

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para identificação de mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não escamoso (UAT 149)

No dia 18 de fevereiro de 2025, na 37ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não escamoso*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Illumina Brasil Produtos de Biotecnologia Ltda, seguida da apresentação de contrapontos por representantes do Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE): Foi apresentada uma única evidência científica, que por suas características é considerada um anúncio publicitário pelas regras americanas, soma-se o fato de a submissão baseada em técnica de única empresa (entre diversas outras possibilidades) trazendo reserva de mercado para dentro do Rol se eventualmente for incorporada nestas condições. Quanto ao impacto econômico, consideramos que seria uma DUPLA PENALIZAÇÃO AO FUNDO MUTUAL, visto que as empresas quando do processo de submissão das terapias alvo, tinham como argumento o fato de fornecerem o exame incluído no preço do medicamento (LUNG MAPPING), vamos recalcular os IO previsto das incorporações anteriores? Manifestamos nossa recomendação DESFAVORÁVEL a incorporação neste momento e nestas condições. Apoiamos a proposta da AMB sobre oncogenética.
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) não concorda com a incorporação do painel de biópsia líquida em questão. Trata-se de uma técnica específica de um determinado fabricante. Não houve comparativo com outras tecnologias / técnicas já existentes no mercado. A DUT proposta abre espaço para que a biópsia líquida seja usada como conduta inicial (em detrimento da biópsia tecidual). Em termos de biópsias líquidas em geral, ainda existem diversas incertezas quanto à

precisão diagnóstica. Entendemos também que o assunto precisa ser mais bem discutido, considerando-se o impacto orçamentário de todas as técnicas atualmente no mercado. Ademais no momento, temos ainda o Lung Mapping - Consórcio para suprir essa demanda sem custos adicionais para a saúde suplementar.

- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), a Associação Brasileira de Asmáticos (ABRA), o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e a Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) endossam o parecer da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), favorável à incorporação.
- Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do RJ (NUDECON/RJ), Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) manifestam posicionamento favorável à incorporação.
- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC e a posição da Sociedade Brasileira de Patologia SBP é favorável a incorporação de teste molecular por metodologia de sequenciamento de nova geração com revisão da DUT proposta.
- Confederação Nacional da Indústria (CNI): Considerando-se a especificidade da condição (doença grave, condição rara [mutação rara], e não viabilidade do material de biópsia para testagem, com baixo impacto orçamentário. Sugere-se a incorporação.
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAUDE) acompanha a manifestação da ABRAMGE e não recomenda a incorporação do Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não escamoso. Quanto à evidência clínica principal, o proponente incluiu 13 estudos, sendo que vários destes utilizaram diferentes comparadores e não especificaram os resultados de acordo com os genes analisados. 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). O impacto clínico (certeza de evidência muito baixa) do NGS demonstrou que 13 pacientes tiveram mudanças no tratamento, 5 apresentaram respostas parciais e 8 mantiveram a doença estável. 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) ($p < 0,001$). De forma que os dados de acurácia do teste são imprecisos e de muito baixa qualidade metodológica, havendo incertezas quanto ao benefício para os desfechos apresentados. Ademais, destaca-se que o impacto orçamentário está subestimado.
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) se coloca favorável a implementação da UAT 149, que utiliza o sequenciamento de nova geração (NGS) para análise de mutações nos genes EGFR e ALK a partir do ctDNA em pacientes com CPNPC metastático não escamoso. A biópsia líquida associada ao NGS oferece uma abordagem menos invasiva e altamente sensível, permitindo o diagnóstico precoce e a personalização do tratamento com base em mutações genéticas açãoáveis. A tecnologia facilita a detecção de alterações relevantes, otimizando as terapias direcionadas e monitorando a evolução da doença, com potencial de melhorar os resultados clínicos e reduzir custos com tratamentos ineficazes.
- O Conselho Federal de Medicina (CFM) é a FAVOR da incorporação do teste molecular proposto nesta DUT pelo custo benefício FAVORÁVEL ao paciente e ao sistema de saúde.
- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanha manifestação da ABRAMGE, sendo desfavorável à incorporação

- Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL): Concordamos com a ABRAMGE que com base na proposta apresentada pela empresa fabricante, a UNIMED do Brasil recomenda pela não incorporação da marca pleiteada. Em vista das complexidades do diagnóstico molecular do câncer de pulmão e de outros canceres e das diversas tecnologias disponíveis; a avaliação da incorporação de biopsia líquida na impossibilidade de realizar a biopsia tecidual deve ser trazida à COSAUDE em outra reunião.
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOOG): Acompanhamos manifestação desfavorável da Abramge e Unidas

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

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

ANS – Co-saude

18 de fevereiro

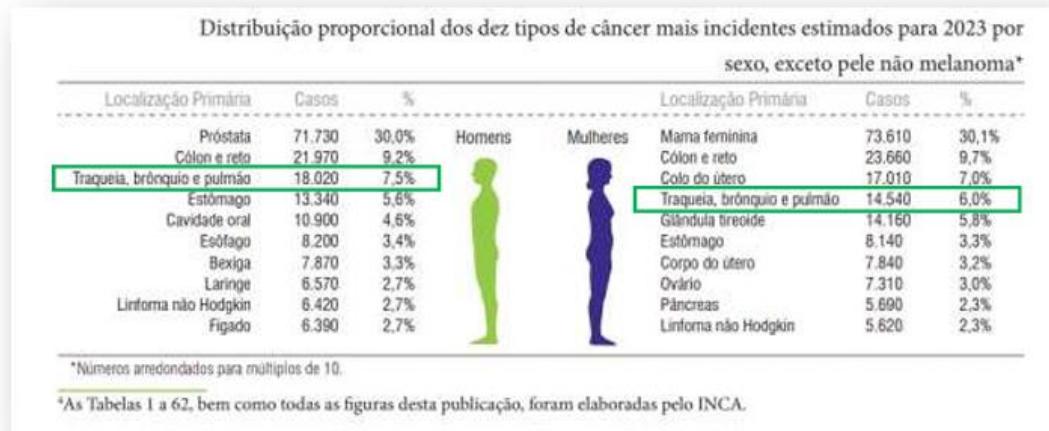


Descrição do Problema de Saúde

Câncer de Pulmão

O número estimado de casos novos de **câncer de traqueia, brônquios e pulmão** para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de **32.560 casos**, correspondendo ao risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes, sendo **18.020 em homens** e **14.540 em mulheres**.¹

Os cânceres de traqueia, brônquio e pulmão ocupam a **quarta posição** entre os tipos de câncer **mais frequentes**.¹



O câncer de pulmão é a **principal causa de morte por câncer no mundo**.²

18%
sobrevida relativa em 5 anos⁴

56%
sobrevida média em 5 anos dos pacientes com **doença em estágio inicial** (cerca de 15%)⁴

8%
sobrevida média em 5 anos dos pacientes com **doença metastática**⁴

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Números de Câncer. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>. Acesso em: 16 jan. 2025;

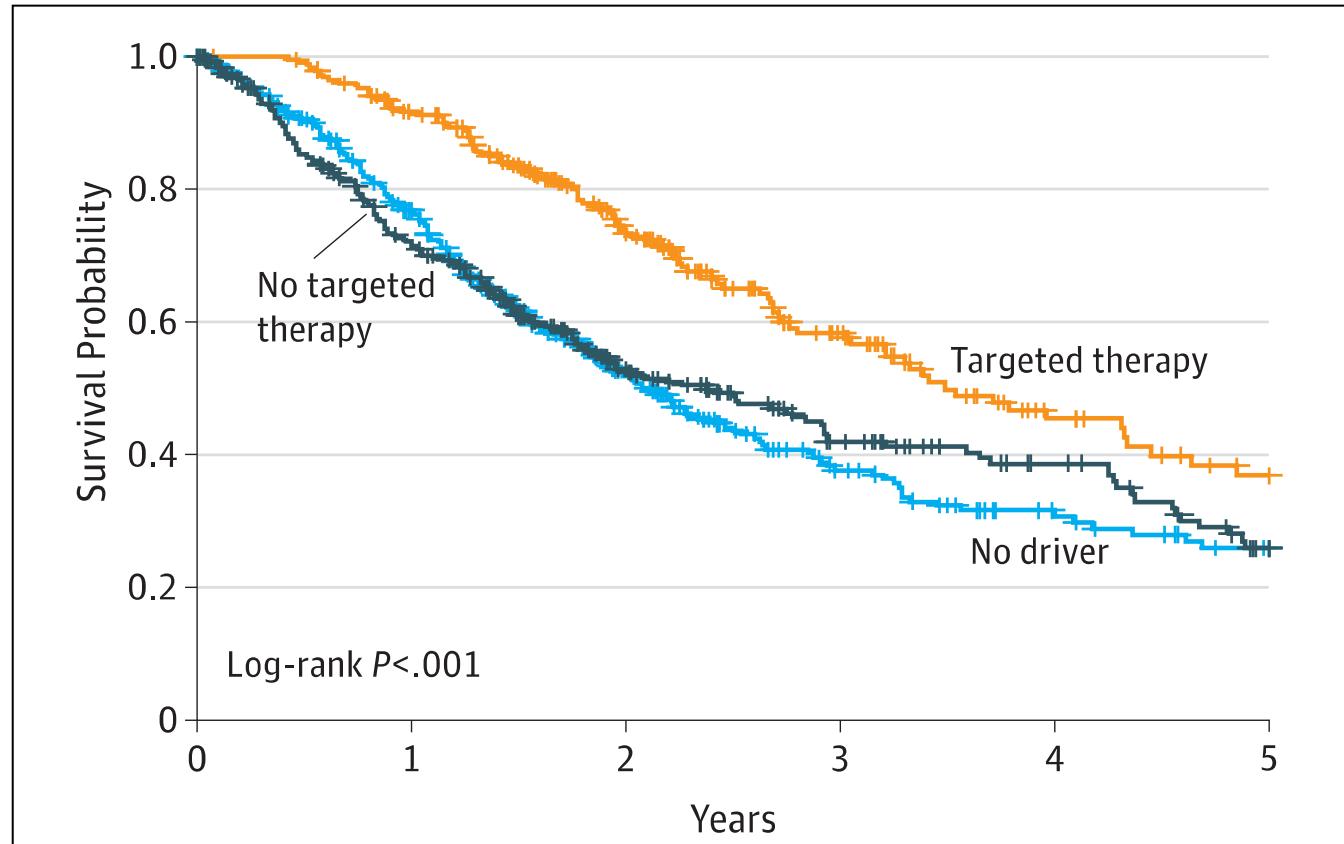
2. Zhang J, et al. Ann Cancer Epidemiol. 2021;54;

3. Wood R, et al. BMC Cancer. 2019;19:204;

4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Câncer de Pulmão. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>. Acesso em: 16 jan. 2025.

A Importância da Avaliação do Perfil Molecular

Pacientes com CPNPC com mutação driver que receberam ou não a terapia alvo apropriada, e pacientes sem um driver oncogênico¹



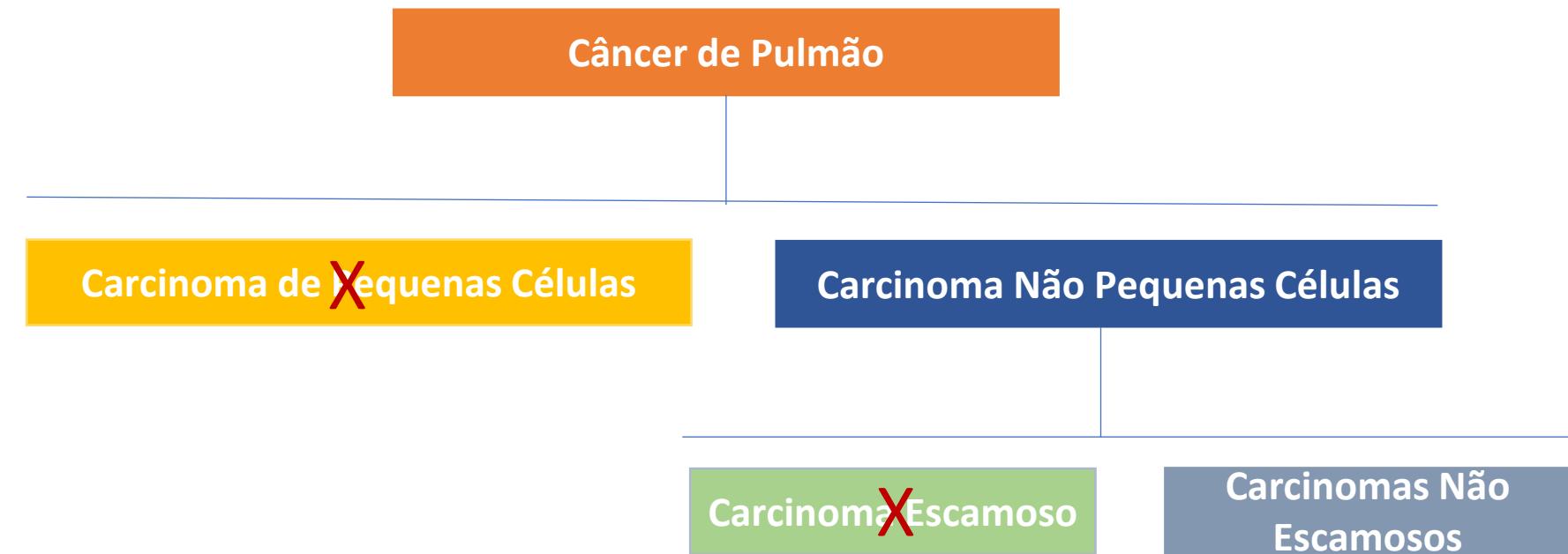
Diretrizes internacionais e nacionais recomendam a realização de testes moleculares para a identificação de mutações oncogênicas açãoáveis em CPNPC avançado ou metastático^{2,3,4,5}

Atualmente, a DUT 64 (RN nº 465/2021), contempla inibidores de tirosina quinase, voltados para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com mutações em ALK e EGFR.

1. Kris M. et al. JAMA. 2014;311(19):1998-2006. 2. Lindeman NI, et al. Arch Pathol Lab Med. 2018b; 142:321-46. 3. Lindeman NI. et al. J Mol Diag. 218a; 20:129-59. 4. Hendriks LE. et al. Ann Oncol.2023; 34:339-57. 5. Tavora F. et al. Surg & Exper Pathol.2023; 6:13.

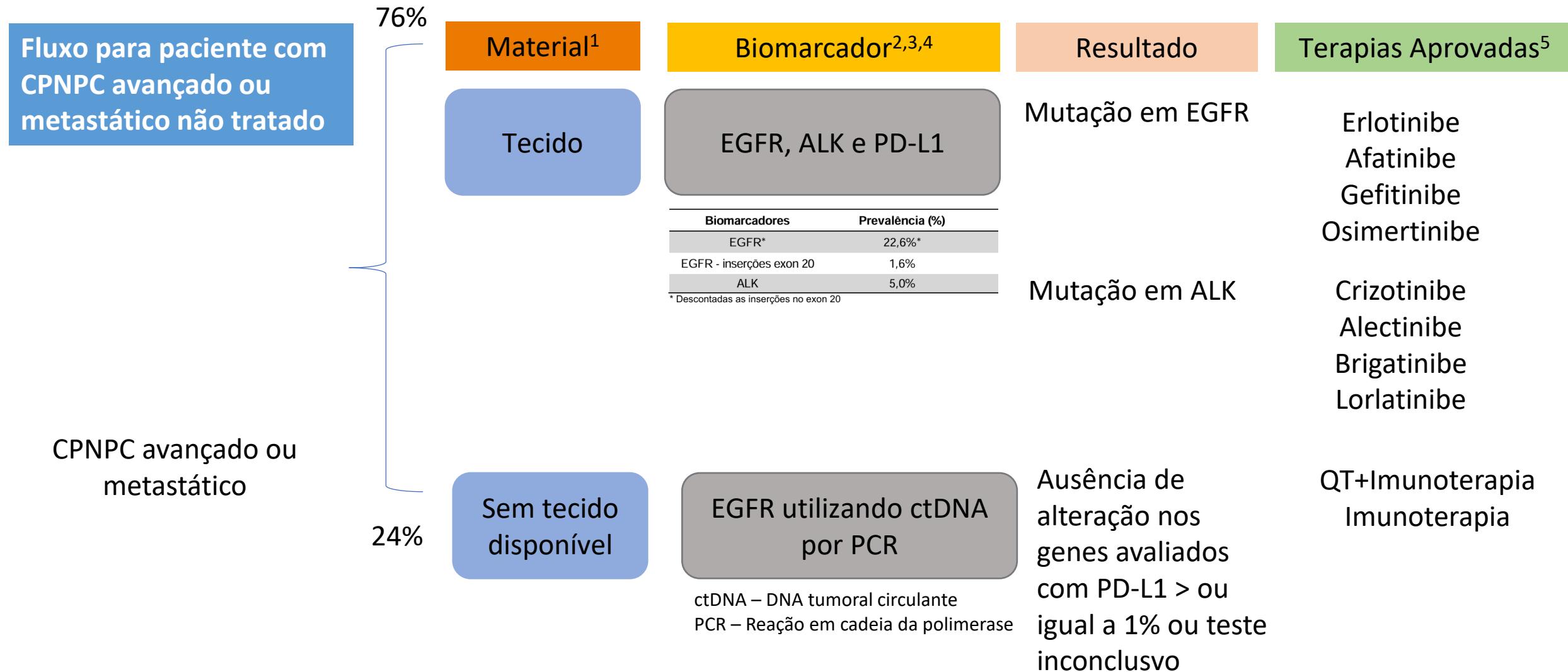
EGFR e ALK - Tipos de Câncer de Pulmão¹

As diretrizes definem a realização dos testes para pacientes com CPNPC não escamosos avançados ou metastáticos



1. Nicholson A.G. et al. Journal of Thoracic Oncology Vol. 17 No. 3: 362–387.

CPNPC – Cenário Atual de Terapia Personalizada



illumina®

CPNPC - Mutações Acionáveis e Imunoterapia

Immunotarget Registry

- Pacientes com mutações açãoáveis (EGFR, ALK e ROS1) devem receber terapias direcionadas, pois o desfecho destes pacientes com o uso de imunoterapia é inferior.
- Iniciar a imunoterapia antes de um inibidor de tirosina quinase, se uma mutação açãoável for eventualmente detectada (EGFR, ALK e ROS1) e o tratamento for alterado para uma terapia alvo, pode aumentar a toxicidade imunológica.

Best Overall Response Rate Among Patients With NSCLC by Driver Mutation by Treatment Options and Levels of Evidence¹

	EGFR	ALK	ROS1	BRAF	KRAS	HER2	MET	RET	NTRK
Targeted therapy	80%^a	83%	77%	64%	54% ^b	55%	71%	68%	75%
ICI	<u>11%</u>	<u>4%</u>	<u>14%</u>	<u>24%</u>	<u>57%^c</u>	<u>15%</u>	<u>23%</u>	<u>11%</u>	<u>NA</u>
ICI + targeted therapy	75% ^d	81% ^d							
Chemotherapy + ICI	81%^a	NA				41%			

NOTE. The following key refers to data source: bold, randomized phase III clinical trials; italic, phase I or II single-arm clinical trials; bold and italic, subgroup analysis of phase III clinical trials; bold and underline, pooled analysis of retrospective series. For EGFR and ALK, data from phase II noncomparative trials and subgroup analysis of phase III clinical trials are also available. For KRAS, data from subgroup analysis of phase II or III clinical trials are also available. Abbreviations: ICI, immune checkpoint inhibitor.

^aIn sensitizing mutations.

^bSpecific KRAS G12C inhibitor.

^cIn first line.

^dIncreased grade ≥ 3 toxicities.

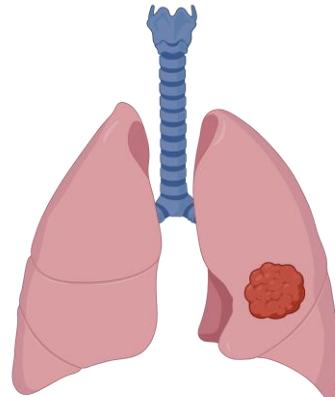
PFS according to primary oncogenic driver from initiation of ICI²

	EVT/N	Median PFS [95% CI] (months)	6-month PFS [95% CI]	12-month PFS [95% CI]
KRAS	208/271	3.2 [2.7; 4.5]	37.9 [32.1; 49.8]	25.6 [20.2; 31.3]
EGFR	117/125	2.1 [1.8; 2.7]	18.4 [12.1; 25.6]	6.4 [2.7; 12.1]
BRAF	34/43	3.1 [1.8; 4.6]	32.1 [18.3; 46.6]	18.0 [7.2; 32.7]
HER2	23/29	2.5 [1.8; 3.5]	22.7 [8.9; 40.2]	13.6 [3.6; 30.1]
MET	26/36	3.4 [1.7; 6.2]	36.5 [20.7; 52.4]	23.4 [10.6; 39.0]
ALK	21/23	2.5 [1.5; 3.7]	11.8 [2.2; 30.2]	5.9 [0.4; 23.0]
ROS1	—	—	—	—
RET	15/16	2.1 [1.3; 4.7]	14.1 [2.3; 35.9]	7.0 [0.4; 27.1]

EVT, event; N, number.

Tecido Não Disponível - Superando as Limitações

Fluxo para paciente com CPNPC avançado ou metastático não tratado



CPNPC avançado ou metastático

76%

Material¹

Tecido

Biomarcador^{2,3,4}

EGFR, ALK e PD-L1

Resultado

Mutação em EGFR

Terapias Aprovadas⁵

Erlotinibe
Afatinibe
Gefitinibe
Osimertinibe

Mutação em ALK

Crizotinibe
Alectinibe
Brigatinibe
Lorlatinibe

Ausência de alteração nos genes avaliados com PD-L1 > ou igual a 1% ou teste inconclusivo

24%

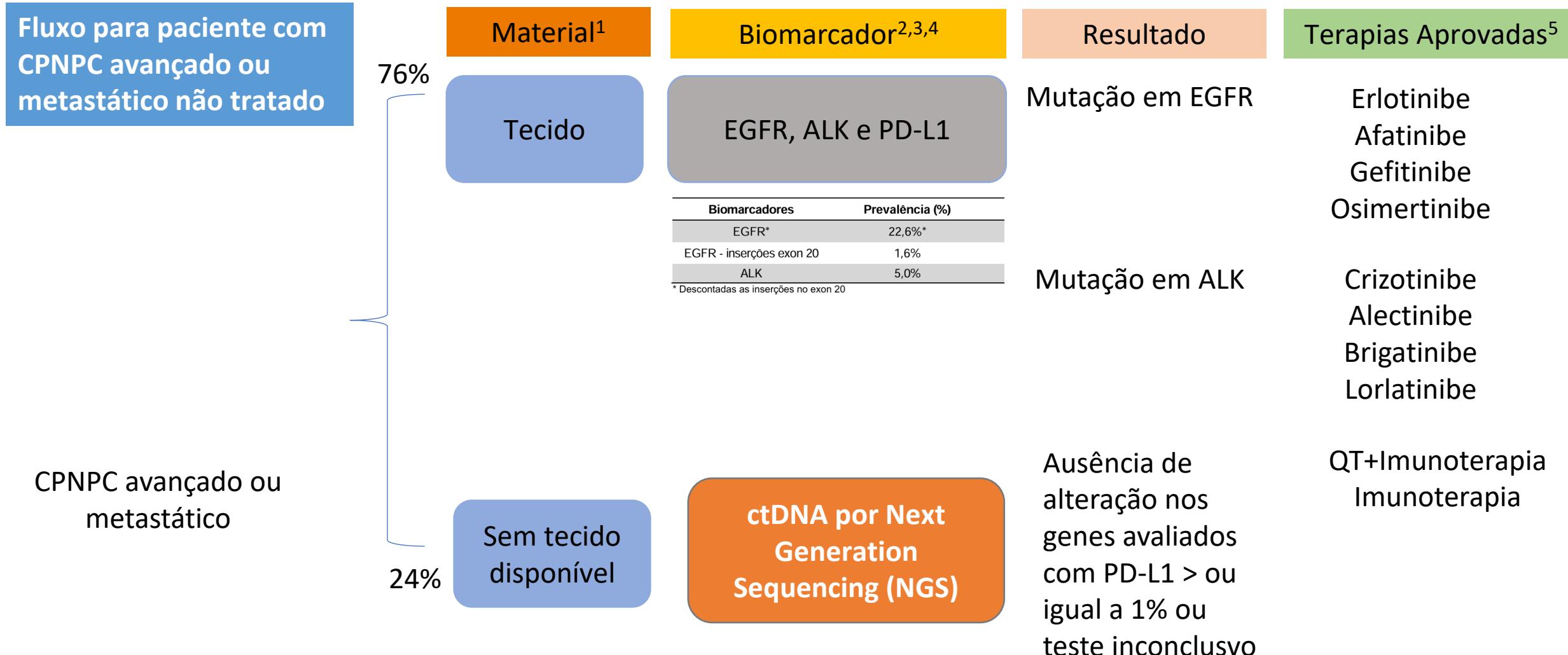
Sem tecido disponível

EGFR utilizando ctDNA por PCR

illumina®

1. Hanemann IS. et al. Cancer. 2015; Feb:631-639. 2. Lindeman NI. et al. J Mol Diag. 218a. 3. Montella T. et. Al. JCO Glob Oncol; 2023. 4. Noh K. et al. J Pathol. 2017;243:307-18. 5. Hendriks LE. et al. Ann Oncol.2023; 34:339-57.

Tecido Não Disponível - Superando as Limitações



illumina®

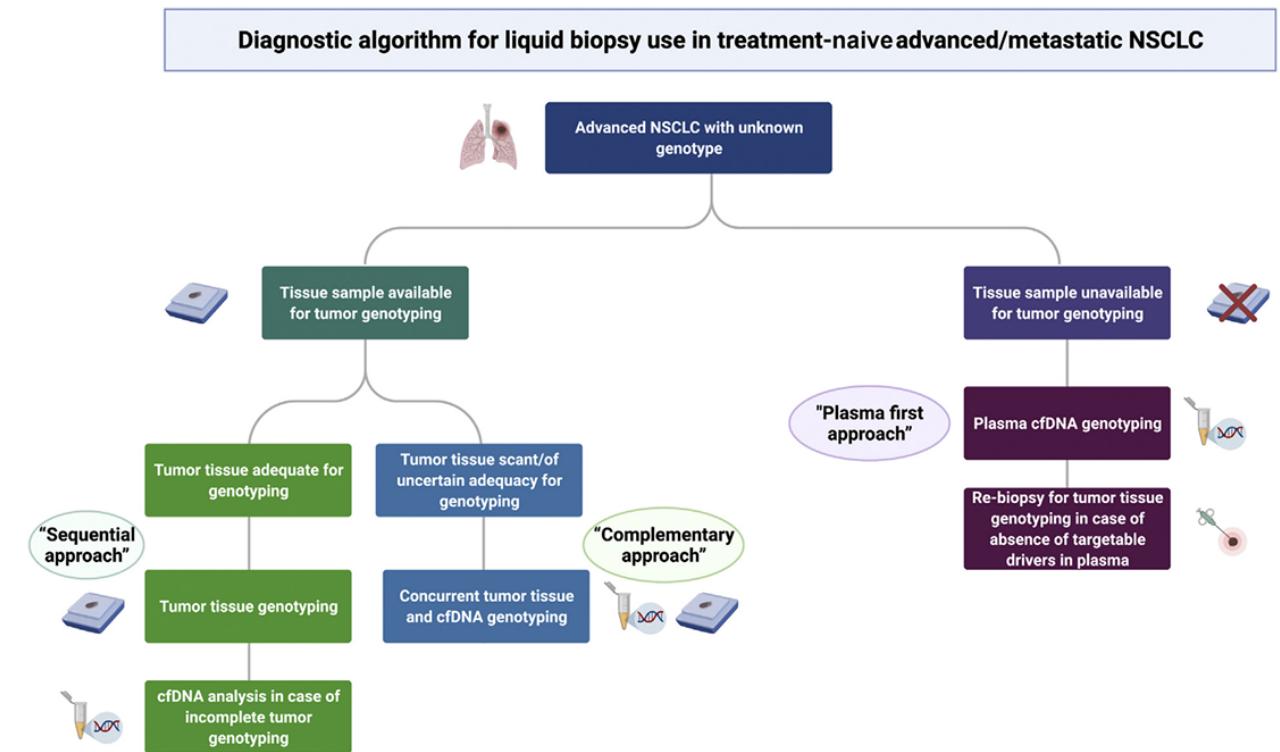
Diretrizes da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)



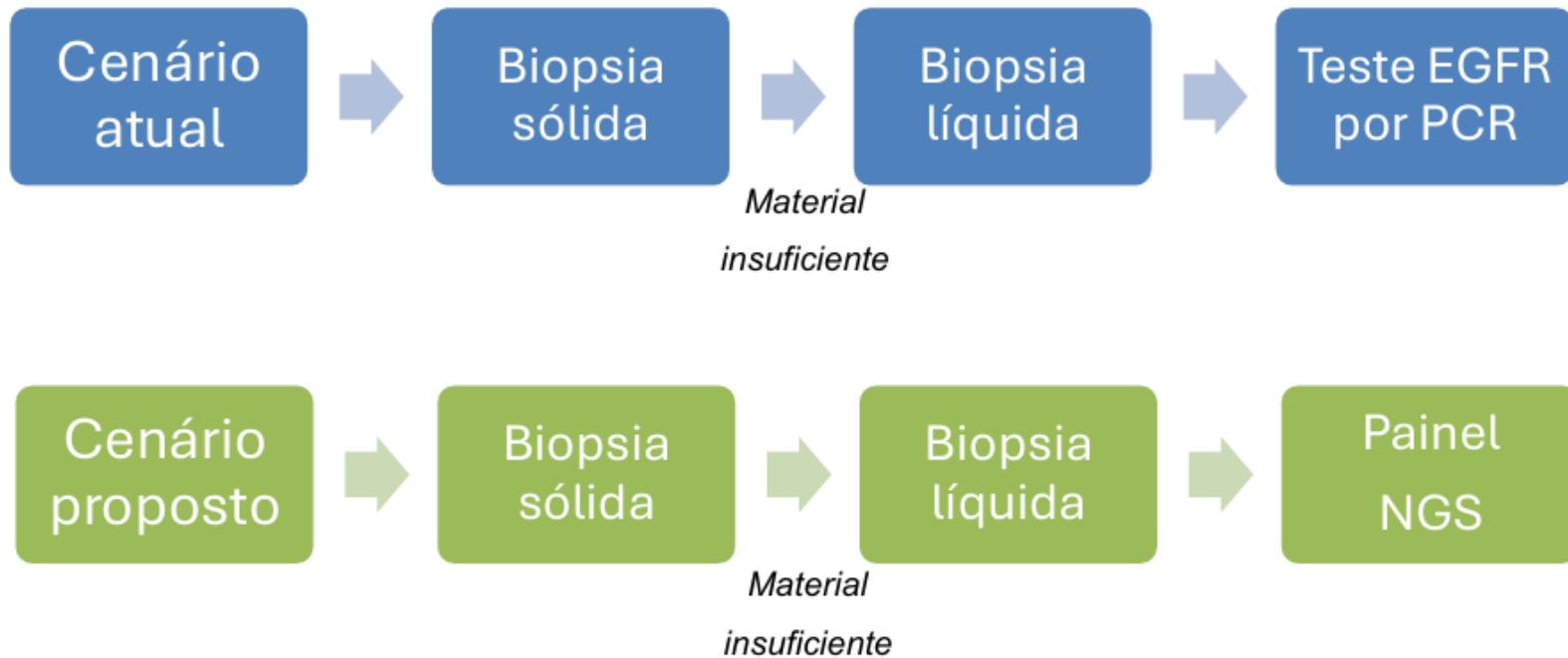
Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer



Christian Rolfo, MD, PhD, MBA, Dr.hc.,^a Philip Mack, PhD,^a Giorgio V. Scagliotti, MD, PhD,^b Charu Aggarwal, MD, MPH,^c Maria E. Arcila, MD,^d Fabrice Barlesi, MD, PhD,^{e,f} Trevor Bivona, MD, PhD,^{g,h,i} Maximilian Diehn, MD, PhD,^{j,k} Caroline Dive, PhD,^{l,m} Rafal Dziadziszko, MD, PhD,ⁿ Natasha Leighl, BSc, MMSc, MD,^o Umberto Malapelle, PhD,^p Tony Mok, MD,^q Nir Peled, MD, PhD,^r Luis E. Raez, MD,^s Lecia Sequist, MD, MPH,^{t,u,v} Lynette Sholl, MD,^w Charles Swanton, BSc, PhD, FRCR,^{x,y} Chris Abbosh, MD, PhD,^y Daniel Tan, MBBS, PhD,^{z,aa} Heather Wakelee, MD,^{bb} Ignacio Wistuba, MD,^{cc} Rebecca Bunn, MSc,^{dd} Janet Freeman-Daily, MS, ENG,^{ee} Murry Wynes, PhD,^{cc} Chandra Belani, MD,^{ff} Tetsuya Mitsudomi, MD, PhD,^{gg} David Gandara, MD^{hh,*}

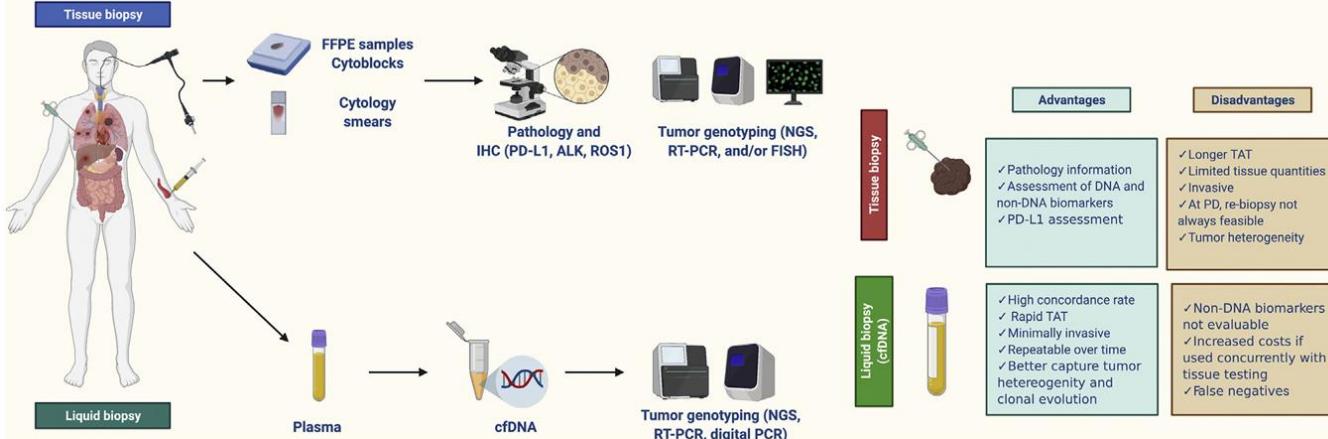


Proposta de Painel NGS de ctDNA em CPNPC Avançado e Metastático



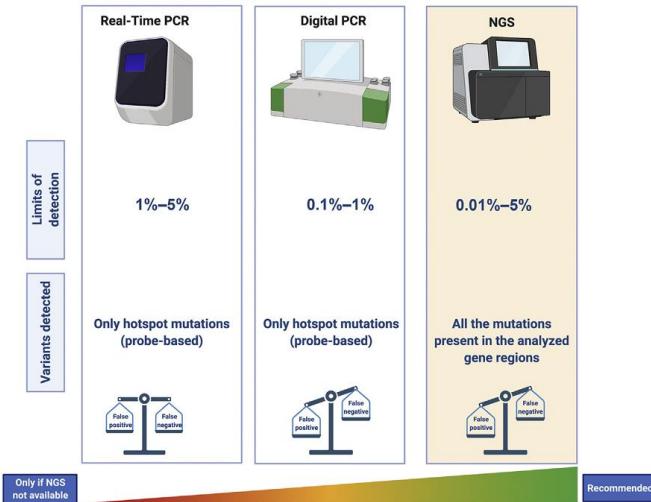
DNA Tumoral Circulante (ctDNA) em CPNPC

Fluxo de tecido e ctDNA

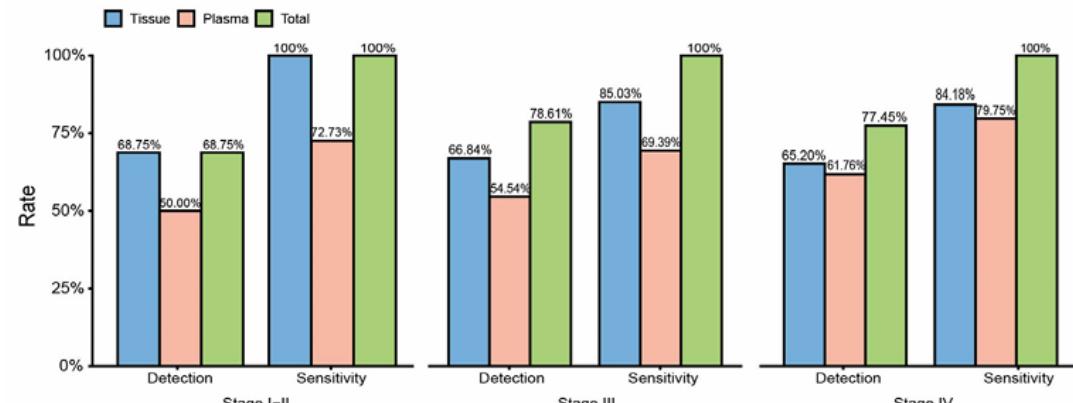


FFPE=formalin fixed paraffin embedded; cfDNA=cell free DNA; RT-PCR=real time polymerase chain reaction; NGS=next generation sequencing
ctDNA=circulating tumor DNA

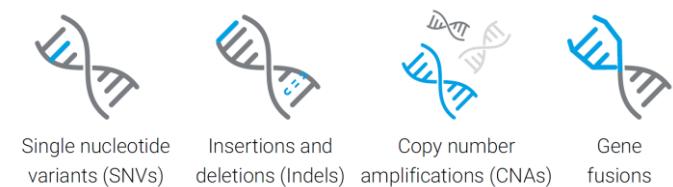
Plataformas de detecção



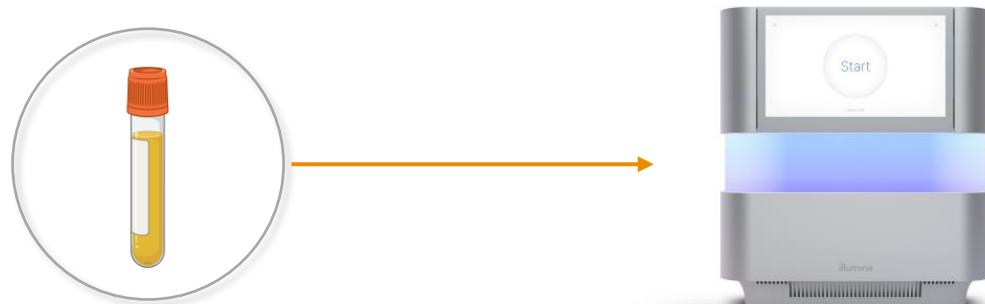
Comparação entre tecido e ctDNA



O ctDNA plasmático mostra uma alta concordância com o NGS tecidual, principalmente para o Estágio IV



Acurácia de ctDNA em CPNPC Utilizando NGS



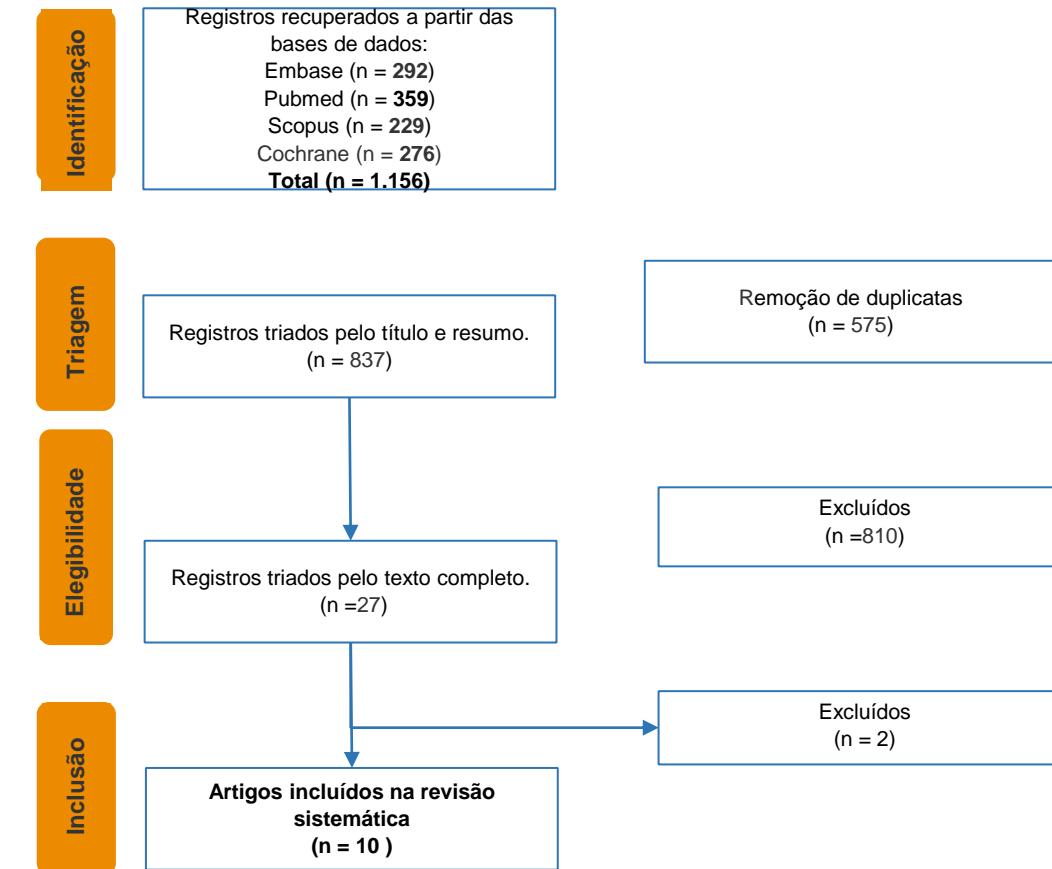
Tecnologia	Mutações analisadas	Sensibilidade	Especificidade	Referência
Painel de NGS ctDNA	EGFR	79%	100%	Tran LS, 2019 ¹
Painel de NGS ctDNA	ALK	75%	100%	Paweletz CP, 2016 ²
Painel de NGS ctDNA	EGFR e ALK	79%	100%	Xie J, 2023 ³
PCR ctDNA	Inserções exon 20	46,6%	100%	Ou S-HI, 2023 ⁴

illumina®

1. Tran LS. Et al. Plos One 2019;14. 2. Paweletz CP. et al. Clin Cancer Res 2016; 22:915-22. 3. Xie J et al. BMC Cancer 2023;23:294. 4.Ou S-HI. et al. . J Thorac Oncol 2023;18:744-54.

Revisão sistemática da literatura

P - População	Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de não pequenas (CPNPC) células avançado ou metastático
I - Intervenção	Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes EGFR e ALK aplicado a amostra plasmática de ctDNA
C - Comparação	Detecção de variantes oncogênicas em EGFR e ALK pelos métodos qPCR, ddPCR, FISH e amostra plasmática de ctDNA
O - Desfecho	Acurácia: (primário) <ul style="list-style-type: none"> Concordância Sensibilidade Especificidade Benefícios clínico: (secundários) <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão Sobrevida global (benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica)
S – Delineamento do Estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise de acurácia diagnóstica e estudos primários de acurácia (ensaio clínico randomizado, transversal, coorte e caso control)



Proposta de incorporação à DUT

- Atualmente, a DUT 64 (RN nº 465/2021), contempla inibidores de tirosina quinase, voltados para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com mutações como ALK, EGFR e exons 19 e 21.
- A presente proposta consiste em incluir o painel NGS direcionado para EGFR e ALK, em células do plasma (ctDNA), para ser utilizado no lugar do teste PCR de EGFR, e FISH para ALK em biópsia líquida.
- Será possível identificar simultaneamente mutações de interesse que possuem terapias-alvo aprovadas para uso na SS

Biomarcador	Terapia-alvo	Incorporadas no Rol da ANS
EGFR	Erlotinibe	Sim
	Afatinibe	Sim
	Gefitinibe	Sim
	Osimertinibe	Sim
	Dacomitinibe	Não
ALK	Crizotinibe	Sim
	Ceritinibe	Não
	Alectinibe	Sim
	Brigatinibe	Não
ALK – inserção exon 20	Lorlatinibe	Não
	Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede	Sim

Medicamento	Linha de tratamento aprovada	Incorporadas no Rol da ANS
Nivolumabe	Segunda linha de tratamento	Sim
Pembrolizumabe	Primeira e segunda linha de tratamento	Sim
Atezolizumabe	Segunda linha de tratamento	Sim

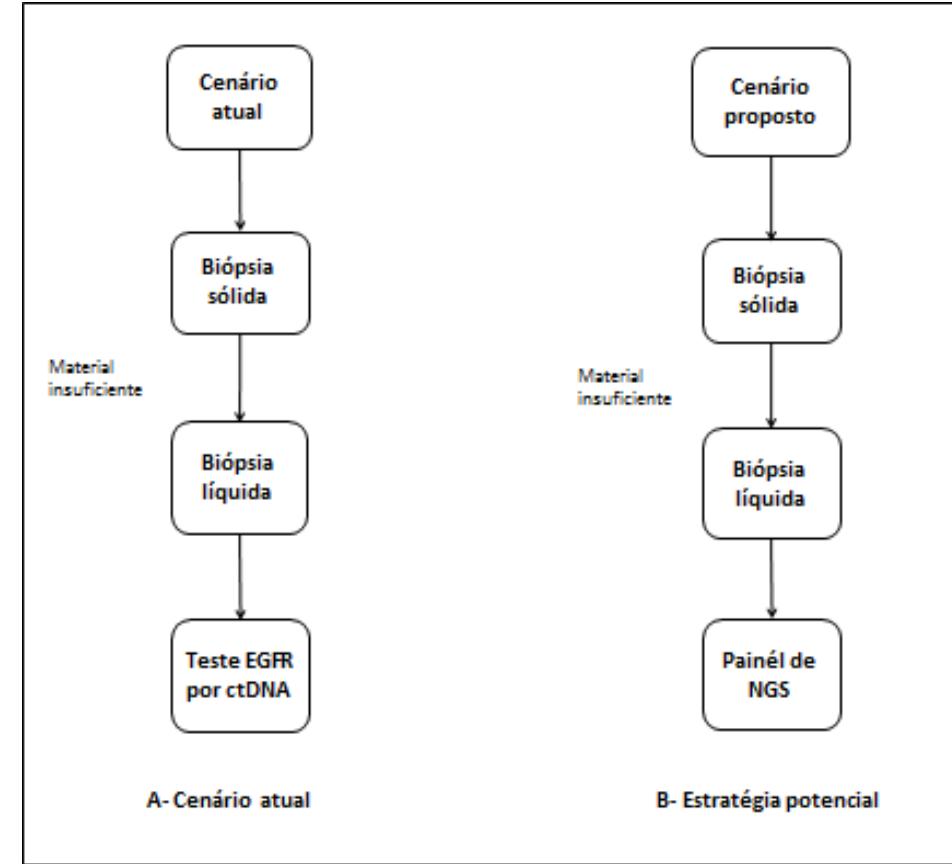
Descrição da linha de cuidado

Comparação dos cenários com teste de diagnóstico molecular por ctDNA usando o painel-alvo NGS

Considerando o atual cenário de diagnóstico em CPNPC e o valor referente à introdução do painel de NGS em biópsia líquida, sugere que o teste seja realizado em pacientes que atendam os seguintes critérios:

- Pacientes não tratados previamente
- Pacientes com CPNPC metastático e não escamoso
- Pacientes com material tecidual insuficiente para a realização dos testes de avaliação das mutações oncogênicas.

Com relação à tecnologia, é fundamental que o painel de NGS ctDNA consiga detectar às mutações com utilidade clínica, ou seja, mutações oncogênicas que tenham terapias aprovadas e com indicação de bula.

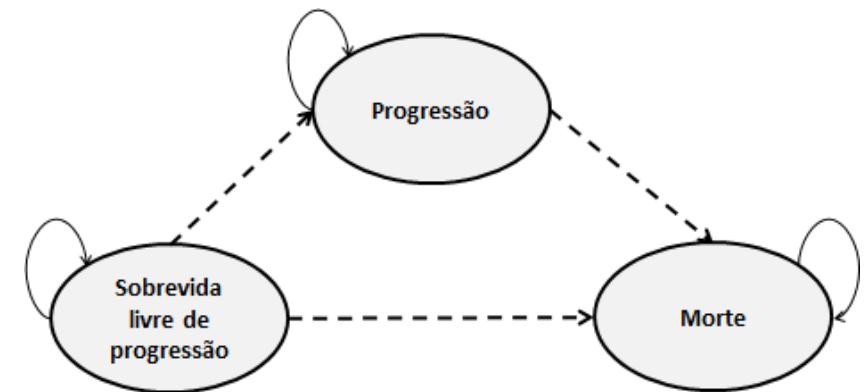


Avaliação econômica em saúde

Analise custo-utilidade

Tipo de avaliação econômica e modelo	Custo-utilidade
População-alvo	Pacientes com CPCNP metastático e não escamoso, não tratados previamente, e que não possuem material tecidual suficiente ou inviável realizar a biópsia de tecido tumoral
Intervenção	Painel NGS
Comparador do modelo	PCR ctDNA EGFR, FISH ctDNA ALK, PCR ctDNA Inserções exon 20
Horizonte temporal	3 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% ao ano para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	Custos médicos diretos Anos de vida (AV) ganhos Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Análises de sensibilidade	Univariada (DSA) e probabilística (PSA).

Modelo de Markov com seus estados de transição



Avaliação econômica em saúde

Resultado RCUI

	Comparador (diagnóstico padrão)	Painel direcionado de NGS	Incremental
Custos	1.332.465	1.321.864	-10.601
AVGs	2,16	2,18	0,02
AVAQs	1,69	1,70	0,01
ICER - R\$/AVG			-667.541,12
ICER - R\$/AVAQ			-808.803,70
Custos descontado	1.258.415	1.248.301	-10.115
AVGs descontados	2,02	2,04	0,014
AVAQs descontados	1,58	1,59	0,012
ICER - R\$/AVG			-700.045,79
ICER - R\$/AVAQ			-847.642,70

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; Anos de vida ajustados pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de 3 anos.

Dessa forma, o uso do painel de NGS em ctDNA se apresenta como uma **alternativa dominante** (mais efetivo e com menos custo) em relação ao teste de EGFR em ctDNA na população-alvo

Avaliação de impacto orçamentário

Dados epidemiológicos mostra que biopsia líquida ctDNA pode atender 645 pacientes por ano

		Fonte
Incidência CP (a cada 100 mil)	15.06	INCA, 2023
% CPNPC	83.0%	Rodriguez-Canales, 2016
% metastáticos	52.9%	Araujo, 2014
% não escamoso	79.6%	Baldotto, 2018
% falta de material tecidual	24.0%	Thompson, 2016
População saúde suplementar	51,072,096	ANS, 2024
EGFR - inserção exon 20	1.6%	Montella, 2023
EGFR - outras	22.6%	Montella, 2023
ALK	5.0%	Noh, 2017

Market Share	No cenário projetado, em que o teste por NGS em biópsia líquida estaria incluído no Rol da ANS, assume-se que 100% dos pacientes realizem tal procedimento.
Horizonte temporal	5 anos
Perspectiva de custos	Saúde Suplementar
Taxa de descontos	5% ao ano para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	Custos médicos diretos Anos de vida (AV) ganhos Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Análises de sensibilidade	Univariada (DSA) e probabilística (PSA).

Avaliação de impacto orçamentário

Duração de tratamento

		Fonte
Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede	12.9	Premissa
Afatinibe	11.0	Sequist, 2023
Osimertinibe	16.2	Soria, 2018
Erlotinibe ou gefitinibe	11.5	Soria, 2018
Alectinibe	17.9	Peters, 2017
Crizotinibe	10.7	Peters, 2017
Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede	9.8	Gadgeel, 2020

Custo mensal do tratamento medicamentoso

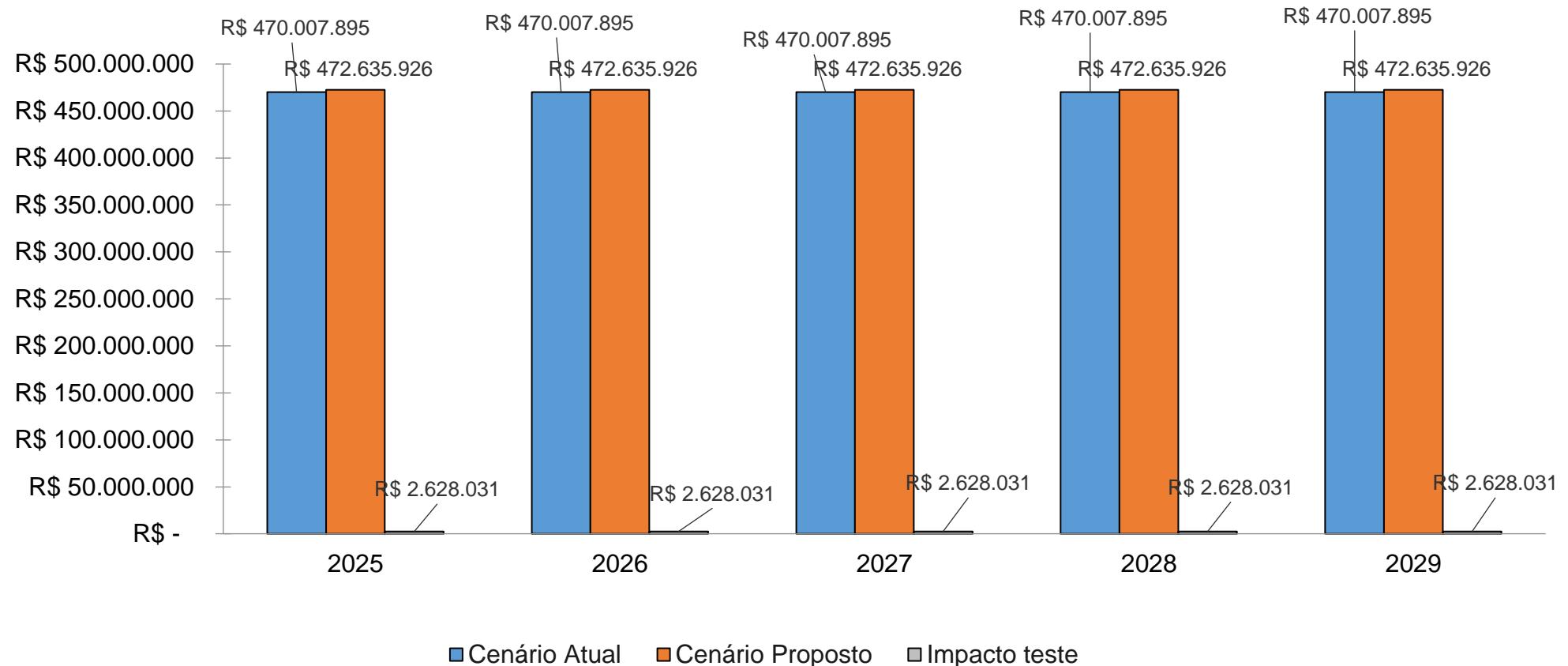
	Custo mensal R\$	Fonte
Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede mes 1	160,833.30	CMED/bula
Amivantamabe + carboplatina/pemetrexede demais meses	88,317.87	CMED/bula
Afatinibe	6,898.73	CMED/bula
Osimertinibe	41,950.63	CMED/bula
Erlotinibe ou gefitinibe	5,972.68	CMED/bula
Alectinibe	38,095.63	CMED/bula
Crizotinibe	42,438.57	CMED/bula
Pembrolizumabe + carboplatina/pemetrexede	74,988.10	CMED/bula

Os custos mensais de tratamento medicamentoso, calculados a partir do preço CMED PF 18% e do regime posológico da bula de cada medicamento

Os custos assumidos são os mesmos utilizados na análise de custo-utilidade, ou seja, o custo do teste genético e das terapias antineoplásicas utilizadas para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas metastático e não-escamoso.

Avaliação de impacto orçamentário

Custos de aquisição: incorporar teste gera R\$13M em 5 anos

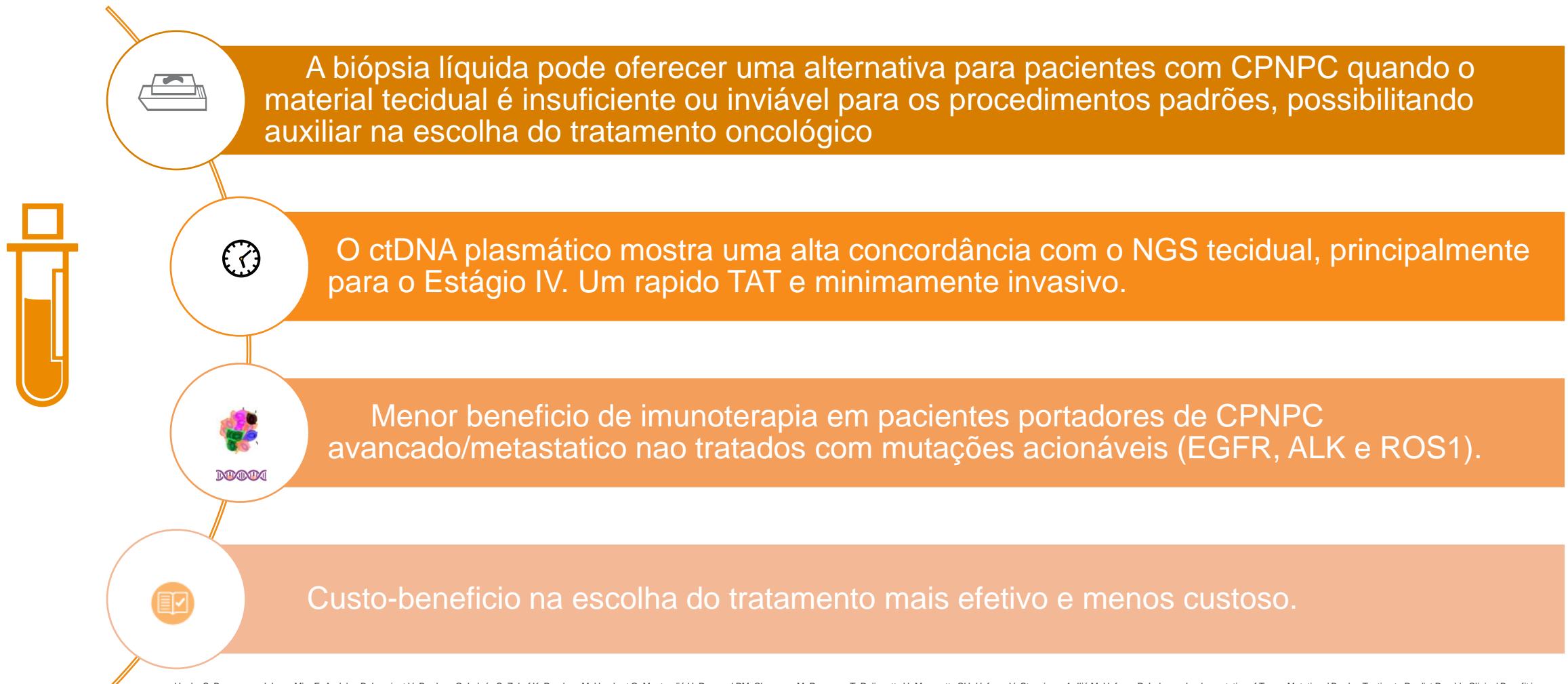


Capacidade instalada

- A técnica de biópsia líquida para oncologia no Brasil já está disponível na rede privada (em hospitais e laboratórios da rede privada), de acordo com informações buscadas nos sites dos principais laboratórios do país.
- A tecnologia de sequenciador de DNA/RNA também está disponível nos principais laboratórios e centros de referência de oncologia do país.
- Como não há dados amplamente disponíveis para o levantamento do número de estabelecimentos de saúde, a título de exemplo, citam-se a seguir alguns dos principais grupos/redes de laboratórios que possuem o sequenciador da Illumina: Grupo Fleury, Laboratórios Ollin, Laboratórios Mendelics, Grupo Einstein, Grupo Sírio Libanês, Laboratório Instituto para Pesquisa do Câncer (IPEC Guarapuava), Grupo DASA, Grupo Hermes Pardini, Grupo Sabin, entre outros.



Considerações finais



Heeke S, Benzaquen J, Long-Mira E, Audelan B, Lepinet V, Bordone O, Lalvée S, Zahaf K, Poudenx M, Humbert O, Montaudié H, Dugourd PM, Chassang M, Passeron T, Delingette H, Marquette CH, Hofman V, Stenzinger A, Ilie M, Hofman P. In-house Implementation of Tumor Mutational Burden Testing to Predict Durable Clinical Benefit in Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma Patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 29;11(9):1271. doi: 10.3390/cancers11091271. PMID: 31470674; PMCID: PMC6769455. 4. Rapisuwon S, Vietsch EE, Wellstein A. Circulating biomarkers to monitor cancer progression and treatment. *Comput Struct Biotechnol J*. 2016 Jun 1:14:211-22. doi: 10.1016/j.csb.2016.05.004. PMID: 27358717; PMCID: PMC4913179. 5. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, Kasi PM, Nakamura Y, Mody K, Catenacci DVT, Fakih M, Barbacioru C, Zhao J, Sikora M, Fairclough SR, Lee H, Kim KM, Kim ST, Kim J, Gavino D, Benavides M, Peled N, Nguyen T, Cusnir M, Eskander RN, Azzi G, Yoshino T, Banks KC, Raymond VM, Lanman RB, Chudova DL, Talasaz A, Kopetz S, Lee J, Odegaard JI. Validation of Microsatellite Instability Detection Using a Comprehensive Plasma-Based Genotyping Panel. *Clin Cancer Res*. 2019 Dec 1;25(23):7035-7045. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1324. Pubmed 2019 Aug 4. PMID: 31383735. 6. Rizvi NA, Cho BC, Reimnuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, van den Heuvel MM, Cobo M, Vicente D, Smolin A, Moiseyenko V, Antonia SJ, Le Moulec S, Robinet G, Natale R, Schneider J, Shepherd FA, Geater SL, Garon EB, Kim ES, Goldberg SB, Nakagawa K, Raja R, Higgs BW, Boothman AM, Zhao L, Scheuring U, Stockman PK, Chand VK, Peters S; MYSTIC Investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):661-674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237. PMID: 32271377; PMCID: PMC7146551. 7. Rofo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, Bivona T, Diehn M, Dive C, Dzidziaszko R, Leighl N, Malapelle U, Mok T, Peled N, Raez LE, Sequist L, Sholl L, Swanton C, Abbosh C, Tan D, Wakelee H, Wistuba I, Bunn R, Freeman-Daily J, Wynes M, Belani C, Mitsudomi T, Gandara D. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1647-1662. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.017. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246791.

Obrigado!

APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

NOVA TECNOLOGIA
PAINEL_NGS_ctDNA

Elaborada por Eduardo Blay
Diretor-Sócio

Para: ABRAMGE

18/02/2025

Versão 1.1



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

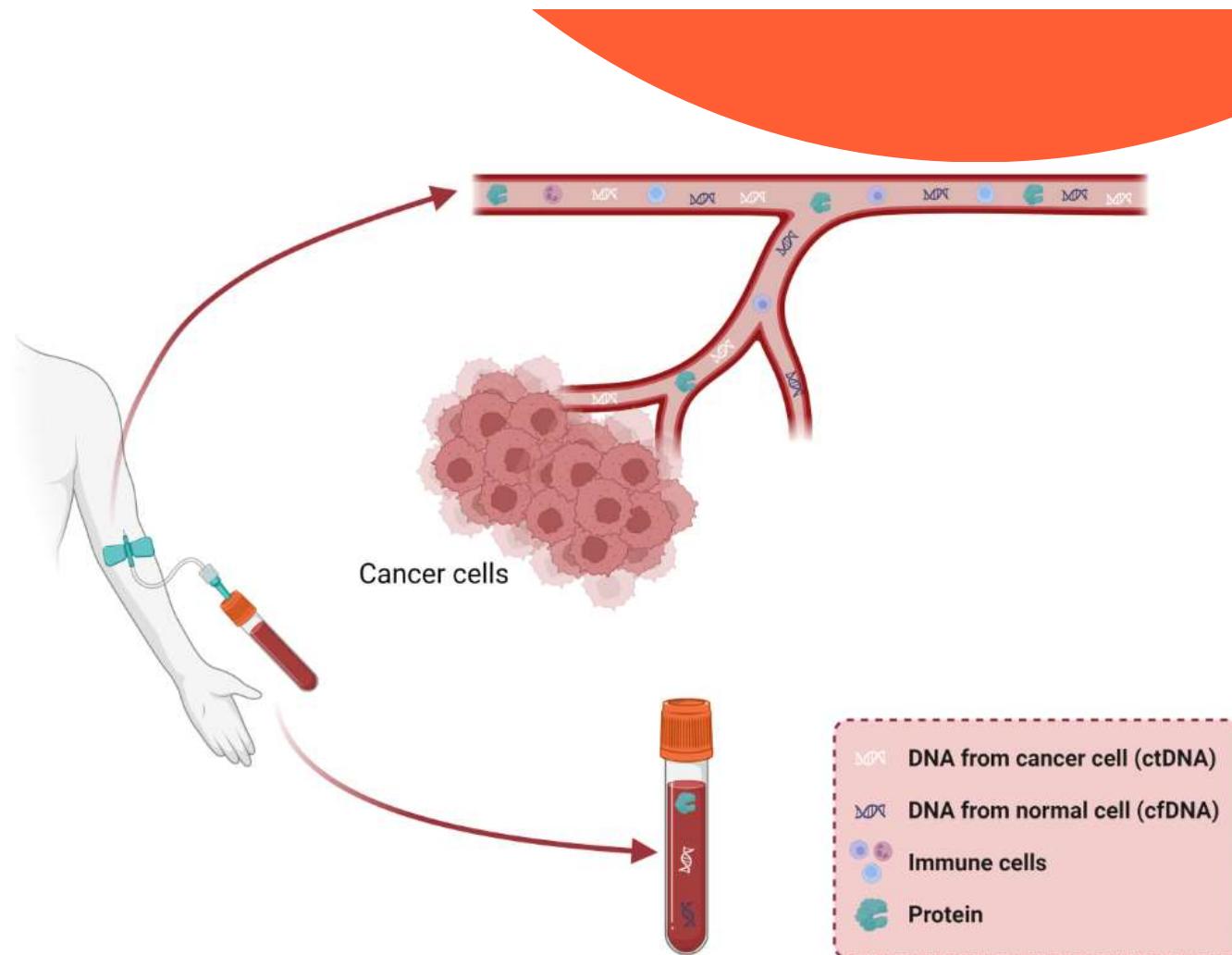
Proponente: ILLUMINA BRASIL
PRODUTOS DE BIOTECNOLOGIA LTDA



ctDNA in the blood

Cancer cells shed fragments of DNA to the blood stream, when the tumor grows, divide, and cells die. These DNA fragments (circulating tumor DNA, ctDNA) are possible to detect in a blood sample.

As ctDNA disappears relatively fast from the circulation, it is a promising indicator for the tumor burden. The presence of ctDNA in the blood is an indicator of the presence of cancer somewhere in the body. This method has proven to detect cancer earlier than the traditional methods and monitor the tumor-burden after



Lung Mapping - Consórcio (Roche, Pfizer, AstraZeneca)

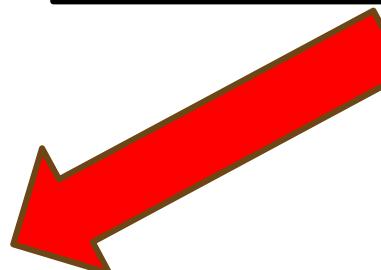
O Lung Mapping é o Programa de Suporte ao Paciente da OC Medicina de Precisão em colaboração com as farmacêuticas Roche, Pfizer e AstraZeneca para pacientes com câncer de pulmão.

Os pacientes elegíveis ao programa **Lung Mapping** terão acesso aos respectivos testes:

- Fast Track (PDL1 + ALK por IHQ, EGFR por PCR, ROS1 por FISH);
- GS Infinity (mais de 700 genes, DNA + RNAseq);
- GS Focus Liquid (EGFR, KRAS, BRAF, HER2, MET exon 14 e outros, DNAseq));

Critérios de elegibilidade do programa Lung Mapping:

- Adenocarcinoma de pulmão ou câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso avançado/metastático
- Biópsia líquida de resgate em casos de falha ou material tecidual insuficiente para GS Infinity



Exames a Custo Zero!

Para mais informações:

WhatsApp: [\(11\) 2847-5900](https://wa.me/551128475900)

E-mail: psp@ocpmedicine.com

DUT PROPOSTA

Cobertura para painel molecular de assinatura gênica em câncer de pulmão em estádio avançado.

A pesquisa de biomarcador molecular é considerado clinicamente necessário quando TODOS os seguintes critérios são atendidos:

- 1) O indivíduo é um candidato a uma terapia direcionada associada a um biomarcador tumoral específico(s);
- 2) Os resultados dos testes afetarão diretamente a tomada das decisões clínicas;
- 3) Nenhum outro biomarcador tumoral foi realizado nesta amostra de tumor para a mesma indicação;

DUT PROPOSTA

4) QUALQUER um dos seguintes:

- a) A identificação do biomarcadores específicos ou avaliação de múltiplos genes, usando CGP, foi validada pelas **diretrizes internacionais (NCCN e ESMO)** e nacionais, como por exemplo: (GBOT e SBOC), como uma recomendação de categorias 1, 2A ou 2B para elegibilidade de terapias relacionadas;
- b) identificação do biomarcador específico ou o uso de um CGP foi demonstrado na literatura publicada revisada por pares para melhorar o diagnóstico, o manejo ou os resultados clínicos para a condição do indivíduo que está sendo abordada;

DUT PROPOSTA

- c) a confirmação do biomarcador é exigida por um teste aprovado pela **Federal Drug Administration (FDA) dos EUA** e ANVISA do Brasil, antes de iniciar a terapia;
- d) Teste de painel de perfil molecular amplo para UM dos seguintes:
 - i. Tumores avançados e metastáticos (pulmão)
 - ii. Painel expandido, microsatellite (MSI) e carga tumoral (TMB):
 - iii. Análise de DNA e RNA ou ctDNA genômico com painel NGS incluindo: EGFR, ALK (ex. Pulmão). Pode incluir outros biomarcadores BRAF, MET, KRAS, RET, ERBB2, ROS1, NUTM1

CONCEITOS

- O DNA tumoral circulante (ctDNA) é um fragmento de DNA originário de um tumor e que está circulando no sangue periférico
- Como o ctDNA pode demonstrar o genoma do tumor, sua análise por meio da "biópsia líquida" tem sido realizada nos últimos anos
- A quantidade de DNA tumoral circulando influencia no resultado da biópsia
- **Existem diversas técnicas para se realizar uma “biópsia líquida”**

CONCEITOS

□ Exemplos de técnicas

- Safe-Sequencing (Safe-Seq)
- Sequenciamento duplex
- PCR digital
- Beads, emulsificação, amplificação e magnetismo (BEAMing)
- Perfil personalizado de câncer por sequenciamento profundo (CAPP-Seq)
- Sequenciamento profundo de AMplicon marcado (TAM-Seq)

CONCEITOS

- A técnica utilizada pelo Proponente dentro de suas Sequenciadoras e Kits, é apresentada comercialmente no seguinte modelo:

“KIT de controle de DNA para a plataforma de sequenciamento Illumina, compatível com leituras única e pareada de até 150 pares de bases para utilização na **plataforma de sequenciamento Illumina.**”



CONCEITOS

- Exemplo de proposta em Pregão Público

Registro de Preços | Consultas

Registro de Preços Consultas									Pesquisar	
Descrição	UF	Preço Unitário	Marca	Qtd. Disponível	Fornecedor	Licitação	Região	Arquivos Anexados		
KIT de controle de DNA para a plataforma de sequen... (66.40.19.00124893-6)	Un	R\$ 1.577,0000	ILLUMINA	12,00	ILLUMINA BRASIL PRODUTOS DE BIOTECNOLOGIA LTDA	19.075-PE019/2024	Região SESAB - Capital			

CONCEITOS

- Uma vez que a técnica oferecida pelo Proponente é uma, entre várias já existentes e outras tantas em fase de registro; no caso de futuramente a ANS definir pela incorporação ao Rol desta tecnologia de “biópsia líquida” do ctDNA, deverá ser incorporada com a análise ampla das tecnologias de sequenciamento de DNA e RNA existentes, com os trabalhos científicos que demonstrem a sua eficácia e economicidade

CONCEITOS

- ❑ Não se pode tornar como item do Rol ANS um exame, baseado somente em premissas e estudos de uma técnica em especial, de um determinado fornecedor



Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - FormRol

QUAL A INFRAESTRUTURA NECESSÁRIA PARA CORRETA EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO? ESPECIFIQUE A ESTRUTURA FÍSICA, OS EQUIPAMENTOS E INSUMOS NECESSÁRIOS (QUANDO PERTINENTE, INCLUIR INFORMAÇÕES DE REGISTRO NA ANVISA):

A principal infraestrutura necessária para a execução do procedimento é a presença do sequenciador de DNA/RNA. Como mencionado anteriormente, a tecnologia de sequenciador de DNA/RNA também está disponível nos principais laboratórios e centros de referência de oncologia do país. Como não há dados amplamente disponíveis para o levantamento do número

CONCEITOS

DESCRIÇÃO TÉCNICA DETALHADA DO PROCEDIMENTO.

Na presente submissão, propomos a introdução de um teste de painel NGS direcionado para EGFR e ALK, realizado em amostra plasmática DNA circulante tumoral (ctDNA), para ser utilizado no lugar do teste PCR de EGFR em biópsia líquida, uma vez que a partir da técnica proposta será possível identificar simultaneamente duas mutações de interesse, ou seja, que possuem terapias-alvo correspondentes atualmente aprovadas para uso na saúde suplementar. Painéis múltiplos de NGS são plataformas confiáveis e preferíveis para detecção além de mutações comumente avaliadas, como translocações, avaliação de número de cópias, entre outros. Painéis de NGS podem atingir níveis aceitáveis de sensibilidade e níveis ótimos de especificidade, tendo maior acurácia no teste na fase metastática da doença, quando os níveis circulantes de ctDNA aumentam. O ensaio TruSight Oncology 500 (TSO500) da Illumina exemplifica um painel de NGS projetado 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. No entanto, é importante destacar que apesar da plataforma do TSO500 ter o potencial de detectar mais de 500 genes associados a mutações tumorais, há um painel direcionado especificamente à análise das mutações de utilidade clínica, EGFR e ALK, que são as únicas com terapias aprovadas e indicação em bula que estão contempladas no rol de cobertura do sistema de saúde suplementar. Dessa forma, o procedimento proposto se refere ao painel NGS em DNA circulante tumoral direcionado para análise das mutações EGFR e ALK.

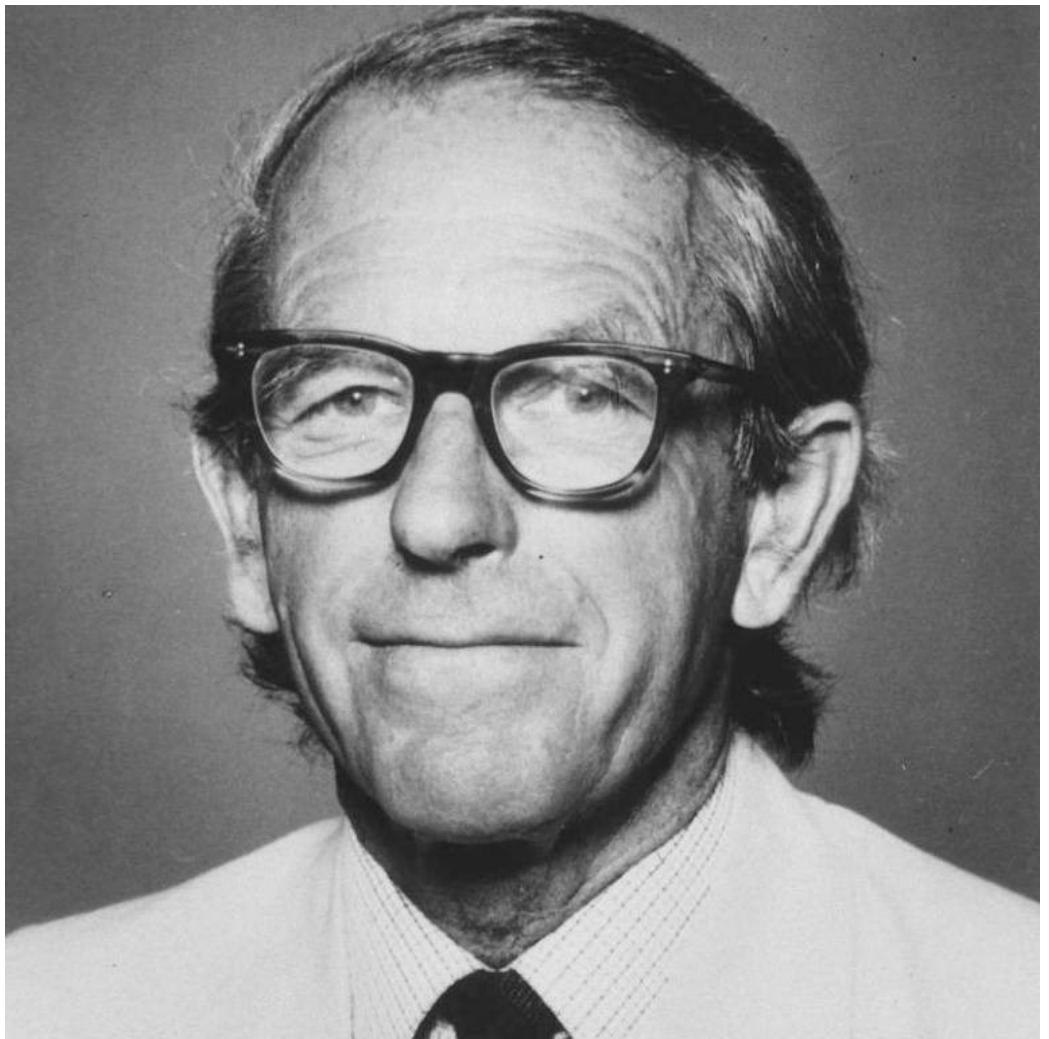
MÉTODOS DE SEQUENCIAMENTO

CLÁSSICOS – PRIMEIRA GERAÇÃO

- Método de Maxam e Gilbert – 1977
- Método didesoxi (Sanger - método de terminação de cadeia)
- Método de Sanger automatizado
- Sequenciamento por Síntese
- Direct-Blotting-Electrophoresis System GATC 1500

ABORDAGENS MODERNAS - SEGUNDA GERAÇÃO

- Pirosequenciamento
- Hibridização
- Ion Torrent



O bioquímico inglês Frederick Sanger conquistou dois Prêmios Nobel de Química:

- A partir da década de 1940, ele passou a estudar a insulina. **Em 1958 ganhou o Nobel** por seu trabalho sobre **a estrutura das proteínas**
- **Em 1980, ele ganhou seu segundo Nobel**, junto com Paul Berg e Walter Gilbert, pelo desenvolvimento de **uma técnica de sequenciamento do DNA que é usada até hoje, com dideoxinucleotídeos**
- Sanger morreu em 2013, aos 95 anos

MÉTODOS DE SEQUENCIAMENTO

SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS) TERCEIRA GERAÇÃO - Sequenciamento massivo em paralelo

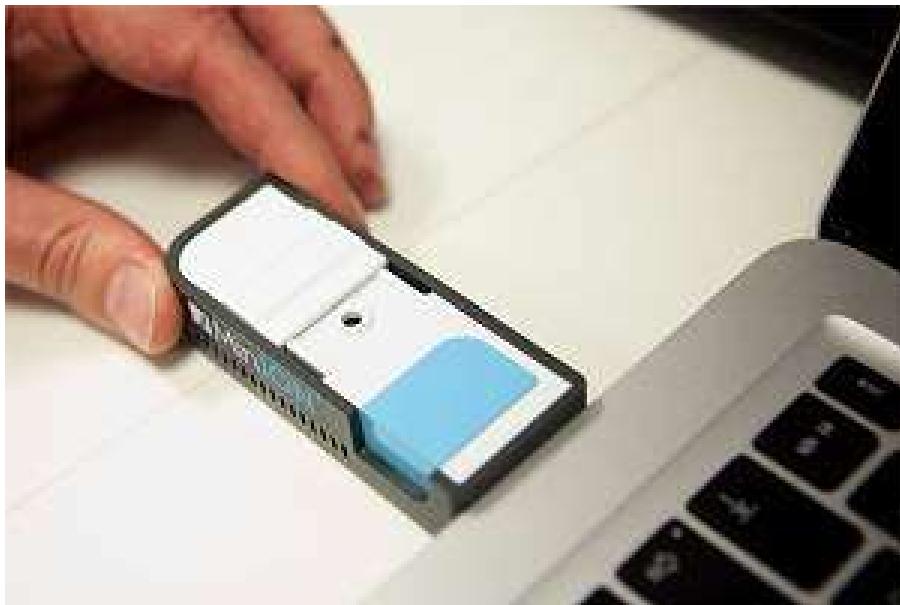
- PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
- Enriquecimento por Amplicons
- Hibridização e captura (PCR-free)
- Oxford Nanopore de sequenciamento Multiplex de long reads
 - cadeias longas e ultra longas
- PacBio (SMRT - Single Molecule, Real-Time Sequencing)

MÉTODOS DE SEQUENCIAMENTO

SEQUENCIAMENTO DE QUARTA GERAÇÃO: *In Situ Sequencing*

- Análise de expressão gênica
- Caracterização de complexos proteicos com barcode (etiqueta molecular) e placa de sequenciamento (flow cell)
- Single Cell In Situ Transcriptomics

SEQUENCIADORES GENÉTICOS



Os médicos poderão carregar seus próprios sequenciadores de DNA no bolso - além de portáteis, eles precisam apenas de uma porta USB para funcionar

Imagen: Oxford Nanopore Technologies

SEQUENCIADORES GENÉTICOS



PacBio Sequel System



SeqStudio daThermo Fisher Scientific



APPLIED BIOSYSTEMS 3500



MinION da Oxford Nanopore



Fiocruz e hospital de SP compram máquina que mapeia DNA em horas

Aparelho chegará ao Brasil em setembro e será usado em pesquisas. Sequenciamento de genoma deve se popularizar logo, dizem cientistas.

Luna D'Alama

Do G1, em São Paulo

A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o hospital paulista A.C. Camargo, especializado no tratamento de câncer, compraram um novo aparelho para sequenciar o genoma humano em poucas horas. Os equipamentos, chamados Ion Proton, vêm junto com um processador e devem chegar ao Brasil em setembro e ser usados em pesquisas. Cada kit custou cerca de R\$ 500 mil.

Evidência Científica

Grant Support

This work was supported in part by the 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, and US National Institutes of Health grant R01CA135257 (P.A. Jänne).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Evidência Científica

- “This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.”
- “Este artigo deve, portanto, ser tratado **como anúncio** de acordo com 18 U.S.C. Seção 1734 para indicar este fato.”

Personalized Medicine and Imaging

Clinical
Cancer
Research

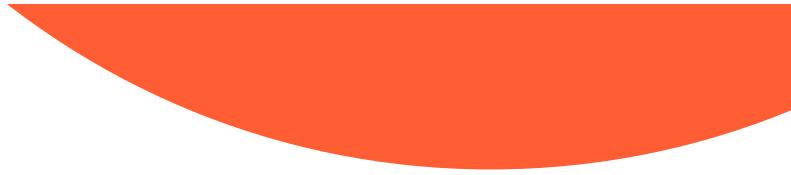
Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients

Cloud P. Paweletz¹, Adrian G. Sacher², Chris K. Raymond³, Ryan S. Alden², Allison O'Connell¹, Stacy L. Mach², Yanan Kuang¹, Leena Gandhi², Paul Kirschmeier¹, Jessie M. English¹, Lee P. Lim³, Pasi A. Jänne^{1,2}, and Geoffrey R. Oxnard²

Abstract

Purpose: Tumor genotyping is a powerful tool for guiding non-small cell lung cancer (NSCLC) care; however, comprehensive tumor genotyping can be logistically cumbersome. To facilitate genotyping, we developed a next-generation sequencing (NGS) assay using a doctor's computer to detect actionable

mutations, including *ALK*, *ROS1*, and *RET* rearrangements, *HER2* insertions, and *MET* amplification, with 100% specificity. Sensitivity was 77% across 62 known driver and resistance mutations from the 48 cases; in 29 cases with common *EGFR* and *KRAS* mutations, sensitivity was similar to standard digital PCR. In two



RESUMO

- A DUT proposta não faz menção a “**quando o material tecidual é insuficiente para detecção das variantes oncogênicas**”
- A DUT **menciona Agências estrangeiras**: FDA, NCCN, ESMO e estudo científico da Proponente
- A tecnologia em que baseou a proposta é uma entre várias outras de “biópsia líquida” para sequenciamento de DNA e RNA

RESUMO

- O único trabalho apresentado como Evidência Científica, de acordo com a legislação americana, deve ser tratado como anúncio (material publicitário)
- Não cabe a incorporação ao Rol da ANS de um exame cuja a submissão se baseou na tecnologia e na publicação de uma determinada empresa

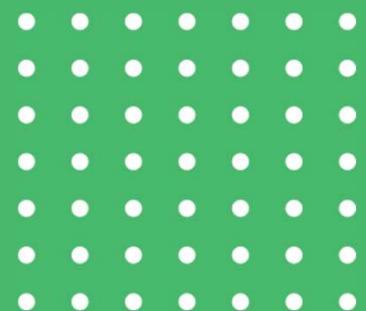


RESUMO

- Atualmente o custo de biópsia líquida para as Operadoras de Saúde é zero pelo Consórcio Lung Mapping
- Ou está incluído no valor das medicações

CONCLUSÃO GERAL

**MANIFESTAMOS A NOSSA NÃO
RECOMENDAÇÃO À
INCORPORAÇÃO AO ROL ANS**



UAT 149

PAINEL NGS PARA DNA CIRCULANTE TUMORAL (CTDNA) PARA MUTAÇÕES EGFR E ALK EM CPNPC METASTÁTICO NÃO ESCAMOSO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

37ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

18/02/2025

- **Protocolo:** 2024.1.000238
- **Proponente:** Illumina Brasil Produtos de Biotecnologia LTDA
- **Nº UAT:** 149
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não escamoso
- **Indicação de uso:** 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.
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Detecção de EGFR: Teste PCR em biópsia líquida e detecção de ALK: biópsia tecidual realizada por imuno-histoquímica ou FISH

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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?

P (população)	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
R – Teste de referência (reference test)	Detecção de EGFR: Teste PCR em biópsia líquida Detecção de ALK: biópsia tecidual realizada por imuno-histoquímica ou FISH
O (desfecho)	Acurácia (primários): -Concordância; -Sensibilidade; -Especificidade; Benefício clínico (primários): -Sobrevida livre de progressão ; -Sobrevida global; -Taxa de resposta global
T (tipos de estudos)	<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 incluem 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 incluem estudos comparativos que apresentem o comparador e desfechos citados acima.

Os pareceristas, em sua análise, 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.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e time point de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Ahn et al., 2023	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 açãoáveis 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. Apóio de um grant da Yonsei University College of Medicine (6-2016-0036).
Cui et al., 2017	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)

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e time point de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Fan et al., 2024	China First Affiliated Hospital of Zhengzhou University	Estudo observacional 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	Itália Paolo Giaccone University Hospital, Palermo	Estudo observacional não-escamoso retrospectivo baseado em uma coorte prospectiva de validação clínica	CPCNP avançado não-escamoso (12 *pacientes) *Subgrupo de uma coorte maior de 73 pacientes	NGS baseado em amplicons em ctDNA usando Oncomine™ Lung cfDNA 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	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	<input type="checkbox"/> Acurácia diagnóstica comparada com ddPCR e genótipo tumoral <input type="checkbox"/> 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

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e time point de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Steendam et al., 2019	Holanda	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
	Erasmus MC Cancer Institute							
Stitz et al., 2021	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 de 16 pacientes)	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
Wang et al., 2016	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)	National Natural Science Foundation of China Science and Technology Support Program of Sichuan Province International Cooperation Program of Sichuan Province

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e time point de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Xi et al., 2023	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	Science and Technology Innovation Plan of Shanxi Provincial Health Commission
Yi et al., 2024	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 Límite 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	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

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Estudo (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Teste índice	Teste de referência	Desfechos e time point de avaliação	Gene investigado	Financiamento
Francaviglia et al., 2019	Itália Multicêntrico	Estudo observacional retrospectivo de validação clínica	100 pacientes com CPCNP avançado	NGS em ctDNA (Oncomine™ Lung cfDNA assay)	Real-time PCR (Easy EGFR Kit e AmoyDx) Digital droplet PCR (RainDance Technologies) DNA tumoral para Coorte 1	• 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).
Paweltz et al., 2016	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	• Sensibilidade e especificidade • Concordância com tecido tumoral • 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

Análise do gene ALK

- **Acurácia:**

- 1) A concordância* entre os métodos (certeza da evidência muito baixa) foi de 75% a 98,82%.
- 2) A sensibilidade** do NGS (baixa certeza de evidência) variou entre os estudos de 71,23% a 89%.
- 3) A especificidade*** (certeza de evidência muito baixa) foi alta, alcançando 100%.

- **Benefício Clínico:**

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

*Concordância: proporção de mutações adequadamente identificadas entre as técnicas;

** Sensibilidade: probabilidade de um teste dar positivo nas pessoas que realmente são doentes;

***Especificidade: probabilidade de um teste dar negativo nas pessoas que realmente são sadias.

Análise do gene EGFR

- **Acurácia:**

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

- **Benefícios clínicos:** não foram encontrados estudos.

Análise de ALK

Concordância	Sensibilidade	Especificidade	Impacto clínico
<ul style="list-style-type: none"> Ahn et al. (2023) destaca uma concordância de 98,82% entre o NGS e os métodos baseados em tecido para fusões de ALK/ROS1. Yi et al. (2024), também apresentam resultados próximos, com uma concordância de 83,3%. Gristina et al. (2024) demonstrou concordância de 75%. 	<ul style="list-style-type: none"> 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. Cui et al. (2017): 54,2% (13/24 amostras ALK-positivas no tecido foram detectadas no cfDNA). 	<p>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%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ahn et al. (2023): que demonstram que o cfDNA analisado por NGS foi capaz de identificar mutações açãoáveis em pacientes com progressão da doença, resultando em mudanças no tratamento em 13 pacientes (3,2% do total de 405 pacientes). Desse total, 5 pacientes apresentaram respostas parciais ao tratamento, enquanto 8 mantiveram a doença estável.

Análise de EGFR

Concordância	Sensibilidade	Especificidade
<p>Os estudos mostram concordância entre NGS e ddPCR, variando de 86% a 100% dependendo da mutação analisada.</p> <ul style="list-style-type: none"> Francaviglia et al. (2019) reportam 100% de concordância geral 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) Stitz et al., 2021: Concordância geral entre NGS e ddPCR: L858R: 100%; Deleções no éxon 19: 83%; p.T790M: 93%. 	<p>A sensibilidade para mutações do EGFR variou entre os métodos e os estudos.</p> <ul style="list-style-type: none"> Guibert et al. (2018) reportam 100% de sensibilidade para mutações driver com NGS, enquanto a ddPCR alcançou 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 ($p = 0,43$; diferença não significativa). Zhang et al. (2023) : 100% 	<p>Apenas um estudo relatou dados de especificidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zhang et al. (2023) relatam uma especificidade de 84,91%.

QUALIDADE METODOLÓGICA

- 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.

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	?	?	●	?
Grottino et al., 2024	●	?	●	?
Gulbert et al., 2018	●	●	●	●
Pawelec 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	?	?	?	?

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	muito 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% Grestin et al., 2024: 75% Sensibilidade: 89% (8/9). EML4-ALK: 6/7 detectados. CD74-ROS1: 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 mutaçõesacionáveis 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	muito 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 exon 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	Guilbert et al., 2018: Sensibilidade para mutação EGFR driver: NGS: 100% (30/30). ddPCR: 87% (26/30). P-valor: P=0,11 (diferença não significativa). Sensibilidade para T790M: NGS: 77% (23/30). ddPCR: 80% (24/30). Pawelez 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

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 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 domínio 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.

- **Conitec, Brasil:** não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)
- **CDA, Canadá:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse. 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.
- **NICE, Inglaterra:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.
- **PBS, Austrália:** não foi encontrada avaliação para a indicação de interesse.

Resultados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparador	Resultados (RCEI)
Teste de EGFR em ctDNA por PCR	Painel de NGS em ctDNA domina

Com isso, o proponente considerou que com a incorporação do painel de sequenciamento de nova geração (NGS) incluindo os genes EGFR e ALK aplicado à amostra plasmática de ctDNA haveria **maior efetividade com menor custo** em comparação com o teste de mutação pontual de EGFR em ctDNA, realizado por PCR.

RESSALVAS:

Há incertezas quanto aos resultados em virtude de limitações nos parâmetros empregados no modelo.

A análise de sensibilidade não reflete uma avaliação abrangente do impacto da incerteza em todos os parâmetros e pressupostos do modelo.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

Itens	Resultados
Comparador:	Teste de EGFR em ctDNA por PCR
População-alvo:	Média anual de 545 pacientes
Difusão:	100% a cada ano Média anual de 545 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	R\$ 7 milhões em cinco anos R\$ 1,4 milhões média anual

Considerações sobre a AIO:

- 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.
- 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.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do NGS em biópsia líquida para o diagnóstico de translocação de ALK e mutação do EGFR é baseada em estudos observacionais. Os estudos de acurácia diagnóstica apresentados mostram fragilidades metodológicas, reduzindo a certeza quanto às propriedades diagnósticas do teste no contexto assistencial em questão e, consequentemente, quanto aos efeitos da incorporação do teste em substituição ao já disponível, especialmente no que se refere à análise de EGFR. Para análise de rearranjos ALK não há métodos disponíveis no rol para uso em biópsia líquida.

Sobre a avaliação econômica apresentada pelo proponente, a inclusão da tecnologia representaria maior efetividade com menor custo em comparação ao teste de EGFR em ctDNA realizado por PCR. O impacto orçamentário incremental calculado pelo parecerista (R\$ 1,4 milhão de média anual) foi inferior ao apresentado pelo proponente (R\$ 2,6 milhões de média ao ano).



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](#)



[@ANS_reguladora](#)



[compay/ans_reguladora](#)



[@ans.reguladora](#)



[ansreguladoraofic](#)

37º Reunião Técnica da COSAÚDE

18/02/2025

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO	E-MAIL	PCD
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS	ANA.FAVERET@ANS.GOV.BR	-
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS	ANDREIABESSA@HOTMAIL.COM	-
3	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS	ANNE.BORGES@ANS.GOV.BR	-
4	ANTONIO PAZIN FILHO	SESI	APAZIN@FMRP.USP.BR	-
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE	BEATRIZ.AMARAL@ABRAMGE.COM.BR	-
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS	BRUNA.DELOCCO@ANS.GOV.BR	-
7	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRIFO	ANS	CARLA.GRIFO@ANS.GOV.BR	-
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS	CARLA.RODRIGUES@ANS.GOV.BR	-
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM	CARMENLUPI@HOTMAIL.COM	-
10	CAROLINA ROSA ROQUE SIMOES ROLLO	UCB BIOPHARMA LTDA.	CAROLINA.ROLLO@UCB.COM	-
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE	CASSIO.IDE@ABRAMGE.COM.BR	-
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL	CLARICE.PETRAMALE@GMAIL.COM	-
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS	CLAUDIO.ABRASP@GMAIL.COM	-
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS	CRISTINA@FBH.COM.BR	-

15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPIITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB	DANIEL@BARAUNA.ADV.BR	-
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO	DANIELE.SAMBUGARO@DEFENSORIA.RJ.DEF.BR	-
17	DANIELLI DE ALMEIDA MATIAS	SBOC - SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA	DANI25MATIAS@YAHOO.COM.BR	-
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EFLAY@ASSECTOR.COM.BR	-
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR - CONSULTORIA EM GESTÃO DE SAÚDE A SERVIÇO DA ABRAMGE E UNIDAS	EFLAY@ASECTOR.COM.BR	-
20	EDUARDO DE SOUZA MEIRELLES	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA	ESMEIRELLES9@GMAIL.COM	-
21	EMILIO AUGUSTO CAMPOS PEREIRA DE ASSIS	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	SBP@SBP.ORG.BR	-
22	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO	FABIANO.VARELA@TRABALHO.GOV.BR	-
23	FABRIZIO RICCI ROMANO	AMB (ABORL)	FABRIZIORR@GMAIL.COM	-
24	FARADIBA SARQUIS SERPA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA	SBAI@SBAI.ORG.BR	-
25	FELIPE D'ALMEIDA COSTA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA	FELIPEDALMEIDA@YAHOO.COM.BR	-
26	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS	FELIPE.VALLE@ANS.GOV.BR	-
27	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS	FLAVIA.BIESBROECK@ANS.GOV.BR	-
28	FLAVIA HARUMI RAMOS TANAKA	ANS	FLAVIA.TANAKA@ANS.GOV.BR	-
29	FRANCISCO CARDOSO	CFM	FRANCISCO.CARDOSO@PORTALMEDICO.ORG.BR	-
30	GABRIEL LEONEL MARASCO	ORIGIN HEALTH	GABRIEL.MARASCO@ORIGINHEALTH.COM.BR	-
31	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA	GUILHERME.DAMIAN@UCB.COM	-
32	GUILHERME MUZY	MUZY CONSULTING, LLC	GUILHERME@CLINICAMUZY.COM.BR	-
33	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE	HELLEN.MIYAMOTO@FENASAUDE.ORG.BR	-

34	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS	ISAOLI@TERRA.COM.BR	-
35	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS	JEANE.MACHADO@ANS.GOV.BR	-
36	JOAO HENRIQUE VOGADO ABRAHAO	CONASS	HENRIQUE.VOGADO@CONASS.ORG.BR	-
37	JOSE ROBERTO MEGDA FILHO	ABRA	BETINHOMEGLDA@HOTMAIL.COM	-
38	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS	LEONARDO.SOARES@ANS.GOV.BR	-
39	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)	LUANA.LIMA@ABRALE.ORG.BR	-
40	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA.CHAGAS@ANS.GOV.BR	-
41	MARIA CECILIA JORGE BRANCO MARTINIANO DE OLIVEIRA	AFAG - ASSOCIAÇÃO FAM. AMIG. P. GRAVES	CECILIA.AFAG@GMAIL.COM	-
42	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE	MARIA.VIEGAS@FUNDACENTRO.GOV.BR	-
43	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMED	MARIANA.BARBOSA@UNIMEDBH.COM.BR	-
44	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS	MILTON.FILHO@ANS.GOV.BR	-
45	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS	MIRIAN.LOPES@ANS.GOV.BR	-
46	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB	CBHPM@AMB.ORG.BR	-
47	PAULO ANTÔNIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILERIA DE DERMATOLOGIA	PAULOOLDANI@ICLOUD.COM	-
48	PETER RICHARD SERAFINI	ILLUMINA	PETERSERAFINI@GMAIL.COM	-
49	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE	PRISCILANURSING@GMAIL.COM	-
50	RENATA DE ALMEIDA COUDRY	AUTÔNOMA	RENATA.COUDRY@GMAIL.COM	-
51	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH	SILVANAKELLES@GMAIL.COM	-
52	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS	SIMONE.KRAUSE@ANS.GOV.BR	-

53	TALITA BARBOSA GOMES	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA	DRATALITABARBOSA@GMAIL.COM	-
54	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE	TATIANA.OLIVEIRA@BRADESCOSEGUROS.COM.BR	-
55	WAGNER GUIMARÃES GALVÃO CÉSAR	CNS	WAGNERGALVAO@GMAIL.COM	-