apoiam as conclusões obtidas.</p>

Limitações	Não foram descritas	O estudo apresenta limitações, conforme discutido acima, que agregam incertezas à análise. Não há no dossiê uma discussão sobre essas limitações e suas implicações para os resultados obtidos.
Generalização dos achados Implicações para a prática	<p>A generalização dos achados não é discutida. É enfatizado que os resultados correspondem à perspectiva da saúde suplementar.</p> <p>Quanto à implicação para a prática, o PROPONENTE argumenta que o painel de NGS de ctDNA pode atender uma necessidade médica não atendida e melhorar o direcionamento terapêutico desses pacientes com maior benefício clínico e economia considerável nos custos no tratamento da 1L.</p>	<p>Não há qualquer discussão sobre a generalização dos achados. O modelo e o relatório econômico foram elaborados com o objetivo de generalização de seus achados para a saúde suplementar do Brasil. No entanto, os parâmetros empregados, com exceção dos custos, são provenientes de estudos internacionais.</p> <p>Apesar das limitações e incertezas do modelo, o painel NGS em ctDNA permite de fato melhorar o direcionamento terapêutico dos pacientes ALK positivos com tecido tumoral insuficiente, uma vez que, atualmente, a análise para detecção dos rearranjos em ALK é feita apenas em material tecidual.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

O dossiê conclui que o painel NGS em ctDNA proporciona melhor direcionamento terapêutico e economia significativa nos custos de tratamento. Entretanto, a conclusão falha em não discutir as limitações do estudo e seu impacto sobre os resultados.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Parcialmente adequadas	A referência atribuída aos parâmetros de utilidade, Yan, 2022, é uma evidência indireta, que cita o estudo de onde esses

		dados foram obtidos (Yang et al., 2019), que por sua vez não consta no dossiê.
--	--	--

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Sugerimos a citação da referência apropriada para os dados de utilidade, e não de uma referência indireta.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) de DNA tumoral circulante (ctDNA)	Adequado	Idem

	para diagnóstico das mutações nos genes EGFR e ALK dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático e não-escamoso		
Comparador	Técnica de Reação em Cadeia da Polimerase Digital (ddPCR) no DNA tumoral circulante (ctDNA) para diagnóstico da mutação no gene EGFR dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPCNP) metastático e não-escamoso	Adequado A principal diferença entre as técnicas é que a análise de ctDNA em biópsias líquidas realizada por meio de técnicas de PCR são focadas na detecção de mutações individuais, como as mutações do gene EGFR. Já o NGS permite a detecção de diversas mutações em vários genes em uma única execução, como EGFR e ALK simultaneamente.	Idem
Cenários	Foram considerados dois cenários: referência (cenário atual) e projetado (pós incorporação)	Adequado	Idem
Participação no mercado	No cenário referência, em que o procedimento do painel de NGS em ctDNA não está incluído no Rol da ANS, assume-se que 0% dos pacientes realizem o teste genético em biópsia líquida por meio do painel NGS. No cenário projetado, em que o teste por	Adequado	Idem

	NGS em biópsia líquida estaria incluído no Rol da ANS, assume-se que 100% dos pacientes realizem tal procedimento.		
População			
População	Pacientes CPCNP metastático e não escamoso, não tratados previamente, e que não possuem material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas ou nos quais seja inviável realizar a biópsia de tecido tumoral	Adequado	Idem
Cálculo da população elegível	<ul style="list-style-type: none"> • População de beneficiários da saúde suplementar - 51.072.096 (data de competência: junho de 2024) • Câncer de Pulmão - 15,06/100.000 • CPNPC - 83% • CPNPC estágio tumoral IV - 52,9% • CPNPC não escamoso - 79,6% • Pacientes com material tecidual insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas ou inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral - 24% 	<p>Inadequado</p> <p>CPNPC estágio tumoral IV ao diagnóstico (70%) - foi atualizado para referência mais recente, e com especificação de serem os pacientes recém diagnosticados (sem tratamento prévio)</p> <p>O dado de 24% para “material tecidual insuficiente e/ou inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral” foi obtido em um estudo de um único centro que incluiu 100 pacientes com CPNPC. O parecerista entende que este estudo não é representativo, pois</p>	<ul style="list-style-type: none"> • População de beneficiários da saúde suplementar (planilha ANS, a partir do ano 2025) • Câncer de Pulmão - 15,06 a cada 100.000 habitantes⁵ • CPNPC - 83%⁶ • CPNPC estágio tumoral IV ao diagnóstico - 70%⁷ • CPNPC não escamoso (adenocarcinoma) - 79,6%⁸ • Pacientes com material tecidual insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas ou inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral - 15% (premissa)

	População elegível no primeiro ano do modelo = 645 pacientes	não avalia a viabilidade da biópsia tumoral.	População elegível no primeiro ano do modelo = 538 pacientes
Subgrupos	Não apresenta	Adequado	Idem
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>Custo do painel de NGS de ctDNA - valor proveniente da pesquisa de mercado conduzida pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), de</p> <p>R\$ 3.598,94</p>	<p>Adequado</p> <p>O código CBHPM (40503895, faixa 3, ano 2022) do painel de NGS tem valor inferior ao proposto, de R\$ 1.309,83. Por se tratar de uma análise conservadora, o parecerista utilizou o mesmo valor sugerido pelo PROPONENTE, obtido na pesquisa de mercado realizada pela SBOC.</p>	<p>Idem</p> <p>R\$ 3.598,94</p>
Componentes e fontes (comparadores)	<p>Assumiu-se a premissa de que atualmente o sistema de saúde suplementar não possui custos com o procedimento de detecção da mutação de EGFR por ctDNA visto que programas das indústrias farmacêuticas arcam com o custo do teste para os pacientes com CPNPC.</p>	<p>Adequado</p> <p>Por se tratar de uma análise conservadora, o PARECERISTA utilizou o mesmo valor sugerido pelo PROPONENTE.</p>	<p>Idem</p> <p>R\$ 0,00</p>
Custos associados	Terapias antineoplásicas utilizadas para o	Adequado	Idem

	<p>tratamento do CPCNP metastático e não-escamoso.</p> <p>Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de 2024, preço fábrica (PF). Seus esquemas posológicos foram obtidos a partir de suas bulas aprovadas pela ANVISA.</p> <p>Para fins de simplificação, assumiu-se que cada paciente ficaria em tratamento pela mediana de duração de tratamento relatada nos estudos clínicos de cada medicamento.</p> <p>Para estimar o tamanho da população em uso de cada uma das terapias, utilizam-se as mesmas premissas de incidência de mutações, bem como mesmas sensibilidades e especificidades dos testes utilizadas na análise de custo-utilidade.</p>	<p>O direcionamento para cada terapia, conforme mutação identificada, estava de acordo com as diretrizes da NCCN, ASCO, ESMO e UpToDate, e estão contemplados no rol da ANS.</p> <p>O custo do tratamento com os medicamentos injetáveis foi subestimado, uma vez que não leva em conta a estabilidade do medicamento após o preparo, e que todo conteúdo não utilizado deve ser descartado. Para os medicamentos amivantamabe, carboplatina e pemetrexede, a dose é baseada no peso ou superfície corpórea do paciente, e a definição desse dado não está clara na planilha e no dossiê.</p> <p>Em relação ao medicamento Carboplatina, o proponente utilizou preço de medicamento com registro vencido na ANVISA e que não consta na CMED.</p> <p>Os dados dos estudos - mediana de duração de tratamento, prevalência de mutações - está correto e de acordo com as referências citadas.</p> <p>Já os dados de sensibilidade e especificidade não ficam tão claros nas</p>	<p>O cálculo dos custos dos tratamentos injetáveis por área corporal foi realizado considerando pacientes de 2m². Nos medicamentos injetáveis também foi considerado o descarte de doses, ou seja, o cálculo do número necessário de ampolas mensais foi arredondado para um número inteiro acima.</p> <p>Foram considerados nos cálculos somente os medicamentos indicados em primeira linha para cada uma das mutações identificadas, ou seja: Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede para Inserções exon 20; Osimertinibe para outras mutações EGFR; Alectinibe para ALK e Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede para resultado negativo para mutações.</p>
--	---	---	--

		publicações citadas como referências. Contudo, assumindo os valores descritos, o cálculo dos valores de Verdadeiros Positivos (VP) e Falso Positivos (FP) está correto.	
Custos não incluídos	Não apresenta	Adequado	Idem
Ajustes	Não apresenta	Adequado	Idem

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE

O proponente apresenta cálculo de AIO com abordagem conservadora.

Os métodos gerais estão adequados, reproduzidos de maneira clara e de acordo com as Diretrizes metodológicas de Avaliação de Impacto Orçamentário. O documento “*Estudo de Análise de Impacto Orçamentário*” é objetivo, porém excessivamente resumido, sendo necessário buscar informações em outros documentos do dossiê.

Os dados de sensibilidade e especificidade não ficam claros nas publicações citadas como referências. No caso da sensibilidade do ALK em ctDNA, o estudo citado (Pawelcz, 2016) não traz esse dado. Quanto às inserções do exon 20 por PCR, os autores estimam que sua sensibilidade corresponde a 58,9% da sensibilidade do painel NGS, com base no estudo de Ou et al. (2022). Neste estudo, essa porcentagem variou entre 11,8% e 58,9%. Os autores do dossiê reconhecem essa limitação, e que o valor adotado pode estar subestimado, configurando uma abordagem conservadora. Com relação à especificidade de EGFR, os valores adotados pelo Proponente são discordantes dos obtidos na revisão conduzida pelo Parecerista (vide quadro 14). Porém, visto que a literatura não se mostra confiável em relação a estes dados, optou-se por manter os parâmetros apresentados pelo proponente para possibilitar a comparação dos cálculos.

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População

Ano 1	645	Ano 1	538
Ano 2	645	Ano 2	542
Ano 3	645	Ano 3	545
Ano 4	645	Ano 4	548
Ano 5	645	Ano 5	551
Total	3.225	Total	2724
Média anual	645	Média anual	545

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

O PROPONENTE considerou que a população elegível no primeiro ano do modelo é de aproximadamente 645 pacientes e assumiu que a população siga estável ao longo dos cinco anos do horizonte temporal, dada as pequenas oscilações da população da saúde suplementar e o baixo crescimento da incidência da doença no curto prazo. O parecerista assumiu um crescimento populacional, apesar de pequeno, conforme dados da planilha de AIO padrão da ANS.

O proponente não considerou, para o cálculo da população elegível, a proporção de pacientes não tratados previamente. Portanto, o dado da prevalência de CPNPC estágio tumoral IV foi atualizado com resultado que inclui os pacientes recém diagnosticados já no estágio tumoral IV (70%).

Em relação aos pacientes com material tecidual insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas ou inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral, por ter-se considerado a referência apresentada pelo proponente não adequada e por não se ter encontrado outro estudo de melhor qualidade metodológica que citasse este dado, assumiu-se a premissa de que 15% dos pacientes diagnosticados com CPNPC cumprem este critério, através de consultas a médicos especialistas da área de oncologia e pneumologia.

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com NGS	0%	0%	0%	0%	0%
Sem NGS	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a NGS	100%	100%	100%	100%	100%

Sem NGS	0%	0%	0%	0%	0%
---------	----	----	----	----	----

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com NGS	0%	0%	0%	0%	0%
Sem NGS	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Com a NGS	100%	100%	100%	100%	100%
Sem NGS	0%	0%	0%	0%	0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE

Sem comentários adicionais

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE

Tendo sido identificadas diferenças quanto à delimitação da população-alvo e metodologias de estimativas de custos, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis no Quadro 27 (quarta coluna).

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do relatório
Impacto por cenário	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 2.350.039.476,16 Cenário projetado (B): R\$ 2.363.179.631,27	Adequado	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$2.091.315.529,65 Cenário projetado (B): R\$ 2.098.282.868,30
Impacto incremental	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ 13.140.155,11	Adequado	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ 6.967.338,65
Caracterização da incerteza	Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada para testar a robustez do modelo e compreender as variáveis que mais afetam o resultado de impacto orçamentário. As especificidades dos testes para mutações EGFR são os fatores com maior capacidade de alterar a interpretação da análise, visto que pequenas variações na sua capacidade de identificar essas mutações podem reduzir ou aumentar a utilização de pembrolizumabe, fazendo com que o impacto orçamentário seja alterado. No entanto, é amplamente	Parcialmente adequado	Quanto às análises de sensibilidade, o dossiê não descreve os pressupostos metodológicos. Não foi possível compreender como foram definidos os limites mínimos e máximos de cada parâmetro da análise univariada. Ainda, dada a incerteza nos valores de sensibilidade e especificidade apresentados, e, visto que são dados que alteram significativamente a AIO, é importante ressaltar a incerteza do resultado obtido.

	reconhecido que tanto o NGS quanto o PCR têm especificidades semelhantes para essa mutação.		
--	---	--	--

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente			
Item	Valor (custo mensal)	Intervalo (meses)	Referência
Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede	R\$ 160.833,30 (1º mês) R\$ 88.317,87 (demais meses)	12,9	CMED/bula Premissa
Osimertinibe	R\$ 41.950,63	16,2	CMED/bula Soria, 2018
Alectinibe	R\$ 38.095,63	17,9	CMED/bula Peters, 2017
Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede	R\$ 74.988,10	9,8	CMED/bula Gadgeel, 2020
Parecerista			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede	R\$ 163.501,04 (1º mês) R\$ 96.395,73 (demais meses)	12,9	CMED/bula Premissa
Osimertinibe	R\$ 41.921,91	16,2	CMED/bula Soria, 2018
Alectinibe	R\$ 38.069,55	17,9	CMED/bula Peters, 2017
Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede	R\$ 79.821,14	9,8	CMED/bula Gadgeel, 2020

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

Em relação às terapias antineoplásicas utilizadas no tratamento do CPCNP que compõe os custos associados, apesar de seguirem os principais guidelines da área, nos casos de ausência de mutações EGFR e ALK, entretanto, esses mesmos guidelines recomendam opções terapêuticas distintas de acordo com a expressão de PD-L1, o que não foi considerado no dossiê, com todos os pacientes negativos para essas mutações recebendo a mesma terapia.

Na análise do proponente, o custo do tratamento com os medicamentos injetáveis foi subestimado pois não foi considerado o descarte das doses, assim como o custo do medicamento Carboplatina que está com o registro na ANVISA vencido, conforme descrito acima.

Porém, quanto maior é o custo do tratamento dos pacientes que estão em maior número - os negativos para mutações, que utilizam Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede - menor impacto causa no cenário alternativo quando parte da população diagnosticada anteriormente como negativo para mutações passa a ser identificada em alguma mutação e altera para um tratamento mais barato. Ou seja, ter subestimado o custo de alguns tratamentos tornou a análise mais conservadora, e ao corrigir os valores o impacto orçamentário incremental fica menor no cenário alternativo.

Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	R\$ 470.007.895	R\$ 472.635.926	-
2025	R\$ 470.007.895	R\$ 472.635.926	-
2026	R\$ 470.007.895	R\$ 472.635.926	-
2027	R\$ 470.007.895	R\$ 472.635.926	-
2028	R\$ 470.007.895	R\$ 472.635.926	-
Total	R\$ 2.350.039.476	R\$ 2.363.179.631	-
Parecerista			
Período	Cenário de Referência	Cenário 1	Cenário 2
2024	413.444.422,68	414.821.836,69	-

2025	416.021.472,81	417.407.472,41	-
2026	418.432.579,91	419.826.612,25	-
2027	420.672.024,83	422.073.518,02	-
2028	422.745.029,41	424.153.428,92	-
Total	2.091.315.529,65	2.098.282.868,30	-

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Tanto o valor anual quanto o valor do impacto orçamentário total ao final de 5 anos resultaram menores no exercício realizado pelo parecerista comparativamente ao do proponente, pois, nos cálculos do parecerista, a população elegível final foi menor.

Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e do PARECERISTA)

Proponente		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2024	R\$ 2.628.031	-
2025	R\$ 2.628.031	-
2026	R\$ 2.628.031	-
2027	R\$ 2.628.031	-
2028	R\$ 2.628.031	-
Total	R\$ 13.140.155	-
Média	R\$ 2.628.031	-
Parecerista		
Período	Cenário 1 - Referência	Cenário 2 - Referência
2024	R\$ 1.377.414,01	-
2025	R\$ 1.385.999,60	-

2026	R\$ 1.394.032,34	-
2027	R\$ 1.401.493,18	-
2028	R\$ 1.408.399,52	-
Total	R\$ 6.967.338,65	-
Média	R\$ 1.393.467,73	-

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

O impacto orçamentário incremental resultou menor no cálculo do parecerista, explicado tanto pela diminuição da população elegível quanto pela atualização dos valores dos tratamentos, comparado ao descrito pelo proponente. Isso fez com que ocorresse “economia” quando os pacientes foram realocados para tratamentos específicos para cada mutação: considerando somente o custo dos tratamentos (excluindo o custo do teste) o custo dos pacientes tratados passou de R\$ 2.091.315.529,65 no cenário padrão para R\$ 2.088.479.866,73 no cenário com NGS, ou seja, uma economia de R\$ 2.835.662,92.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	A partir dos dados epidemiológicos, a população total elegível foi estimada em 645 pacientes por ano, assumindo-se que a população siga estável ao longo dos cinco anos do horizonte temporal por conta das pequenas oscilações da população da saúde suplementar e o baixo crescimento da incidência da doença no curto prazo. O custo total do cenário atual foi de R\$ 470,018,270 por ano, ao passo que, no cenário de inclusão do painel NGS, foi de R\$ 472,642,292 por ano. Como resultado, o impacto orçamentário acumulado	O cálculo da população elegível resultou menor que a do proponente (538 no primeiro ano, 551 no ano 5), visto que a proporção de pacientes com material tecidual insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas ou inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral foi estimada em 15%, em substituição ao valor de 24% adotado pelo PROPONENTE. A proporção de 15% foi obtida a partir de consultoria a oncologistas clínicos em substituição à proporção de 24% que foi considerado não representativo do cenário real de aplicação do teste (validade externa limitada). O custo médio por ano do cenário atual foi de R\$ 418.263.105,93 comparativamente ao cenário com a inclusão do NGS de

	em cinco anos foi de R\$ 13,1 milhões.	<p>R\$ 419.656.573,66. O impacto orçamentário incremental foi de R\$6.967.338,65 ao final de 5 anos.</p> <p>Os resultados do parecerista se apresentaram diferentes dos do proponente, com maior valor de impacto orçamentário incremental calculado pelo PROPONENTE, e isso se atribui à redução da população-alvo e pela atualização dos valores dos tratamentos na AIO conduzida pelo PARECERISTA. A identificação de rearranjos ALK propicia a realocação de pacientes negativos para mutações, previamente tratados com esquemas de muito alto custo, como no caso de pembrolizumabe + quimioterapia, para tratamento específico (alectinibe) de menor custo. Essa diferença de custos para baixo ficou mais aparente com a atualização de preços, e colaborou para a redução dos custos incrementais no cenário alternativo na análise do PARECERISTA, comparativamente à análise do PROPONENTE. A redução da população total a ser submetida ao novo teste também colaborou para a redução do impacto orçamentário na análise do PARECERISTA.</p>
Limitações	Não descritas	<p>Há elevada incerteza na definição da população-alvo, isto é, a proporção de pacientes com CPNPC avançado/metastático que vão a biópsia líquida para análise molecular de EGFR e ALK por material tecidual tumoral insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas, ou por inviabilidade de realizar biópsia de tecido tumoral. Esse parâmetro foi estabelecido por meio de informações obtidas de especialistas da área de oncologia, dada a dificuldade de se encontrar um dado fidedigno na literatura.</p> <p>Há ainda incertezas relacionadas a alguns dos valores utilizados de sensibilidade e especificidade que não foram localizados nas referências citadas pelo proponente.</p>
Generalização dos achados	Não descrito	Os resultados podem ser generalizados na perspectiva da saúde suplementar brasileira,

Implicações para a prática		considerando a incerteza de alguns parâmetros utilizados.
-----------------------------------	--	---

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE

O painel NGS em ctDNA permite o melhorar o direcionamento terapêutico dos pacientes ALK positivos com tecido tumoral insuficiente, uma vez que, atualmente, a análise para detecção dos rearranjos em ALK é feita apenas em tecido tumoral.

O resultado obtido pela AIO permite concluir que, quando somente se considera nos cálculos o custo dos tratamentos e exclui-se o valor do teste “painel NGS em ctDNA”, o direcionamento terapêutico pode gerar economia ao sistema de saúde suplementar.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 36. Elementos pós-texto

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Referências apresentadas de modo adequado, porém alguns dados utilizados para os cálculos da AIO (sensibilidade e especificidade) não foram encontrados na publicação original.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA está disponível no **Anexo 3**.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	Proponente	Parecerista
CDA, Canadá http://www.cadth.ca	Não apresentado	Reconhece o potencial dessa tecnologia, o relatório também aponta que sua adoção mais ampla depende de: Evidências adicionais sobre sua precisão diagnóstica (que atualmente é menor do que as biópsias de tecido). Avaliações de custo-efetividade e infraestrutura necessária para implementação.
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentado	Não avaliado.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentado	Não avaliado.

MSAC, Austrália http://www.msac.gov.au/	Não apresentado	Não avaliado.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentado	Não avaliado.

CDA: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do NGS em biópsia líquida para o diagnóstico de translocação de ALK é baseada em estudos observacionais.

Para a análise do gene ALK, a concordância entre os métodos (certeza da evidência muito baixa) foi de 75% a 98,82%. A sensibilidade do NGS (baixa certeza de evidência) variou entre os estudos, 71,23% a 89%. A especificidade (certeza de evidência muito baixa) foi alta, alcançando 100%. 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).

Na análise de testes para EGFR, a concordância entre NGS e droplet digital PCR (ddPCR, certeza da evidência muito baixa) varia de 97,17% a 100%. 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. A especificidade do NGS (certeza da evidência muito baixa) foi de 84,91%, reportado em um estudo.

O estudo de custo-efetividade e custo-utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ -699.358,02/AVG e de R\$ -846.817,75/AVAQ com o uso de painel de NGS incluindo os genes EGFR e ALK em ctDNA, em comparação com teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA realizado por PCR, considerando a perspectiva da saúde suplementar. As limitações metodológicas dos estudos primários agregam incertezas à análise e aos resultados obtidos.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do procedimento foi de R\$6.967.338,65 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 ANOS.

9. REFERÊNCIAS

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.
2. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., ... & Wistuba, I. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), 1243-1260.
3. Herbst, R. S., Morgensztern, D., & Boshoff, C. (2018). The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*, 553(7689), 446-454.
4. Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., ... & Fukuoka, M. (2009). Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 947-957.
5. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., & Adjei, A. A. (2008, May). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 83, No. 5, pp. 584-594). Elsevier.
6. Travis, W. D., Rekhtman, N., Riley, G. J., Geisinger, K. R., Asamura, H., Brambilla, E., ... & Yatabe, Y. (2010). Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology: a paradigm shift. *Journal of thoracic oncology*, 5(4), 411-414.
7. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., Marx, A., & Nicholson, A. G. (2015). Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1240-1242.
8. Youlten, D. R., Cramb, S. M., & Baade, P. D. (2008). The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *Journal of thoracic oncology*, 3(8), 819-831.
9. Woodard, G. A., Jones, K. D., & Jablons, D. M. (2016). Lung cancer staging and prognosis. *Lung cancer: treatment and research*, 47-75.
10. Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., ... & Mano, H. (2007). Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448(7153), 561-566.
11. Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., ... & Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying

- responsiveness of non–small-cell lung cancer to gefitinib. *New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129-2139.
12. Yu, H. A., Arcila, M. E., Rekhtman, N., Sima, C. S., Zakowski, M. F., Pao, W., ... & Riely, G. J. (2013). Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research*, 19(8), 2240-2247.
 13. Soria, J. C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., ... & Ramalingam, S. S. (2018). Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non–small-cell lung cancer. *New England journal of medicine*, 378(2), 113-125.
 14. Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Solomon, B. J., Riely, G. J., Gainor, J., Engelman, J. A., ... & Camidge, D. R. (2011). Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The lancet oncology*, 12(11), 1004-1012.
 15. Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R., ... & Shaw, A. T. (2016). Molecular mechanisms of resistance to first-and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer discovery*, 6(10), 1118-1133.
 16. Camidge, D. R., & Doebele, R. C. (2012). Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(5), 268-277.
 17. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S., Giaccone, G., ... & Ladanyi, M. (2013). Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*, 8(7), 823-859.
 18. Rolfo, C., Mack, P. C., Scagliotti, G. V., Baas, P., Barlesi, F., Bivona, T. G., ... & Gandara, D. R. (2018). Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a statement paper from the IASLC. *Journal of thoracic oncology*, 13(9), 1248-1268.
 19. GLOBOCAN 2020: Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. Acesso em 22/01/2025
 20. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Acesso em 22/01/2025
 21. Mariotto, A. B., Robin Yabroff, K., Shao, Y., Feuer, E. J., & Brown, M. L. (2011). Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(2), 117-128.
 22. NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer, versão 7.2024

23. Hendriks, L. E., Kerr, K. M., Menis, J., Mok, T. S., Nestle, U., Passaro, A., ... & Reck, M. (2023). Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 34(4), 358-376.
24. Merker, J. D., Oxnard, G. R., Compton, C., Diehn, M., Hurley, P., Lazar, A. J., ... & Turner, N. C. (2018). Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists joint review. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(10), 1242-1253.
25. Bazhenova, L., Ismaila, N., Abu Rous, F., Alluri, K., Freeman-Daily, J., Halmos, B., ... & Leighl, N. B. (2024). Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2024.2. *Journal of Clinical Oncology*, 42(36), e72-e86.
26. Leighl, N. B., Rekhtman, N., Biermann, W. A., Huang, J., Mino-Kenudson, M., Ramalingam, S. S., ... & Somerfield, M. R. (2014). Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *Journal of clinical oncology*, 32(32), 3673-3679.
27. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Aisner, D. L., Arcila, M. E., Beasley, M. B., Bernicker, E. H., ... & Yatabe, Y. (2018). Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 142(3), 321-346.
28. Planchard, D., Jänne, P. A., Cheng, Y., Yang, J. C. H., Yanagitani, N., Kim, S. W., ... & Kobayashi, K. (2023). Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, 389(21), 1935-1948.
29. Ahn, B.-C., Lee, S., Lee, J., Lee, J. B., Hong, M. H., Lim, S. M., Jain, S., Olsen, S., & Cho, B. C. (2023). Clinical utility of a plasma-based comprehensive genomic profiling test in patients with non-small cell lung cancer in Korea. *Cancer Treatment and Research Communications*, 36, 100715. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100715>
30. Cui, S., Zhang, W., Xiong, L., Pan, F., Niu, Y., Chu, T., Wang, H., Zhao, Y., & Jiang, L. (2017). Use of capture-based next-generation sequencing to detect ALK fusion in plasma cell-free DNA of patients with non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(2), 2771–2780. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13697>

31. Fan, F., Jiang, G., Lv, J., Wang, H., Li, W., Liu, C., Zhao, Y., Zhang, Z., Du, H., Zhang, Z., Li, X., & Li, W. (2024). Analytical and clinical validation of a NGS panel in detecting targetable variants from ctDNA of metastatic NSCLC patients. *Cancer Medicine*, 13, e70078. <https://doi.org/10.1002/cam4.70078>
32. Francaviglia, I., Magliacane, G., Lazzari, C., Grassini, G., Brunetto, E., Dal Cin, E., Girlando, S., Medicina, D., Smart, C. E., Bulotta, A., Gregorc, V., Pecciarini, L., Doglioni, C., & Cangì, M. G. (2019). Identification and monitoring of somatic mutations in circulating cell-free tumor DNA in lung cancer patients. *Lung Cancer*, 134, 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.010>
33. Gristina, V., Russo, T. D. B., Barraco, N., Gottardo, A., Pepe, F., Russo, G., Fulfaro, F., Incorvaia, L., Badalamenti, G., Troncone, G., Malapelle, U., Russo, A., Bazan, V., & Galvano, A. (2024). Clinical utility of ctDNA by amplicon-based next-generation sequencing in first-line non-small cell lung cancer patients. *Scientific Reports*, 14, 22141. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73046-y>
34. Guibert, N., Hu, Y., Feeney, N., Kuang, Y., Plagnol, V., Jones, G., Howarth, K., Beeler, J. F., Paweletz, C. P., & Oxnard, G. R. (2018). Amplicon-based next-generation sequencing of plasma cell-free DNA for detection of driver and resistance mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 29(4), 1049–1055. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy005>
35. Paweletz, C. P., Sacher, A. G., Raymond, C. K., Alden, R. S., O'Connell, A., Mach, S. L., Kuang, Y., Gandhi, L., Kirschmeier, P., English, J. M., Lim, L. P., Jänne, P. A., & Oxnard, G. R. (2016). Bias-corrected targeted next-generation sequencing for rapid, multiplexed detection of actionable alterations in cell-free DNA from advanced lung cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 22(4), 915–922. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1627-T>
36. Steendam, C. M. J., Atmodimedjo, P., de Jonge, E., Paats, M. S., van der Leest, C., Oomen-de Hoop, E., Jansen, M. P. H. M., Del Re, M., von der Thüsen, J. H., Dinjens, W. N. M., van Schaik, R. H. N., Aerts, J. G. J. V., & Dubbink, H. J. (2019). Plasma cell-free DNA testing of patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: Droplet digital PCR versus next-generation sequencing compared with tissue-based results. *JCO Precision Oncology*. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00401>
37. Stitz, R., Buder, A., Silye, R., Baumgartner, B., Pühringer, F., Filipits, M., Oberndorfer, E., & Heitzer, E. (2021). Validation of a next-generation sequencing assay for the detection of EGFR mutations in cell-free circulating tumor DNA. *Experimental and Molecular Pathology*, 123, 104685. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2021.104685>

38. Wang, Y., Tian, P.-W., Wang, W.-Y., Wang, K., Zhang, Z., Chen, B.-J., He, Y.-Q., Li, L., Liu, H., Chuai, S., & Li, W.-M. (2016). Noninvasive genotyping and monitoring of anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearranged non-small cell lung cancer by capture-based next-generation sequencing. *Oncotarget*, 7(40), 65208–65215. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11214>
39. Xi, Y., Bai, Z., Gao, S., Guo, J., Zhang, Z., Zhang, H., Qu, L., Xu, B., Wang, W., Shan, G., Cui, W., Bai, W., & Ji, X. (2023). Genomic profiling of NGS-based ctDNA from Chinese non-small cell lung cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(8), 8573–8580. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04794-z>
40. Yi, H., Youk, J., Lim, Y., Roh, H., Kyung, D., Kim, H.-P., Bang, D., Keam, B., Kim, T.-M., Kim, M., Kim, D.-W., & Kim, T.-Y. (2024). Analytical and clinical validation of a highly sensitive NGS-based ctDNA assay with real-world concordance in non–small cell lung cancer. *Cancer Research and Treatment*, 56(3), 765–773. <https://doi.org/10.4143/crt.2023.1294>
41. Zhang, H., Hu, Y., Wang, Y., Song, X., Hu, Y., Ma, L., Yang, X., Li, K., Qin, N., Wang, J., Lv, J., Li, X., Zhang, X., Zhang, Q., Wu, Y., Yao, G., & Zhang, S. (2023). Application of ddPCR in detection of the status and abundance of EGFR T790M mutation in the plasma samples of non-small cell lung cancer patients. *Frontiers in Oncology*, 12, 942123. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.942123>
42. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
43. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.

45. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
46. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
47. Rodriguez-Canales, J., Parra-Cuentas, E., & Wistuba, I. I. (2016). Diagnosis and Molecular Classification of Lung Cancer. *Lung Cancer*, 25–46. doi:10.1007/978-3-319-40389-2_2
48. Araujo LH, Baldotto C, Castro Jr G de, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al.. Lung cancer in Brazil. *J bras pneumol* [Internet]. 2018Jan;44(1):55–64. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000135>
49. Baldotto C, Julian G, Mascarenhas E, Laloni M, Azevedo C, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(2):86–106.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				3
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		3
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				4
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				4
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				3
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				3
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				3

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				3
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.			X		
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				8-9
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				9
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.			X		9-10

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		5,6,9
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).			X		4-8
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.				X	

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.			X		6,8,9,10
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		11-12
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				12
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		12,13
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				12-13

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				13-14
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
2	Parcial	População da avaliação econômica parcialmente alinhado ao PICO, no qual a população é definida como: pacientes diagnosticados com CPCNP avançado ou metastático. Características como câncer avançado e do tipo não escamoso não aparecem em ambas definições da população. Apesar disso, consideramos que essa discordância não impacta a análise.
9	Parcial	Com relação à acurácia, consideramos que existem incertezas relacionadas a alguns dos valores utilizados. Já a eficácia dos tratamentos foi estimada a partir de cálculos matemáticos não apropriados, o que agrega incerteza aos dados que alimentam o modelo de sobrevida particionada e aos resultados obtidos.
10	Parcial	A referência mencionada no dossiê (Yan, 2022) é uma evidência indireta. Corresponde a um estudo de custo-efetividade, que emprega dados de utilidade oriundos de outro estudo (Yang et al., 2019).
13	Parcial	O custo mensal dos tratamentos foi estimado a partir dos esquemas posológicos, calculando o número de mg do medicamento usado em cada mês e multiplicando pelo custo/mg. Essa abordagem subestima o custo do tratamento com os medicamentos injetáveis, uma vez que não leva em conta a estabilidade do medicamento após o preparo, e que todo conteúdo não utilizado deve ser descartado. Para os medicamentos amivantamabe, carboplatina e pemetrexede, a dose é baseada no peso ou superfície corpórea do paciente, e esse dado não consta no dossiê, apenas na planilha, sem qualquer justificativa para sua definição.
16	Parcial	Consideramos questionável que a técnica de PCR tenha a mesma acurácia que o painel NGS, uma vez que há dados na literatura que demonstram valores divergentes entre essas técnicas. Quanto ao custo zerado do procedimento de detecção de EGFR em ctDNA por PCR, apesar de considerarmos que essa não seja a realidade de todo o território nacional, compreendemos que esse pressuposto representa uma abordagem conservadora à análise.
17	Parcial	Modelagem adequada para simular matematicamente o objeto da análise. No entanto, há limitações importantes na condução e apresentação da análise de sobrevida particionada. O dossiê não apresenta elementos essenciais desse tipo de análise, como as curvas de Kaplan-Meier dos estudos pivotais e as curvas de extrapolação ao horizonte temporal do modelo. Nesse sentido, não apresenta os critérios para escolha da melhor distribuição (critérios de informação de Akaike e bayesiano - AIC/BIC, ajuste visual, plausibilidade clínica). Em uma abordagem muito simplista,

		o demandante justifica a escolha arbitrária da curva exponencial alegando que a curva tem pouco poder de alterar a conclusão da análise.
19	Parcial	<p>Identificamos inconsistência na estimativa dos parâmetros de eficácia e nos custos dos tratamentos, que agregam incerteza aos resultados obtidos. Há incertezas também com relação aos dados de acurácia que alimentam o modelo.</p> <p>Observa-se uma discrepância entre os valores apresentados no dossiê e na planilha com relação aos custos da tecnologia, do comparador e incremental, bem como das RCEI, com e sem desconto.</p>
20	Parcial	A análise de sensibilidade não reflete uma avaliação abrangente do impacto da incerteza em todos os parâmetros e pressupostos do modelo. Parâmetros importantes não foram avaliados (custos dos tratamentos), enquanto a sensibilidade das inserções do exon 20 por PCR foi avaliada a partir de um variação que não é a mais representativa do impacto desse parâmetro nos resultados. Não é possível analisar o racional adotado para justificar essas limitações, uma vez que os pressupostos metodológicos não foram apresentados.
22	Parcial	O dossiê discute a implicação prática da tecnologia sob avaliação no atendimento de uma demanda não atendida. No entanto, não apresenta considerações sobre as limitações da análise e suas implicações para os resultados obtidos. Não há qualquer discussão sobre a generalização dos achados.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.					
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.					
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).					
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.					
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.					
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.					

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.					
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.					
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.					
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.					
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.					
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.					

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.					
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.					
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.					
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.					
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.					

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.					
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.					
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.					
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).					
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.					
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.					

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.					
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.					

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).