

Relatório de Análise Crítica - DX

(Acurácia e eficácia clínica de testes
diagnósticos ou prognósticos)

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e
Eventos em Saúde

Painel de sequenciamento de nova geração
(NGS) para identificação de mutações em
pacientes com câncer de pulmão não pequenas
células

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2024-26. O *template para avaliação da acurácia e da eficácia clínica de testes diagnósticos ou prognóstico* foi elaborado considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴. O Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy ⁵ também foi utilizado com esta finalidade.

Adicionalmente aos componentes técnico-científicos, o *template* contém: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Painel de sequenciamento de nova geração (NGS) para
identificação de mutações em pacientes com câncer de
pulmão não pequenas células

São Paulo - SP

22 de maio de 2026

1. IDENTIFICAÇÃO	11
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	11
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	20
5. CONDIÇÃO CLÍNICA	21
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	21
5.2. Critério de diagnóstico ou prognóstico recomendado	23
6. TECNOLOGIA	25
6.1. Fluxograma de conduta	26
6.2. Descrição	27
6.3. Ficha técnica	27
7. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA	29
7.1. Pergunta estruturada	29
7.2. Critérios de elegibilidade	31
7.3. Busca por evidências	33
7.4. Seleção de estudos de acurácia e extração de dados	40
7.5. Resultados	45
7.6. Discussão e conclusões	64
7.7. Elementos pós-texto	67

8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	68
8.1. Pergunta estruturada	68
8.3. Busca por evidências	71
8.4. Seleção de estudos de intervenção e extração de dados	79
8.5. Resultados	82
8.5.1 Características dos estudos de eficácia incluídos	82
8.5.2 Resultados dos estudos de efetividade incluídos	84
8.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de eficácia	86
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	90
8.6 Discussão e conclusões	93
8.7 Elementos pós-texto	96
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	97
9.1 Métodos	98
9.2 Resultados	103
9.3 Discussão e conclusões	108
9.4 Elementos pós-texto	110
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	111
10.1 Métodos	111
10.2 Resultados	119
10.3 Discussão e conclusões	125
10.4 Elementos pós-texto	128

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	128
11.1 Avaliação por outras agências de ATS	129
11.2 Considerações sobre a implementação	132
11.3. Conclusões	132
13. REFERÊNCIAS	134

ANEXOS EXTERNOS

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

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

Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

Anexo I. Dados de prevalência das mutações.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS

Figura 3. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Figura 4. Qualidade metodológica dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na avaliação de acurácia apresentada pelos PARECERISTAS

Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia, versão dos PARECERISTAS

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. Participação social e recomendações preliminar e final

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

Quadro 6. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PIRD (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 7. Critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 11. Estudos excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 12. Estudos de acurácia em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 13. Características dos estudos de de acurácia diagnóstica incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 14. Características da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS

Quadro 15. Características dos estudos de acurácia incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 16. Resultados da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS

Quadro 17. Resultados de acurácia dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na análise dos PARECERISTAS

Quadro 18. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acurácia incluídos

Quadro 19. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída na avaliação de acurácia na análise do PARECERISTAS – AMSTAR-2

Quadro 20. Qualidade metodológica dos estudos primários de acurácia incluídos na avaliação dos PARECERISTAS – QUADAS-2

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de acurácia (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para estudos de acurácia diagnóstica (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de acurácia

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de acurácia

Quadro 25. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PICOS (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 26. Critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 27. Estudos de eficácia/segurança excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão (versão dos PARECERISTAS)

Quadro 28. Estudos de eficácia/segurança em andamento (versão dos PARECERISTAS)

Quadro 29. Resultados de eficácia dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na análise do PROPONENTE (versão PARECERISTAS)

Quadro 30. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para o estudo de eficácia (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de eficácia/segurança

Quadro 32. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de eficácia/segurança

Quadro 33. Parâmetros da avaliação econômica

Quadro 34. Principais resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

Quadro 35. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Quadro 36. Componentes da discussão e conclusões

Quadro 37. Elementos pós-texto

Quadro 38. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 39. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 40. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 41. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 42. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 43. Resumo dos resultados da AIO

Quadro 44. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 45. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 46. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Quadro 47. Componentes da discussão e das conclusões

Quadro 48. Elementos pós-texto

Quadro 49. Avaliação de outras agências de ATS

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 acurácia, eficácia clínica, segurança, custo-efetividade e ao impacto orçamentário do PAINEL DE SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS) PARA IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES EM PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS, visando 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
2026.1.000344	UAT 200	GRUPO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA TORÁCICA

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Esta Proposta de Atualização do Rol (PAR) analisa a incorporação do painel NGS para identificar alterações genômicas em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não escamoso avançado (estágios IIIB a IV) ou metastático. O teste avalia simultaneamente a presença de alterações nos genes EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2, e pode ser realizado tanto em amostra tumoral quanto em plasma.

A pesquisa de alterações genômicas em cinco dos genes (ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS) avaliados no painel em proposição já tem cobertura instituída no Rol para definição de elegibilidade às terapias direcionadas (segundo determinação prevista em bula do medicamento). Atualmente, no cenário clínico em avaliação (câncer de pulmão), para os casos de alterações confirmadas em ALK ou EGFR, há tratamentos específicos com cobertura instituída no Rol.

As diretrizes de utilização (DUTs) nº 9, 21, 30, 50 e 114, do Anexo II da Resolução Normativa – RN 465/2021 – não comportam especificação de técnica. No âmbito do Rol, atualmente, a depender da mutação, podem ser listados como métodos válidos a pesquisa de alterações genômicas por técnica

moleculares como reação em cadeia de polimerase (PCR) e Sanger, imunohistoquímica (IHQ) ou hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

Gene	Nº DUT Anexo II da RN 465/2021	DUT
BRAF	9	Cobertura obrigatória para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a bula determine a análise de presença/mutação dos genes para o início do tratamento.
EGFR	21	
HER2	30	
KRAS	50	
ALK	114	

A análise deste relatório considerou a acurácia, a eficácia e a segurança do NGS para detecção de nove mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2), em amostras de tecido ou plasma.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA
Painel NGS para detecção das mutações de interesse (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma.
INDICAÇÃO
Pacientes com CPNPC não escamoso avançado (IIIB a IV) ou metastático.
INTRODUÇÃO
O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) representa cerca de 80% dos casos de câncer de pulmão (CP). Além disso, o CP é uma das principais causas de morte do mundo. As combinações de quimioterapia contendo platina são os protocolos de primeira linha padrão e alcançam ganhos modestos de sobrevida. Nos últimos anos, houve avanços significativos no tratamento do CPNPC, incluindo o desenvolvimento de terapias direcionadas para alterações genômicas acionáveis (AGA), terapia antiangiogênica e inibidores de checkpoint imunológico. Nesse contexto, um diagnóstico assertivo e sensível dessas AGAs pode favorecer que o paciente tenha um tratamento mais direcionado, resultando em melhores prognósticos e desfechos clínicos. Nesse contexto, o painel de sequenciamento de nova geração (NGS) apresenta-se como uma alternativa teste genético para identificação de um painel de alterações genômicas em pacientes com diagnóstico de CPNPC em estágio avançado e metastático (IIIB e IV) no contexto do sistema privado de saúde.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 4].

ACURÁCIA

Proponente

“Os estudos avaliaram a concordância do NGS em relação a diferentes métodos diagnósticos. Lin et al., 2019 verificaram, na detecção da fusão ALK, maior concordância entre NGS e IHQ (92,7%) do que entre NGS e FISH (82,4%), destacando a vantagem do NGS em casos inconclusivos. Francaviglia et al., 2019 observaram alta concordância na identificação das mutações EGFR (88%) e EGFR T790M (94%) entre NGS e métodos convencionais, enquanto Zhang et al., 2023 encontraram, para EGFR T790M, concordância de 22,5% (Kappa 0,717), com sensibilidade de 65,8% e especificidade de 100% do NGS frente a reação em cadeia da polimerase digital em gotículas (ddPCR), reforçando sua confiabilidade para excluir falsos positivos. Xie et al., 2019 reportaram concordância de 100% entre NGS e métodos convencionais na detecção de EGFR, ALK e ROS1. Já Hofman et al., 2023 constataram, na detecção de ROS1, que a IHQ identificou mais casos positivos que NGS e FISH, mas parte não foi confirmada pelos testes comparadores, sugerindo ocorrência de falsos positivos e a necessidade de validação por métodos complementares.”

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 5].

Pareceristas

A proposta avaliada consiste na incorporação de um painel de NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático. **Foi localizada uma revisão sistemática e cinco estudos de acurácia diagnóstica** que avaliaram a **acurácia do painel NGS em amostra de tecido ou plasma** comparado aos testes de mutação isolada por método de PCR, IHQ e/ou FISH.

Os resultados da revisão sistemática que avaliou a acurácia do painel NGS em amostra de tecido comparado a testes padrão de referência (PCR, IHQ+FISH), mostraram que:

NGS em tecido		
Mutação avaliada	EGFR	ALK
Teste padrão de referência	PCR em tecido	IHQ+FISH
Sensibilidade	93 (IC 95%: 88 a 96)	99 (IC 95%: 16 a 100)

Especificidade	97 (IC 95%: 91 a 99)			98 (IC 95%: 88 a 100)	
----------------	----------------------	--	--	-----------------------	--

Quanto aos resultados da revisão sistemática, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos e à imprecisão das estimativas.

Os resultados os estudos de acurácia diagnóstica do painel NGS em comparação a testes padrão de referência (PCR, IHQ+FISH), mostraram que:

NGS em tecido					
Mutação avaliada	EGFR	ALK		ROS1	
Teste padrão de referência	PCR em tecido	IHQ ou FISH	IHQ+FISH	IHQ ou FISH em tecido	PCR em tecido
Sensibilidade	100 (IC 95%: 89 a 100)	92 (IC 95%: 81 a 98)	100 (IC 95%: 63 a 100)	44 (IC 95%: 28 a 62)	100 (IC 95%: 3 a 100)
Especificidade	91 (IC 95%: 79 a 98)	0 (IC 95%: 0 a 71)	100 (IC 95%: 95 a 100)	100 (IC 95%: 100 a 100)	100 (IC 95%: 95 a 100)
NGS em plasma					
Mutação avaliada	EGFR			EGFR T790M	
Teste padrão de referência	PCR confirmado por Sanger em tecido	Espectrometria de massas em tecido	PCR plasma	ddPCR plasma	ddPCR plasma
Sensibilidade	92 (IC 95%: 80 a 98)		98 (IC 95%: 87 a 100)	66 (IC 95%: 60 a 71)	100 (IC 95%: 88 a 100)
Especificidade	Não estimável		38 (IC 95%: 9 a 76)	100 (IC 95%: 99 a 100)	85 (IC 95%: 62 a 97)

No que diz respeito aos resultados dos estudos de acurácia, a certeza da evidência também foi classificada como muito baixa.

Não foram localizados estudos que avaliassem a acurácia do NGS em plasma ou tecido para detectar as mutações RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2.

EFICÁCIA E SEGURANÇA	
Proponente	Pareceristas
“Foram incluídos cinco estudos observacionais. Os principais comparadores considerados foram IHQ, hibridização in situ fluorescente (FISH), reação em cadeia da polimerase (PCR) e métodos convencionais (resultados de múltiplas técnicas agrupados). As mutações avaliadas foram EGFR, ROS1 e ALK. [...] Os resultados indicam que o NGS apresenta alta concordância e especificidade, sendo uma ferramenta confiável para confirmação diagnóstica e redução de falsos positivos em	Não foram identificados estudos que apresentassem dados de eficácia ou segurança do tratamento orientado pelo painel NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma. Um ¹⁸ dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos relatou dados de eficácia comparando o teste NGS com os de referência para detecção da mutação ALK. É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS em

pacientes com diagnóstico de CPNPC em estágio avançado e metastático (IIIB e IV).” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 5].</i>	comparação aos testes de referência sobre os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes com CPNPC e mutação em ALK (certeza muito baixa).
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização conduzida sob a perspectiva da saúde suplementar, comparando o painel de sequenciamento de nova geração (NGS) às técnicas atualmente utilizadas para identificação de alterações genômicas em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), especificamente a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção de mutações no gene <i>EGFR</i> e a imuno-histoquímica (IHQ) para avaliação do gene <i>ALK</i>. De acordo com os resultados apresentados pelo PROPONENTE, no cenário base, utilizando os valores da CBHPM porte 2025, o uso do NGS apresentou um incremento de custo de R\$ 7.140,27 por paciente testado em comparação às técnicas convencionais (PCR + IHQ). Em um cenário alternativo, baseado nos custos reportados no painel de dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar (D-TISS), que busca refletir a prática observada no setor suplementar, o NGS apresentou um incremento médio de custo de R\$ 9,48 por paciente testado, com variação entre –R\$ 936,84 e R\$ 2.761,50. Contudo, o modelo de custo-minimização adotado apresenta limitações relevantes, uma vez que pressupõe equivalência de efetividade entre as estratégias comparadas e considera exclusivamente os custos associados aos testes diagnósticos. Essa abordagem pode não capturar adequadamente possíveis diferenças no desempenho diagnóstico ou nas consequências clínicas decorrentes da identificação das alterações genômicas. Adicionalmente, o dossiê apresenta conclusões que sugerem benefícios clínicos associados ao uso do NGS, os quais não podem ser diretamente sustentados por uma análise de custo-minimização, cuja premissa metodológica baseia-se na equivalência de efetividade entre as alternativas avaliadas.	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE considera dois cenários de custo, mantendo as premissas de difusão de mercado (40% no primeiro ano até 100% no quinto ano) e	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução do painel NGS, em comparação à avaliação de duas ou cinco mutações isoladas, gera impacto orçamentário

população elegível média de aproximadamente 2.600 pacientes por ano no horizonte de cinco anos. No cenário baseado nos valores da CBHPM, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$66.109.851 (média anual de R\$13.221.970,20). No cenário utilizando os custos reportados no D-TISS, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$87.773 (média anual de R\$17.554,60).	incremental acumulado em cinco anos de R\$ 124.451,32 (média anual de R\$ 24.890,26) a economia em cinco anos de R\$ 39.510.011,77 (média anual de R\$ 7.902.002,35), na perspectiva da saúde suplementar. A estimativa varia conforme a quantidade de mutações avaliadas isoladamente e o procedimento do D-TISS usado para o cálculo do custo atual. As estimativas consideram difusão da tecnologia de 40 a 100% e uma população média de 3.739 pacientes elegíveis no período analisado.
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
“Painel NGS foi recomendado pela agência de ATS francesa em 2024 para pacientes com CPNPC localmente avançado e metastático após diagnóstico ou em casos de progressão da doença no ano de 2024.” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 4].</i>	A agência HAS, da França, realizou a análise do NGS em biópsia de tecido e plasma. A HAS recomenda o NGS em tecido para CPNPC avançado/metastático (diagnóstico ou progressão, exceto emergências) e o NGS em biópsia de plasma apenas como alternativa restrita quando o tecido é insuficiente, inviável ou em emergência terapêutica, mantendo o tecido como teste de referência. A agência MSAC, da Austrália, recomendou a criação de novos itens na MBS para testagem por pequenos painéis de NGS em biópsia de tecido, em pacientes com CPNPC não escamoso, com base na superioridade do NGS em taxa de sucesso, detecção de variantes e segurança, considerando a relação de custo-efetividade aceitável.

	As agências CDA-AMC (Canadá), NICE (Inglaterra), SMC (Escócia) e Conitec (Brasil) não avaliaram a tecnologia até o momento. Embora a agência NICE (Inglaterra) não tenha avaliado diretamente a tecnologia, em análises de tratamentos específicos para o CPNPC, ela reconhece o NGS como opção diagnóstica para fundamentar a recomendação de terapias-alvo.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
“Conclui-se que, de forma geral, os resultados indicam que o NGS apresenta alta concordância e especificidade, sendo uma ferramenta confiável para confirmação diagnóstica e redução de falsos positivos em pacientes com diagnóstico de CPNPC em estágio avançado e metastático (IIIB e IV).” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 5].</i>	A proposta avaliada consiste na incorporação de um painel de NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático. Os resultados indicam que a sensibilidade e a especificidade do painel NGS para detectar as mutações em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas. A análise limitou-se às mutações EGFR, ALK, ROS1 e EGFR T790M, devido à disponibilidade dos dados conforme a pergunta de pesquisa. No cenário de muito baixa certeza da evidência, as estimativas numéricas são incertas e futuros estudos podem mudá-las substancialmente. Não foram localizados estudos que avaliassem a acurácia do NGS em plasma ou tecido para detectar as mutações RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2.

	Em relação à análise de eficácia e segurança, não foram identificados estudos que apresentassem dados de eficácia ou segurança do tratamento orientado pelo painel NGS avaliado. Um dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos pelo PROPONENTE relatou dados de eficácia comparando o teste NGS com os de referência para detecção da mutação ALK. É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS em comparação aos testes de referência sobre os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes com CPNPC e mutação em ALK (certeza muito baixa). Estas limitações comprometem as conclusões sobre a acurácia e eficácia do teste em comparação com outros métodos diagnósticos disponíveis na saúde suplementar. O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, comparando o NGS aos métodos convencionais (PCR para EGFR e IHQ para ALK) em pacientes com CPNPC. As razões de custo-minimização indicam um incremento de custo de R\$ 7.140,27 por paciente testado, em comparação às técnicas convencionais (PCR + IHQ), segundo a análise com os valores da CBHPM; e um incremento médio de custo de R\$ 9,48 por paciente testado, segundo a análise com os valores do D-TISS. No entanto, as limitações estruturais do modelo e dos parâmetros adotados impedem conclusões robustas.
--	--

	Em relação ao impacto orçamentário, a reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução do painel NGS, em comparação à avaliação de duas ou cinco mutações isoladas, gera impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 124.451,32 (média anual de R\$ 24.890,26) a economia de em cinco anos de R\$ 39.510.011,77 (média anual de R\$ 7.902.002,35), na perspectiva da saúde suplementar. A estimativa varia conforme a quantidade de mutações avaliadas isoladamente e o procedimento do D-TISS usado para o cálculo do custo atual. As estimativas consideram difusão da tecnologia de 40 a 100% e uma população média de 3.739 pacientes elegíveis no período analisado.
--	---

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde. Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, proponente, contrapontos e outras). Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC). Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
Informar número e data da reunião da DICOL. Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação. Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

CONSULTA PÚBLICA
Informar número e data da Consulta Pública. Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP. Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico. Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final. Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube.
AUDIÊNCIA PÚBLICA
Informar número e data da Audiência Pública. Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública. Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS. Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP. Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
Informar número e data da reunião da DICOL. Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação. Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

Por que este relatório foi feito?

Este relatório tem como objetivo avaliar a precisão e os custos do sequenciamento de nova geração (NGS), para identificar mutações genéticas em pacientes com câncer de pulmão em fase avançada.

O que é câncer de pulmão em fase avançada e como é feito o seu diagnóstico?

- O câncer de pulmão se origina nas células dos pulmões responsáveis pelas trocas gasosas, aquelas que ajudam a levar oxigênio para o sangue. Na fase avançada, o câncer pode ter se espalhado para outras partes do corpo (metástases), como ossos, fígado ou cérebro.
- Alguns cânceres de pulmão apresentam alterações (mutações) em genes que controlam o crescimento celular, fazendo com que as células se multipliquem mais rápido do que deveriam e contribuindo para o surgimento e a progressão do câncer. Identificar essas mutações é importante porque existem medicamentos (terapias-alvo) capazes de bloquear esse crescimento.
- O diagnóstico de mutações começa com a coleta de uma amostra do tumor (biópsia em tecido) ou, em alguns casos, de uma amostra de sangue (biópsia líquida), que serão usadas para analisar o DNA ou RNA.
- Um dos métodos é o sequenciamento de nova geração (NGS), que consegue analisar dezenas de genes de uma só vez, identificando as mutações presentes.

Como este relatório foi feito?

Os pesquisadores revisaram os estudos científicos disponíveis que avaliaram se o exame NGS poderia ajudar a identificar nove mutações genéticas (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em pacientes com câncer de pulmão avançado. Estes também avaliaram o custo do NGS em relação ao benefício e qual seria o impacto financeiro para os planos de saúde caso o exame fosse disponibilizado para todos os pacientes com câncer de pulmão avançado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

O estudo de revisão sistemática incluído indica que o NGS com amostras de tecido pode ter uma boa capacidade de identificar corretamente as mutações EGFR e ALK em pacientes com câncer de pulmão avançado. No entanto, estes resultados têm muito baixa certeza devido à problemas metodológicos dos estudos incluídos na análise.

Ao avaliar os estudos de acurácia diagnóstica, em amostras de tecido, o NGS pode ter uma boa capacidade para detectar mutações EGFR; mas os resultados para ALK e ROS1 são incertos. Já em plasma, o NGS pode ter uma boa capacidade para detectar mutações EGFR e EGFR T790M; porém, a confiança nos resultados negativos (especificidade) para essas mutações é incerta. Não foi possível avaliar a capacidade do teste para detectar as outras mutações previstas (RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2).

Sobre os custos, há diversos cenários uma vez que a prática atual é incerta. A detecção das mutações atualmente pode ser feita para duas (EGFR e ALK) ou cinco mutações (adiciona BRAF, HER2 e KRAS). A avaliação do impacto orçamentário desses diversos cenários resulta em investimento anual adicional de 24 milhões de reais até a economia anual de 7 milhões, considerando uma média de 3.739 pacientes ao ano.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é uma doença que atinge pessoas adultas dos 40 a 80 anos, mais incidente em homens, sendo o tabagismo o principal fator de risco para o seu desenvolvimento. (7–9) Outros fatores de risco também podem ser considerados para o desenvolvimento da doença como idade, poluição atmosférica, radônio, doenças inflamatórias pulmonares, suscetibilidade genética, além da exposição ocupacional a agentes carcinogênicos. (10–12) A suscetibilidade genética de fatores hereditários que podem ser agrupados em duas categorias principais: polimorfismos de nucleotídeo único e mutações germinativas de genes de predisposição ao câncer. (10)

O CPNPC apresenta um comportamento agressivo, geralmente é diagnosticado em estágios mais avançados, pois os sintomas iniciais são inespecíficos. (16) Nos casos mais graves, a sobrevida em cinco anos é consideravelmente reduzida, com estimativas de 63,7% para a doença localizada (estágio I a II), 35,9% para a doença localmente avançada (estágio III) e apenas 8,9% quando há metástase à distância (estágio IV). (17) A doença metastática caracteriza-se pela disseminação e crescimento de células neoplásicas em órgãos ou estruturas distantes do tumor primário como pleura, pulmão contralateral, linfonodos não regionais, adrenais, ossos, fígado e cérebro. (18–20)

As mutações de EGFR e KRAS estão presentes em cerca de 10% a 30% dos casos de CPNPC, seguidas dos rearranjos de ALK, que estão presentes em 3% a 7% dos casos. Além dessas, há também outras alterações genéticas menos frequentes, mas clinicamente relevantes. As alterações genômicas em pacientes com CPNPC apresentam uma distribuição variável, com alterações como HER2 (2% a 5%), ROS1 (1%), RET (1%), MET (3% a 4%), BRAF (1% a 3%) e NTRK (menos de 1%). (13–15)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 13].

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão 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 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres. Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de traqueia, brônquios e pulmão é o quarto tipo de câncer mais frequente no Brasil. (25) Além disso, a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágios avançados da doença. Um estudo realizado em 2019, mostrou que 70% dos pacientes atendidos no sistema privado de saúde no país, são diagnosticados no estágio IV da doença, seguido do estágio III (18%), estágio II (6%) e apenas 1% dos pacientes são diagnosticados em estágio I. (26)

Segundo o Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade por câncer de brônquios e pulmões ajustada pela idade (padronizada pela população brasileira) e considerando a população do país em 2020 foi de 11,89 óbitos a cada 100 mil habitantes. É importante destacar que apesar de no Brasil, o CP não ser o mais incidente, é responsável por importante taxa de mortalidade. (27)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 14].

5.2. Critério de diagnóstico ou prognóstico recomendado

O diagnóstico do CP geralmente ocorre em pacientes já sintomáticos, podendo ser detectado em pacientes assintomáticos incidentalmente com exames de imagem do tórax realizado por outro motivo. Os sinais e sintomas resultam de progressão local do tumor, disseminação regional ou metástases à distância. As manifestações iniciais incluem sintomas respiratórios não específicos (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e sintomas constitucionais (perda de peso, falta de apetite, fadiga, febre). (38,39)

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do CP estabelecem que o diagnóstico presuntivo é realizado analisando sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento). Achados radiológicos identificados em exames realizados por outro motivo também podem auxiliar no diagnóstico. A confirmação do diagnóstico provém de exames histopatológicos ou citológicos de espécime tumoral, mediatinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar. A caracterização do grupo histopatológico é importante para a definição terapêutica e prognóstica. O estadiamento clínico é realizado por tomografia computadorizada (TC) e para o

CPNPC é recomendado o emprego da tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada (PET-TC) para o estadiamento e ressonância magnética de crânio. (40)

Segundo o guideline da European Society for Medical Oncology (ESMO), publicado em 2022, em pacientes com suspeita de CPNPC, uma amostra de biópsia é essencial para diagnóstico histológico e avaliação de biomarcadores. Além disso, pacientes diagnosticados com CPNPC não escamosos devem realizar testes reflexos abrangentes de biomarcadores, independentemente do estágio da doença. (43)

Em 2020, um relatório publicado por especialistas em medicina de precisão da ESMO, recomendou o uso do painel de NGS para a identificação de alterações genômicas em tumores de pacientes com CPNPC avançado, uma vez que o painel permite o sequenciamento simultâneo de um grande número de genes em um curto espaço de tempo e a um custo acessível por paciente, com o objetivo de permitir ao paciente acesso a tratamentos inovadores e direcionados. (44)

Ainda, o guideline mais recente para manejo do CPNPC do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) publicado em 2025, resume os principais testes para alterações genômicas:

- EGFR: reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e NGS;
- ALK: FISH, imuno-histoquímica (IHQ) e NGS;
- ROS1: hibridização in situ fluorescente (FISH), HQ (com baixa especificidade e necessitando de teste confirmatório), NGS e PCR em tempo real (apenas em alguns contextos);
- BRAF: PCR em tempo real e NGS;
- KRAS: PCR em tempo real e NGS;
- MET: NGS;
- RET: FISH, PCR em tempo real (em alguns cenários) e NGS;
- HER2: técnicas de PCR e NGS;
- NTRK: FISH, PCR, IHQ e NGS.(42)

Perfil genético

O componente genético hereditário também desempenha um papel importante, contribuindo para a suscetibilidade individual ao desenvolvimento do CP, independentemente da exposição a carcinógenos. (46)

De fato, a diversidade na composição e no crescimento dos tumores do CP representa o maior desafio no tratamento de pacientes com a doença em estágio avançado. (15) O CPNPC é frequentemente

impulsionado por alterações genéticas que afetam a resposta ao tratamento e o prognóstico dos pacientes. (47) As principais alterações moleculares encontradas no CP são mutações, rearranjos e variações no número de cópias detectados nos genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF, HER2, MET, NTRK, RET e KRAS, sendo os perfis moleculares diferentes para doença associada ou não ao tabagismo. (46)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 16-19].

6. TECNOLOGIA

O NGS trouxe uma abordagem de sequenciamento paralelo massivo, capaz de sequenciar milhões de fragmentos de DNA simultaneamente, aumentando exponencialmente a quantidade de dados gerados.(63) Essa evolução tecnológica tornou possível não apenas a análise abrangente de genomas inteiros, mas também a identificação de alterações genéticas específicas em amostras complexas, como tecidos tumorais.(64)

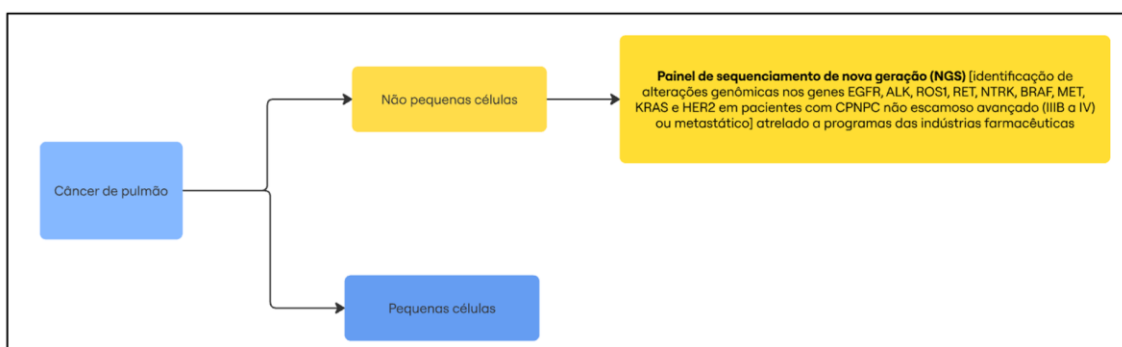
É importante destacar que o NGS pode ser realizado tanto com amostras de tecido, oriundas de biópsias ou espécimes citológicas, sendo essas as amostras padrão, ou com biópsia líquida, avaliando o DNA tumoral circulante (ctDNA). (68)

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, páginas 22 a 23].

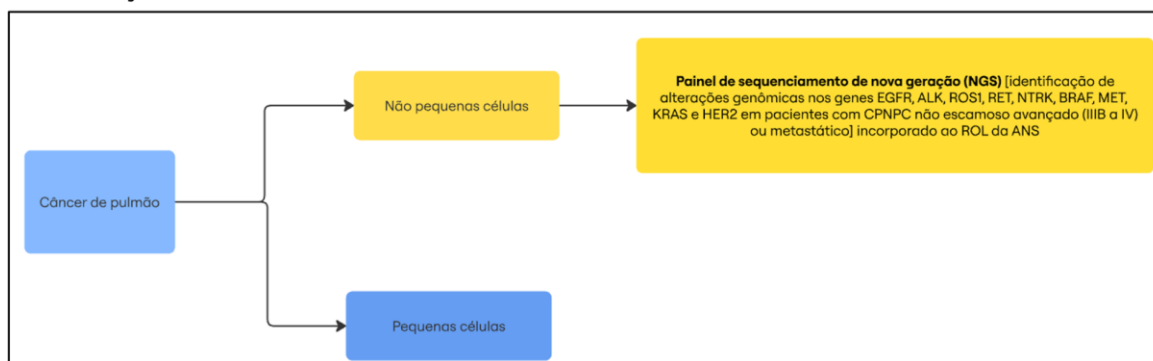
6.1. Fluxograma de conduta

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual de linha de cuidado em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células e o fluxograma com a inclusão do teste NSG no documento adicional “20261000344_Fluxogramas da linha de cuidado”.

CENÁRIO ASSISTENCIAL ATUAL NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR



CENÁRIO FUTURO NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, CONFORME A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO



[Imagens transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_Fluxogramas da linha de cuidado].

6.2. Descrição

Para fins deste parecer, apenas os dados de Oncomine™ Dx Express Test Panel serão utilizados, uma vez que essa é a única tecnologia com registro na ANVISA. Sabe-se da existência de outras plataformas como TruSight Oncology 500, Guardant360 CDx, Archer VariantPlex e FusioPlex Sophia DDM™, Caris Life Sciences /OncoDNA, entre outros, inclusive de laboratórios e instituições nacionais. Assim, acredita-se que tais painéis atendem aos requisitos técnicos da ANVISA para a modalidade de teste “in-house”, que são isentos de registro no órgão regulador. (69,70)

O Oncomine™ Dx Express Test Panel é o exemplo de uma plataforma de NGS desenvolvida para identificar alterações genéticas, como mutações relacionadas ao CPNPC. Essa tecnologia integra todas as etapas do processo diagnóstico, desde a extração do material genético até a análise de dados e geração de relatórios clínicos, oferecendo uma solução completa e eficiente para o ambiente clínico. A primeira etapa do processo envolve a extração do DNA e RNA das amostras de tecido ou plasma, com requisitos mínimos rigorosos de concentração para garantir a qualidade da análise ($\geq 0,5$ ng/ μ L para DNA e RNA; $\geq 0,33$ ng/ μ L para cfTNA). Essas amostras são preparadas utilizando reagentes validados clinicamente, que asseguram a integridade do material genético durante o processamento.(66)

Após a extração, o sistema utiliza chips especializados, como o Genexus™ Dx GX5™, para realizar o sequenciamento. Durante esta etapa, o Oncomine™ Dx Express Test Panel permite a detecção simultânea de uma ampla gama de alterações genômicas, incluindo mutações de ponto, também chamadas variantes de nucleotídeo único (SNVs), inserções, deleções, variações no número de cópias (CNVs) e fusões genéticas. O painel emprega critérios de qualidade rigorosos, como frequência alélica

mínima e limites de número de cópias, para assegurar a precisão e confiabilidade dos resultados. Esse nível de detalhamento é essencial para identificar biomarcadores relevantes que possam guiar decisões terapêuticas.(66)

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 22].

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Produto Painel de NGS
2	Nome comercial	Oncomine™ Dx Express Test Panel.
3	Fabricante	THERMO FISHER SCIENTIFIC - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
4	Detentor do registro	LIFE TECHNOLOGIES BRASIL COMERCIO E INDUSTRIA DE PRODUTOS PARA BIOTECNOLOGIA LTDA
5	Número do registro	10358940138 [Registro ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351073132202487/]
6	Data de publicação do registro	Oncomine™ Dx Express Test Panel: 22/07/2024
7	Validade do registro	Oncomine™ Dx Express Test Panel: 22/07/2034
8	Apresentação	Não se aplica
9	Indicação aprovada na Anvisa	Oncomine™ Dx Express Test Panel: é um teste de diagnóstico in vitro qualitativo que utiliza tecnologia de NGS para detectar deleções, inserções, substituições e ganho do número de cópias presentes em 42 genes, e fusões em 18 genes, a partir de DNA e RNA extraídos de amostras de tecido de tumor fixadas em formol e impregnadas em parafina. Para amostras de plasma é capaz de detectar deleções, inserções e substituições em 42 genes, e fusões em sete genes, a partir de cftNA extraído desse tipo de amostra. (66) [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 24]
10	Indicação proposta pelo proponente	Identificação de alterações genômicas nos genes EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2 em pacientes com CPNPC não escamoso avançado (IIlb a IV) ou metastático. [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 24]
11	Descrição do método	"O Ion Torrent™ Oncomine™ Dx Express Test é um teste de Sequenciamento de diagnóstico in vitro de nova geração (NGS) para

		detecção de alterações somáticas em DNA e RNA humano isolados a partir de amostras de tumor de tecido fixado em formol e impregnado em parafina (FFPE), e ácidos nucleicos totais livres de células (cfTNA) em amostras de plasma. A detecção destas variantes é realizada utilizando o Genexus™ Dx Integrated Sequencer." [Guia de usuário - 10358940138 - Oncomine_ Dx Express Test Panel Parte 1.pdf]
12	Patente	Não se aplica
13	Requisitos obrigatórios	Não se aplica
14	Contraindicações	Não se aplica
15	Precauções	Não se aplica

Comentários gerais sobre a ficha técnica	
Alguns dados técnicos acima foram fornecidos pelo fabricante.	

7. AVALIAÇÃO DA ACURÁCIA

A avaliação da acurácia foi realizada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as seções relevantes das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)¹ ou revisões sistemáticas,² e do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy.⁵

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- () Revisão sistemática.
- (x) Parecer técnico-científico (PTC).
- () Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

7.1. Pergunta estruturada

Qual é a acurácia do painel de sequenciamento de nova geração (NSG) para detecção das mutações alvo em pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) quando comparado à testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares (PCR, Sanger), imuno-histoquímicas (IHQ) ou de hibridização in situ (FISH)?

Quadro 6. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PIRD (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes com CPNPC não escamoso avançado (IIIB a IV) ou metastático.	Pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC), não escamoso avançado ou metastático.
Teste índice (tecnologia)	Painel NGS para detecção das mutações de interesse ¹ em amostras de tecido ou plasma. ¹ EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2.	Painel de sequenciamento de nova geração (NSG) para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma.
Teste de referência	Sem restrição de comparador.	Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares (PCR, Sanger), imuno-histoquímica (IHQ) ou de hibridização in situ (FISH).
Desfechos (outcomes)	Acurácia e precisão através de medidas de validação	• Primários: acurácia, sensibilidade, especificidade • Secundários: valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falsos negativos, e falsos positivos

Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos e estudos observacionais	Revisões sistemáticas ou estudos de acurácia clínica.
-----------------------	--	---

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PIRD
O PROPONENTE apresentou a pergunta estruturada em forma de PICO. Os PARECERISTAS optaram por apresentar a definição dos componentes do acrônimo PIRD para a pergunta sobre acurácia.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base no acrônimo PIRD definido no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão	“Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características: • Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECs e estudos observacionais; • Incluindo pacientes submetidos a exame com o painel NGS em amostras de tecido ou plasma para a identificação de alterações genômicas em EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2 em pacientes com	P (população): Pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC), não escamoso avançado ou metastático. I (teste de interesse): Painel de sequenciamento de nova geração (NSG) para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma. R (teste referência): Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares (PCR, Sanger), imuno-

	CPNPC não escamoso avançado (IIIB a IV) ou metastático.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, páginas 28 a 29].	histoquímica (IHQ) ou de hibridização in situ (FISH). D (diagnóstico): • Primários: acurácia, sensibilidade, especificidade • Secundários: valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), falsos negativos e falsos positivos Tipos de estudos: revisões sistemáticas.
Exclusão	“Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e tamanho amostral ≤ 30 amostras e/ou pacientes.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 29].	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não relatado.	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade dos estudos de acurácia	
• O PROPONENTE apresentou como critérios de inclusão os componentes do acrônimo PICO. Os PARECERISTAS adotaram o acrônimo PIRD para definir a pergunta de interesse e os critérios de elegibilidade.	

- Os PARECERISTAS discriminaram os desfechos em primários e os secundários, considerando sua relevância para a tomada de decisão.
- Os PARECERISTAS optaram por priorizar a inclusão de revisões sistemáticas já publicadas no tema e o teste de referência foi restrito ao que é, atualmente, de cobertura obrigatória no Rol da ANS.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	Proponente	850 [até novembro de 2024]
	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Carcinomas, Non Small-Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma")) AND (("High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing")))	
	Pareceristas	28 [28/04/2026]
	#1 "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma"	
	#2 "NSCLC"	
	#3 #1 OR #2	

	#4 "High-Throughput Nucleotide Sequencing"[Mesh] OR "High Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Next-Generation Sequencing" OR "Next Generation Sequencing" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "High Throughput DNA Sequencing" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "High Throughput RNA Sequencing" OR "Massively-Parallel Sequencing" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Deep Sequencing" OR "Pyrosequencing" OR "Illumina Sequencing" OR "Ion Torrent Sequencing" OR "Ion Proton Sequencing" OR "High-Throughput Sequencing" OR "High Throughput Sequencing" #5 "NGS" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6 #8 systematic[sb] #9 #7 AND #8	
LILACS via BVS	Proponente	2
	((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas" OR "Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas") AND ("Sequenciamento de Nucleotídeos em Larga Escala" OR "High-Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Secuenciación de Nucleótidos de Alto Rendimiento"))	[até novembro de 2024]
	Pareceristas	19
	((carcinoma, non-small-cell lung) OR (carcinoma pulmonar de células não pequenas) OR (câncer pulmonar de células não pequenas) OR (carcinoma de pulmão de não pequenas células) OR (carcinoma pulmonar de não pequenas células) OR (carcinoma de pulmão de células não pequenas) OR	[28/04/2026]

	mh:c04.588.894.797.520.109.220.249* OR mh:c08.381.540.140.500* OR mh:c08.785.520.100.220.500*) AND ((sequenciamento de nucleotídeos em larga escala) OR (secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento) OR (high- throughput nucleotide sequencing) OR (sequenciamento de nova geração) OR (sequenciamento de nucleotídeos em massa) OR (sequenciamento de nucleotídeos em grande escala) OR (sequenciamento de nucleotídeos de alto rendimento) OR (sequenciamento de nucleotídeos de alta produtividade) OR (sequenciamento massivo de dna) OR (sequenciamento de dna em larga escala) OR (sequenciamento paralelo em larga escala) OR (sequenciamento paralelo em massa) OR (sequenciamento massivo em paralelo) OR (sequenciamento paralelo massivo) OR (piro-sequenciamento) OR (pirossequenciamento) OR (sequenciamento profundo) OR (sequenciamento massivo de rna) OR (sequenciamento de rna em larga escala) OR (sequenciamento illumina) OR (sequenciamento ion torrent) OR (sequenciamento ion próton) OR (sequenciamento em larga escala) OR (sequenciamento de alto rendimento) OR mh:e05.393.760.319*) AND db:("BRISA" OR "WPRIM" OR "LILACS" OR "PubMed-not-MEDLINE" OR "IBECS" OR "inca") AND instance:"regional"	
Embase via ELSEVIER	Proponente	4.911
	'non small cell lung cancer':ti,ab AND 'high throughput sequencing'/exp	[até novembro de 2024]
	Pareceristas	118
	#1 'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non	[28/04/2026]

	small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung cancer' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous nscic' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma' #2 'high throughput sequencing'/exp OR 'ngs analysis (next generation sequence analysis)' OR 'high through-put nucleotide sequencing' OR 'high through-put sequence analysis' OR 'high through-put sequencing' OR 'high throughput nucleotide sequence analysis' OR 'high throughput nucleotide sequencing' OR 'high throughput sequence analysis' OR 'high throughput sequencing' OR 'high-throughput nucleotide sequencing' OR 'next generation sequence analysis' OR 'next generation sequencing' OR 'next generation sequencing technology' OR 'next-gen sequence analysis' OR 'next-gen sequencing' #3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 ('review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ti,ab) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp) AND (medline:ti,ab OR medlars:ti,ab OR embase:ti,ab OR pubmed:ti,ab OR cinahl:ti,ab OR amed:ti,ab OR psychlit:ti,ab OR psyclit:ti,ab OR psychinfo:ti,ab OR psycinfo:ti,ab OR scisearch:ti,ab OR cochrane:ti,ab OR (retracted AND article)) OR ((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ti,ab) OR ((metaanal:ti,ab OR meta:ti,ab) AND anal*:ti,ab) OR 'meta anal*':ti,ab OR metaanal*:ti,ab OR metanal*:ti,ab #6 #4 AND #5	
	Proponente	0
	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	

Cochrane Library via Wiley	#2 "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees #5 #3 AND #4	[até novembro de 2024]
	Pareceristas	271
	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "NSCLC" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [High-Throughput Nucleotide Sequencing] explode all trees #5 "High-Throughput Nucleotide Sequencing" OR "High Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Next-Generation Sequencing" OR "Next Generation Sequencing" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "High Throughput DNA Sequencing" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "High Throughput RNA Sequencing" OR "Massively-Parallel Sequencing" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Deep Sequencing" OR "Pyrosequencing" OR "Illumina Sequencing" OR "Ion Torrent Sequencing" OR "Ion Proton Sequencing" OR "High-	resultados 3 Revisões Cochrane [28/04/2026]

	Throughput Sequencing" OR "High Throughput Sequencing" OR "NGS" #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	
--	---	--

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais para os estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes)	“Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.”	Busca manual 0 referências [28/04/2026]

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 26].	
ClinicalTrials.gov	Não realizada.	Não aplicável
WHO/ICTRP	Não realizada.	Não aplicável
Literatura cinzenta	Não realizada.	Base DANS: "High Throughput Nucleotide Sequencing" OR "Next-Generation Sequencing" OR "Next Generation Sequencing" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "High-Throughput DNA Sequencing" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "High-Throughput RNA Sequencing" OR "Massively-Parallel Sequencing" OR "Massively Parallel Sequencing" OR "Deep Sequencing" OR "Pyrosequencing" OR "Illumina Sequencing" OR "Ion Torrent Sequencing" OR "Ion Proton Sequencing" OR "High-Throughput Sequencing" OR "High Throughput Sequencing" OR "NGS" 36 referências [28/04/2026]

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
• O PROPONENTE realizou a busca em quatro bases de dados, complementada por busca manual. • Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção e aos comparadores disponíveis no rol da ANS para a condução de revisão sistemática.

- Os PARECERISTAS fizeram a busca em quatro bases de dados e em fontes adicionais, incluindo a base DANS de literatura cinzenta, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy⁵. Além disso, os PARECERISTAS aplicaram filtro por tipo de estudo, restringindo as buscas a revisões sistemáticas.

7.4. Seleção de estudos de acurácia e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados
(versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

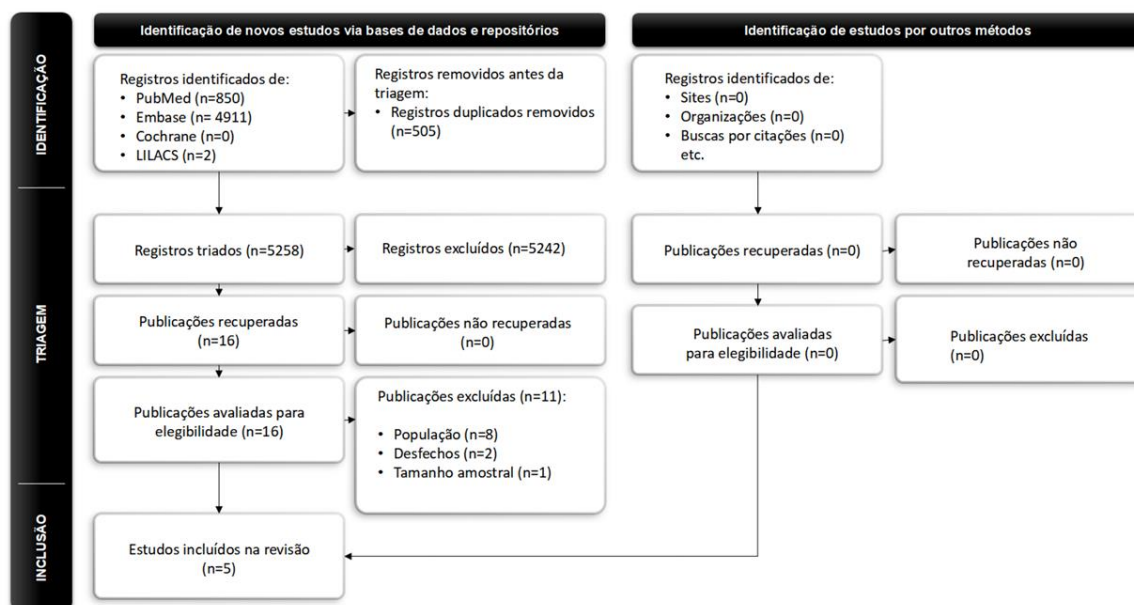
Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.	Adequado	Rayyan ¹¹
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.	Adequado	Microsoft Excel®.
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos de acurácia e extração de dados

- O PROPONENTE utilizou plataformas adequadas para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Foi informado que o processo de seleção foi realizado por dois revisores, de forma independente, com a resolução de divergências realizada por um terceiro revisor.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan¹¹) e extração dos dados (Word e excel) e realizaram as duas etapas em duplicata. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

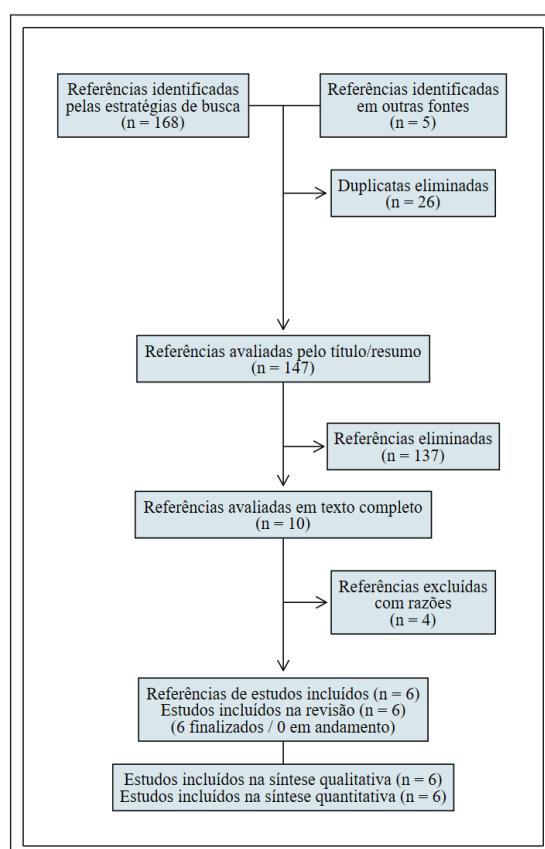
Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Figura 1. Fluxograma de seleção.



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quadro 11. Estudos excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão dos estudos de acurácia (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE relata a exclusão de 11 estudos após leitura em texto completo. Detalhes estão disponíveis no documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, “ANEXO 3 – ESTUDOS EXCLUÍDOS”.	
PARECERISTAS	

Estudo	Razão para exclusão
Restrepo, 2024 ¹²	O teste índice não é restrito ao NGS, abordando múltiplas tecnologias moleculares de forma agregada, o que impossibilita a análise individualizada da acurácia diagnóstica do painel NGS.
Chen, 2024 ¹³	O teste referência inclui NGS em tecido, o que impossibilita a análise individualizada da acurácia diagnóstica do painel NGS.
Jahani, 2025 ¹⁴	Não há comparação de acurácia do NGS com as demais técnicas, o que impossibilita a análise individualizada da acurácia diagnóstica do painel NGS.
Sebastião, 2020 ¹⁵	O teste referência inclui NGS em tecido, o que impossibilita a análise individualizada da acurácia diagnóstica do painel NGS.

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

Quadro 12. Estudos de acurácia em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
A busca por estudos em andamento não foi realizada.	
Pareceristas	
Estudo	PIRD
A busca por estudos em andamento não foi realizada.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos de acurácia em andamento
--

O PROPONENTE e os PARECERISTAS não realizaram busca nas bases de registros de ensaios clínicos. Os PARECERISTAS não realizaram a busca porque o critério de inclusão restringiu os estudos apenas àqueles do tipo revisão sistemática.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos de acurácia incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de cinco estudos de acurácia diagnóstica que avaliaram a concordância (de acordo com a definição de cada autor), sensibilidade e especificidade. As características dos estudos na avaliação do PROPONENTE estão descritas no **Quadro 13**.

Os PARECERISTAS incluíram uma revisão sistemática¹⁶ que avalia a acurácia do teste NGS em amostras de tecido ou plasma para detecção de diferentes mutações em pacientes com CPCNP. As características da revisão estão descritas no **Quadro 14**. Como não foram identificadas revisões sistemáticas que consideraram todas as mutações de interesse, também foram considerados para análise os cinco estudos de acurácia diagnóstica incluídos pelo PROPONENTE. As características dos estudos de acurácia¹⁷⁻²¹ incluídos pelo PROPONENTE e avaliados na análise dos PARECERISTAS estão descritas no **Quadro 15**.

Quadro 13. Características dos estudos de observacionais incluídos apresentada pelo PROPONENTE

Tabela 8. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Lin, 2019	Francaviglia, 2019	Xie, 2019	Hofman, 2023	Zhang, 2023	
País onde o estudo foi realizado	China	Itália	China	França	China	
Fonte de financiamento	National Natural Science Foundation of China	Não receberam apoio financeiro	Shanghai Hospitals' Leading Program	Municipal Rising and Technology	Não recebeu financiamento externo	Capital Development Scientific Research Fund – Young Talents Program
Desenho	Estudo observacional	Estudo observacional retrospectivo	Estudo observacional	Estudo observacional	Estudo observacional	
População	Amostras de pacientes com CPNPC avançado	Amostras de pacientes com CPNPC avançado (adenocarcinoma)	Amostras de pacientes com CPNPC não escamoso avançado	Amostras de pacientes com CPNPC avançado não escamoso	Amostras de pacientes com adenocarcinoma de pulmão (CPNPC) avançado	
Intervenção e Comparadores	Painel NGS FISH e IHQ	Painel NGS Métodos convencionais	Painel NGS Métodos convencionais	Painel RNA NGS IHQ e FISH	Painel NGS ddPCR	
Desfechos principais	Concordância para mutação <i>ALK</i>	Concordância para mutação <i>EGFR</i>	Concordância para as mutações <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> e <i>ROS1</i>	Concordância para mutação <i>ROS1</i>	Concordância, sensibilidade ¹ e especificidade ¹ para mutação <i>EGFR</i> T790M	
Concordância	- IHQ versus NGS: 87,3% - FISH versus NGS: 82,4%	Identificação de mutação <i>EGFR</i>: 88%	100%	- Casos positivos para <i>ROS1</i> (n= 810) - IHQ: 4,44% (36/810); desses, RNA NGS	22,5% (n=185/821) - Valor Kappa (coeficiente de consistência): 0,717	

Autor, data	Lin, 2019	Francaviglia, 2019	Xie, 2019	Hofman, 2023	Zhang, 2023
		Identificação de mutação EGFR T790M: 94%		confirmou a positividade em 1,97% (n=16/810) casos e FISH em casos 1,85% (n=15/810) - Dos 36 casos positivos para IHQ, 42% (n=15/36) foram positivos na análise por FISH e 44% (n=16/36) foram positivos na análise por RNA NGS - Nenhum dos casos negativos na IHQ foi identificado como positivo para rearranjo de ROS1 no RNA NGS.	(0,6 ≤ Kappa < 0,85); p-valor < 0,001
Sensibilidade	-	-	-	-	65,8% ¹
Especificidade	-	-	-	-	100% ¹

Fonte: elaboração própria. NGS: sequenciamento de nova geração; IHQ: imuno-histoquímica; FISH: hibridização *in situ* por Fluorescência; CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; ddPCR: reação em cadeia da polimerase digital em gotículas; ¹ Valores calculados com base na tabela apresentada no artigo.

Quadro 14. Características da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS

Estudo	Castillo, 2026 ¹⁶
Desenho	- Revisão sistemática - PROSPERO: CRD42023450465 - País: Colômbia - Data da busca: Setembro-outubro de 2023
População de interesse (n)	- Pacientes com CPNPC avançado, definido como doença localmente avançada (estágio III) ou doença disseminada (estágio IV) - Estudos incluídos: 56 estudos, totalizando 7.143 participantes
Condição avaliada	Mutações: EGFR, KRAS, ALK, BRAF, MET, RET, e ROS-1
Teste índice	Painel NGS (biópsia em plasma ou tecido)
Comparador/Teste de referência	PCR (em tecido ou plasma), IHQ + FISH, NGS em tecido
Desfechos (conforme relatado pelo estudo)	Sensibilidade e especificidade para pelo menos uma mutação acionável.
Principais critérios de inclusão e exclusão	Critérios de inclusão: diagnóstico confirmado de CPNPC com base em avaliação citológica ou histopatológica, classificado como estágio avançado; amostras pareadas de tecido e/ou sangue obtidas do mesmo paciente; detecção de AM (Anomalias Metástases) utilizando técnicas diagnósticas padrão; especificação do teste realizado para cada tipo de amostra (tecido ou plasma); e disponibilidade de dados

	suficientes para construir uma tabela de contingência diagnóstica 2×2. • Critérios de exclusão: uso de linhagens celulares ou amostras artificiais; impossibilidade de extrair dados relevantes; histologia não compatível com CPNPC; e ausência de TT (Teste de Triagem) para AM.
Fontes de financiamento	• Financiamento de “Open access” (acesso aberto) fornecido pelo Consórcio Colômbia.

Legenda: ctDNA, DNA tumoral circulante; CPNPC, Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células; NGS, Sequenciamento de Nova Geração; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; IHQ, Imuno-Histoquímica; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; EGFR, Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; KRAS, Gene da proteína KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog); ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; BRAF, Gene BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B); MET, Gene MET (receptor do fator de crescimento de hepatócitos); RET, Gene RET (rearranged during transfection); ROS1, Gene ROS1 (c-ros oncogene 1).

Quadro 15. Características dos estudos de acurácia incluídos na análise dos PARECERISTAS

Estudo	Francaviglia, 2019 ¹⁷	Hofman, 2023 ¹⁸	Lin, 2019 ¹⁹	Xie, 2019 ²⁰	Zhang, 2023 ²¹
Desenho	Caso-controle País: Itália	Coorte prospectiva País: França	Coorte retrospectiva País: China	Coorte prospectiva (NCT02420405) País: China	Coorte retrospectiva País: China
População de interesse (n)	Pacientes com CPNPC avançado em segunda linha de tratamento n=50 Pacientes com CP avançado em primeira linha de tratamento n=50	Pacientes com CPNPC metastático n = 810	Pacientes com CPNPC avançado com pelo menos 1 lesão mensurável; (2) ALK-positivo avaliado com qualquer um dos 3 métodos: FISH, imuno-histoquímica (IHQ) e sequenciamento de nova geração (NGS) n= 55 (45 casos foram avaliados por FISH, IHQ e NGS simultaneamente)	Pacientes com CPNPC não escamoso avançado n = 77	Pacientes com CPNPC avançado n = 821 amostras de plasma (acurácia) n= 56 pacientes (eficácia)
Condição avaliada	Mutação EGFR em pacientes com CPNPC ou CP avançado	Mutação ROS1 em pacientes com CPNPC metastático	Mutação ALK em pacientes com CPNPC avançado	Mutações EGFR, ALK, e ROS1 em pacientes com CPNPC avançado	Mutação EGFR T790M em pacientes com CPNPC avançado
Teste índice	Sequenciamento de nova geração em amostra de DNA plasmático (plataforma Oncomine™). Painel de 160 mutações em 11 genes.	Sequenciamento de nova geração em amostra de RNA genômico, extraído de tecidos tumorais (plataforma Oncomine™). Painel de 50	Sequenciamento de nova geração em amostra de DNA genômico, extraído de tecidos tumorais (plataforma Illumina). O painel de sondas foi	Sequenciamento de nova geração em amostra de DNA genômico, extraído de tecidos tumorais (plataforma Illumina). Painel de 56 genes.	Sequenciamento de nova geração em amostra de DNA circulante (ctDNA) em plasma (plataforma Illumina).

		genes.	projetado para atingir 416 genes específicos do câncer.		
Comparador/ Teste de referência	Mutação EGFR: PCR em DNA plasmático e teste de referência em tecido (PCR confirmado por Sanger)	Mutação ROS1: IHQ ou FISH, em tecido	Mutação ALK: FISH ou IHQ, em tecido	- Mutação EGFR: PCR em tecido - Mutação ALK: IHQ confirmado pelo FISH, em tecido - Mutação ROS1: PCR em tecido	Mutação EGFR T790M: PCR Digital em Gotas (ddPCR), em plasma
Desfechos (conforme relatado pelo estudo)	- Concordância - Especificidade - Eficácia da terapia-alvo (Sobrevida livre de progressão)	Concordância	- Concordância - Eficácia (Sobrevida livre de progressão, Taxa de Resposta Objetiva e Taxa de Controle da Doença)	- Concordância - Eficácia da terapia-alvo (Sobrevida livre de progressão)	- Concordância - Eficácia da terapia-alvo (resposta objetiva)
Principais critérios de inclusão e exclusão	Coorte 1: CPNPC avançado, com mutação EGFR que progrediram após terapia-alvo com dados de análise de DNA plasmático na progressão Coorte 2: CP avançado com amostra de tecido insuficiente e com resultado de análise de DNA plasmático disponível	Os critérios de inclusão foram: pacientes com CPNPC metastático.	Os critérios de inclusão foram: (1) diagnóstico patológico confirmado de CPNPC avançado com pelo menos 1 lesão mensurável; (2) ALK-positivo avaliado por qualquer um dos 3 métodos: FISH, imuno-histoquímica (IHC) e sequenciamento de nova geração (NGS). Para todos os pacientes, o rearranjo de ALK foi avaliado antes do tratamento com ALK-TKIs.	Os critérios de inclusão foram: (1) pacientes sem tratamento prévio com suspeita de CPNPC não escamoso avançado (IIIA a IV), (2) Pacientes com idade entre 18 e 80 anos, (3) tomografia computadorizada de tórax mostrando pelo menos um linfonodo metastático que pode ser amostrado por EBUS-TBNA, (4) pacientes inelegíveis para o procedimento como tratamento de primeira linha de acordo com a equipe	Os critérios de inclusão foram: pacientes diagnosticados patologicamente com CPNPC em estágio avançado (IV) e que adquiriram resistência a TKIs de EGFR de primeira/segunda geração (gefitinibe, erlotinibe ou icotinibe) e, em seguida, receberam TKIs de EGFR de terceira geração, incluindo osimertinibe ou alflutinibe, por via oral, na dose recomendada.

				multidisciplinar. Os critérios de exclusão foram: (1) pacientes com suspeita de câncer de pulmão de pequenas células ou carcinoma de células escamosas de acordo com os marcadores tumorais, exames de imagem de tórax e características clínicas do paciente; (2) pacientes que receberam tratamento antes do estudo; (3) pacientes com recorrência; (4) pacientes com contraindicação para broncoscopia.	
Fontes de financiamento	Sem financiamento	Sem financiamento	Financiado pela Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (Processo nº 81702248) e pelo Departamento de Saúde e Medicina de Zhejiang. Projeto de ciência e tecnologia (Subvenção nº 2018KY309).	Financiado pelo Programa de Tecnologias Emergentes e Líderes dos Hospitais Municipais de Xangai (subvenção SHDC12015115); Programa de Pesquisa Científica da Comissão de Ciência e Tecnologia do Município de Xangai (subvenções 16441900702 e 16441903502); Comissão Municipal de Saúde e Planejamento Familiar de Xangai (subvenção 20164Y0089).	Financiado por bolsas do Fundo de Pesquisa Científica para o Desenvolvimento da Saúde da Capital — Programa Jovens Talentos (nº 2018-4-1043)

Legenda: ctDNA, DNA tumoral circulante; CPNPC, Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células; NGS, Sequenciamento de Nova Geração; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; IHQ, Imuno-Histoquímica; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; EGFR, Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; ROS1, Gene ROS1 (c-ros oncogene 1

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
Sem comentários adicionais

7.5.2 Resultados dos estudos de acurácia incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados de cada estudo incluído, de forma narrativa, nas páginas 35 a 40 do documento 20261000344_PTC - Revisão Sistemática.

Os resultados dos desfechos na análise dos PARECERISTAS foram extraídos da revisão sistemática incluída¹⁶. Destaca-se que apenas dois dos estudos incluídos pelo PROPONENTE^{17,19} foram identificados na revisão sistemática incluída¹⁶. Os autores dessa revisão, após contato por e-mail, justificaram que três dos estudos de acurácia diagnóstica^{18,20,21} não foram incluídos porque não foram recuperados nas buscas das bases de dados (PubMed e EMBASE). Além disso, os autores esclareceram que a inclusão desses estudos depende da disponibilidade de dados passíveis de extração para a construção de tabelas dois por dois de acurácia diagnóstica.

Os dados de sensibilidade e especificidade extraídos da revisão sistemática¹⁶ estão descritos no **Quadro 16**. No **Quadro 17** foram apresentados os resultados dos cinco estudos de acurácia diagnóstica incluídos¹⁷⁻²¹. Os dados de sensibilidade e especificidade foram calculados pelos PARECERISTAS a partir dos dados dos estudos.

Quadro 16. Resultados da revisão sistemática incluída na análise dos PARECERISTAS

Mutação	Estudo, ano	Teste índice vs Teste referência	Sensibilidade, % (IC 95%)	Especificidade, % (IC 95%)
Amostra de tecido				
EGFR	Castillo, 2026 ¹⁶ [Tabela 2, página 5 do artigo]	NGS tecido vs PCR tecido	93 (88 a 96)	97 (91 a 99)
ALK	Castillo, 2026 ¹⁶ [Tabela 2, página 5 do artigo]	NGS tecido vs IHQ+FISH	99 (16 a 100)	98 (88 a 100)

Legenda: ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; EGFR, Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; IC, intervalo de confiança; IHQ, Imuno-histoquímica; NGS, Sequenciamento de Nova Geração; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase.

Quadro 17. Resultados de acurácia dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na análise dos PARECERISTAS

Mutação	Estudo, ano	Teste índice vs Teste referência	Sensibilidade, % (IC 95%)	Especificidade, % (IC 95%)
Amostra de tecido*				
EGFR	Xie, 2019 ²⁰ [Figura 2, página 5 do artigo]	NGS tecido vs PCR em tecido	100 (89 a 100)	91 (79 a 98)
ALK	Lin, 2019 ¹⁹ [Tabela 3, página 4 do artigo]	NGS tecido vs IHQ ou FISH	92 (81 a 98)	0 (0 a 71)
	Xie, 2019 ²⁰ [Figura 2, página 5 do artigo]	NGS tecido vs IHQ+FISH	100 (63 a 100)	100 (95 a 100)
ROS1	Hofman, 2023 ¹⁸	NGS tecido vs	44 (28 a 62)	100 (100)

	[Tabela 2, página 5 do artigo]	IHQ ou FISH em tecido		
	Xie, 2019 ²⁰ [Figura 2, página 5 do artigo]	NGS tecido vs PCR em tecido	100 (3 a 100)	100 (95 a 100)
Amostra de plasma*				
EGFR	Francaviglia, 2019 ¹⁷ [Tabela 3, página 4 do artigo]	NGS plasma vs R1: PCR confirmado por Sanger em tecido R2: Espectrometria de massas em tecido	92 (80 a 98)	não estimável
	Francaviglia, 2019 ¹⁷ [Tabela 3, página 4 do artigo]	NGS plasma vs PCR plasma	98 (87 a 100)	38 (9 a 76)
EGFR T790M	Zhang, 2023 ²¹ [Tabela 3, página 4 do artigo]	NGS plasma vs ddPCR plasma	66 (60 a 71)	100 (99 a 100)
	Francaviglia, 2019 ¹⁷ [Tabela 3, página 4 do artigo]	NGS plasma vs ddPCR plasma	100 (88 a 100)	85 (62 a 97)

Legenda: ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; EGFR, Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; IC, intervalo de confiança; IHQ, Imuno-histoquímica; NGS, Sequenciamento de Nova Geração; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; ddPCR, digital droplet PCR; ROS1, Gene ROS1 (c-ros oncogene 1).

*Os dados de sensibilidade e especificidade foram calculados pelos autores do presente relatório, a partir dos dados das tabelas 2x2 de concordância dos estudos de acurácia diagnóstica.

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

- O PROPONENTE apresentou de forma narrativa os resultados dos cinco estudos de acurácia diagnóstica incluídos¹⁷⁻²¹.
- A partir da análise da revisão sistemática incluída,¹⁶ os PARECERISTAS identificaram que o painel de NGS em amostra de tecido apresenta alta sensibilidade e especificidade para detecção das mutações EGFR e ALK quando comparado aos testes de referência. A revisão sistemática incluída¹⁶ não apresentou dados de comparação do NGS em amostra de plasma com os métodos disponíveis no Rol da ANS.
- Na análise da sensibilidade e especificidade dos estudos de teste diagnóstico¹⁷⁻²¹ incluídos, os PARECERISTAS identificaram alta sensibilidade e especificidade na detecção de EGFR e ALK em amostras de tecido em um estudo²⁰ e alta sensibilidade para ALK em outro¹⁹. Para ROS1 em tecido, um estudo demonstrou alta sensibilidade e especificidade²⁰, enquanto outro reportou baixa sensibilidade (44%) e alta especificidade¹⁸.
- Em plasma, um estudo comparou o NGS com o PCR para detecção de EGFR e encontrou alta sensibilidade, porém baixa especificidade (38%)¹⁷. Quando a análise foi restrita à mutação EGFR T790M em plasma, um estudo²¹ que comparou NGS e PCR mostrou baixa sensibilidade (66%) e alta especificidade. Um segundo estudo¹⁷ também comparando NGS e PCR em plasma para essa mutação encontrou alta sensibilidade e moderada especificidade (85%).

7.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE está descrita no documento submetido 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, ANEXO 2 - FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS, páginas 58 e 59.

Quadro 18. Características do processo de avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acurácia incluídos

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	QUADAS-2	Adequada	AMSTAR-2 e QUADAS-2

Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequada	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequada	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos que contribuíra com dados de acurácia

- O PROPONENTE utilizou adequadamente a ferramenta QUADAS-2²² (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) para avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários de acurácia.
- Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta AMSTAR-2²³ (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*) para avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática e a ferramenta QUADAS-2²² para avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários de acurácia.
- A diferença entre as ferramentas utilizadas pelo PROPONENTE e PARECERISTAS se deve ao fato da inclusão de diferentes delineamentos de estudos.

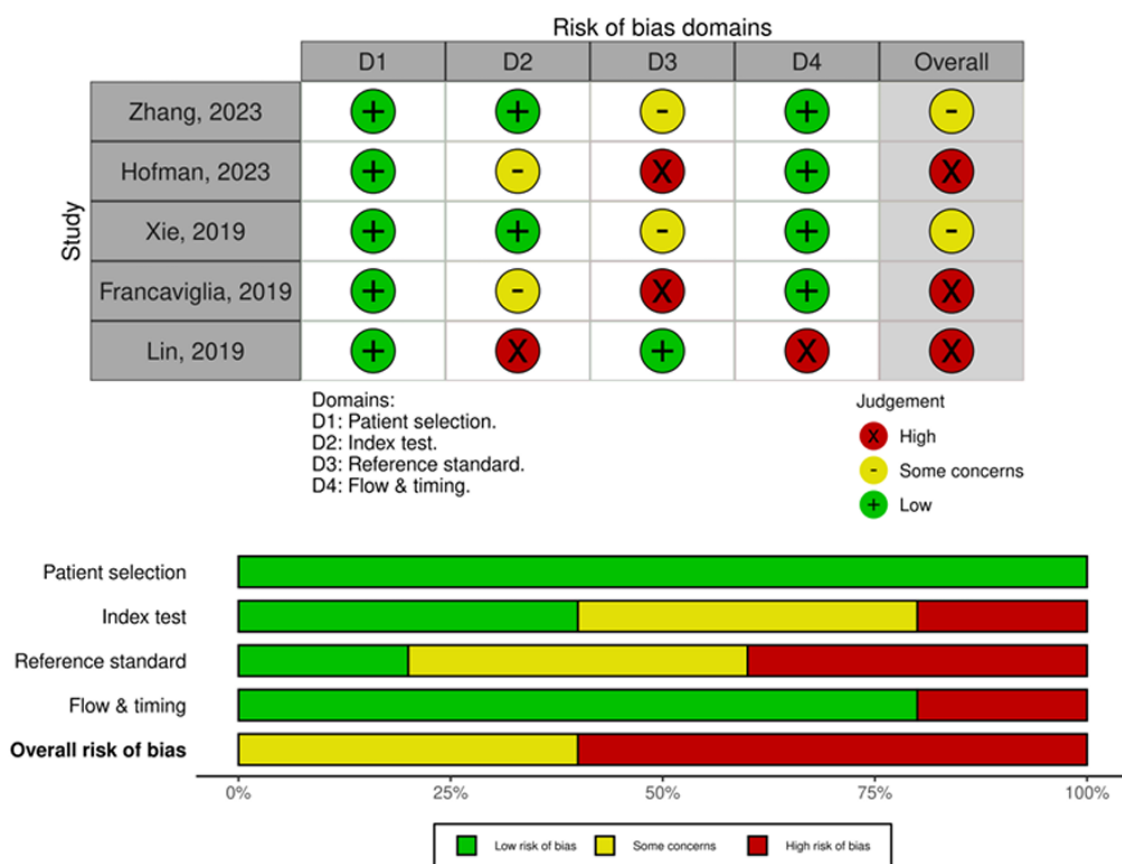
O PROPONENTE citou que os principais motivos para a maior incerteza no QUADAS-2²² foram: a interpretação do teste índice sem conhecimento prévio dos resultados do teste de referência e questões relacionadas ao teste padrão de referência. A seleção dos pacientes e o domínio de fluxo e temporalidade apresentaram maiores incertezas, principalmente pela falta de informações descritas nos artigos para responder às questões.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 5].

O resumo da avaliação do PROPONENTE está apresentado na **Figura 3**. Os PARECERISTAS realizaram a avaliação da qualidade da revisão sistemática incluída por meio da ferramenta AMSTAR-2²³ e dos estudos primários de acurácia por meio da ferramenta QUADAS-2²². A descrição da avaliação da revisão sistemática está apresentada no **Quadro 19** e dos estudos de acurácia diagnóstica no **Quadro 20 e Figura 4**.

Figura 3. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de acurácia apresentado pelo PROPONENTE

Figura 3. Análise do risco de viés pela ferramenta QUADAS-2 dos estudos incluídos.



Fonte: McGuinness, 2020. (101)

Quadro 19. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída na avaliação de acurácia na análise do PARECERISTAS – AMSTAR-2

Ferramenta AMSTAR-2	Castillo, 2026¹⁶
1. Pergunta da pesquisa (PICO)	Sim
2. Protocolo registrado antes do início da revisão*	Sim
3. Justificativa para a seleção do desenho de estudo	Não
4. Estratégias de busca adequadas*	Parcial
5. Seleção de estudo em duplicata	Sim
6. Extração de dados em duplicata	Sim
7. Relato e justificativa dos estudos excluídos*	Não
8. Descrição detalhada dos estudos incluídos	Não
9. Avaliação do risco de viés*	Sim
10. Fontes de financiamento dos estudos incluídos	Não
11. Métodos estatísticos apropriados*	Não
12. Impacto do risco de viés nas metanálises	Não
13. Risco de viés na interpretação e resultados*	Não
14. Discussão e explicação da heterogeneidade	Não
15. Investigação e discussão de viés de publicação*	Não
16. Conflito de interesse dos autores da revisão	Não
Confiança geral nos resultados	Criticamente baixa

*Domínios críticos da ferramenta.

Quadro 20. Qualidade metodológica dos estudos primários de acurácia incluídos na avaliação dos PARECERISTAS – QUADAS-2

Ferramenta QUADAS-2			Francaviglia, 2019 ¹⁷
Risco de viés	Seleção de pacientes		ALTA PREOCUPAÇÃO Citação: “Patients were divided into two cohorts. Cohort 1: 50 patients with advanced EGFR-mutated NSCLC (Table 1) who had progressed during first- or second-generation EGFR-TKI treatment, according to RECIST criteria (version 1.1), for whom were available both tumor tissue DNA (ttDNA) with a confirmed activating EGFR mutation at diagnosis and cfDNA at disease progression after TKI-inhibitor treatment; Cohort 2: 50 lung cancer patients (Table 2) who were either not suitable for tumor biopsy due to co-morbidities, or received a histological/cytological NSCLC diagnosis without an adequate amount of tissue to perform molecular characterization, and for whom cfDNA was available.” [página 2 do artigo] Justificativa: amostra não consecutiva, de conveniência, desenho de estudo do tipo caso-controle. Além disso, na coorte 1, foram incluídos apenas pacientes que apresentaram resultado positivo no teste referência e progressão após terapia-alvo, o que limita a generalização dos resultados.
	Teste índice		ALTA PREOCUPAÇÃO Citação: “Somatic alterations that involve driver oncogenes in lung carcinoma, were examined by Oncomine™ Lung cfDNA assay (Thermo Fisher Scientific) on IonTorrent S5 (Thermo Fisher Scientific). (...) Targeted libraries were prepared following the user guide instructions and were sequenced on the 520™ Chip. Raw data analyses, base calling and alignment were performed using Torrent Suite v5.4. Oncomine Liquid Biopsy DNA filtering was applied in Variant Caller v.5.4 (VC) to detect DNA changes when compared to reference genome hg19 (build 37). Identified mutations were further checked by manual inspection of BAM files using the Integrative Genomics Viewer (IGV) 2.3 (Broad Institute, Cambridge, MA).” “NGS ctDNA analysis at disease progression by the Oncomine™ Lung cfDNA assay was possible in 49 out of 50 cases, demonstrating the high feasibility of such approach (98% technical success rate). [...] The assay analyses 160 mutations in 11 genes implicated in lung cancer (ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PIK3CA, ROS1, and TP53) and detects somatic variants at low frequency (MAF 0.1% with 20ng cfDNA input).” [página 3 do artigo] Justificativa: não foi descrito se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de referência. Contudo, foi pré-estabelecido um limiar dos padrões de ponto de corte.

	Teste de referência	ALTA PREOCUPAÇÃO Citação: “MET gene copy-number (CN) status was assessed by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue 4µm tumor tissue sections using a dual-color FISH probe set. [...] A sample was considered to have MET amplified if the mean MET/CEN7 ratio was ≥ 2.0 or, if the MET/ CEN7 ratio was <2.0, the MET CN was ≥ 6 copies/cell or MET signal clusters were seen in more than 10% of tumor cells.” “EGFR status was analyzed using cfDNA for all the 100 patients of the study by standard methods: real-time PCR. [...] EGFR status on ttDNA was analyzed as previously described.” [página 3 do artigo] Justificativa: o teste de referência provavelmente classifica corretamente a condição de interesse. Porém, para algumas comparações não foi descrito se os resultados do teste de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados dos testes índice.
	Fluxo e temporalidade	ALTA PREOCUPAÇÃO Citação: “Cohort 1: 50 patients with advanced EGFR-mutated NSCLC (Table 1) who had progressed during first- or second-generation EGFR-TKI treatment, according to RECIST criteria (version 1.1), for whom were available both tumor tissue DNA (ttDNA) with a confirmed activating EGFR mutation at diagnosis and cfDNA at disease progression after TKI-inhibitor treatment; Cohort 2: 50 lung cancer patients (Table 2) who were either not suitable for tumor biopsy due to co-morbidities, or received a histological/cytological NSCLC diagnosis without an adequate amount of tissue to perform molecular characterization, and for whom cfDNA was available.” [páginas 2-3 do artigo] “NGS ctDNA analysis at disease progression by the Oncomine™ Lung cfDNA assay was possible in 49 out of 50 cases” [página 3 do artigo] Justificativa: o teste índice foi realizado após progressão à terapia alvo definida pelo teste referência (coorte 1). O intervalo entre as coletas representa preocupação significativa. Quase todos os pacientes foram incluídos na análise (49/50 para o NGS) e receberam o mesmo teste de referência.
Aplicabilidade	Seleção de pacientes	BAIXA PREOCUPAÇÃO Citação: “Cohort 1: 50 patients with advanced EGFR-mutated NSCLC (Table 1) who had progressed during first- or second-generation EGFR-TKI treatment.” [página 2 do artigo]

		Justificativa: foram incluídos pacientes com CPCNP avançado, o que consiste na população de interesse.
Teste índice		BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa
Teste de referência		BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponde à pergunta de pesquisa.
Hofman, 2023¹⁸		
Risco de viés	Seleção de pacientes	BAIXA PREOCUPAÇÃO Citação: <i>"This study aimed to compare, prospectively, the results of ROS1 rearrangement screening by ROS1 IHC and RNA NGS for 810 NS-NSCLC patients. [...] Between September 2021 and February 2023, 810 NS-NSCLC patients were tested systematically by ROS1 IHC and DNA and RNA NGS."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: estudo com desenho prospectivo. Foram excluídos (7%; 65/875) pacientes que falharam em NGS (teste índice) ou FISH (teste confirmatório tanto do teste índice quanto do referência). A taxa de perdas foi baixa e portanto foi julgado baixo risco de viés.
	Teste índice	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>"The Oncomine™ Precision Assay GX panel (OPA) provided by Thermo Fisher Scientific was utilized, targeting 50 key genes."</i> [página 4 do artigo] Justificativa: não foi descrito se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do teste de referência. Além disso, não foi pré-estabelecido um limiar dos padrões de ponto de corte.
	Teste de referência	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>"The formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue, with a thickness of 4 µm, was subjected to immunohistochemistry. To evaluate the staining intensity for each case, an assessment was conducted. An H-score, ranging from 0 to 300, was calculated for each case by multiplying the staining intensity (0 indicating no staining, 1 representing weak staining but more than the background staining, 2 indicating moderate staining, and 3 indicating strong staining) by the percentage of positive tumor cells."</i> [página 3 do artigo] <i>"De-paraffinization of 4-micron formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections was performed before conducting a pre-treatment step of heat-induced epitope retrieval (HIER) using SPoT-Light Tissue Pretreatment Solution (Thermo Fisher Scientific) at pH 7. Cases were categorized as ROS1 FISH positive if they demonstrated at</i>

		<i>least 15% of cells with split signals at least one signal distance apart or an isolated centromeric 30 (green signal) pattern. This 15% cutoff was determined by in-house validation and adheres to international guidelines.”</i> [página 4 do artigo] Justificativa: o teste de referência provavelmente classifica corretamente a condição de interesse. Porém, não foi descrito se os resultados do teste de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados dos testes índice.
	Fluxo e temporalidade	INCERTO Justificativa: o estudo não descreve em que momento foram realizadas as coletas das amostras para teste. Porém, todos os pacientes foram incluídos na análise e receberam os mesmos testes de referência.
Aplicabilidade	Seleção de pacientes	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>“Between September 2021 and February 2023, 810 NS-NSCLC patients were tested systematically by ROS1 IHC and DNA and RNA NGS.”</i> [página 2 do artigo] <i>“our cohort of NS-NSCLC patients contains more than 30% of patients with early-stage disease, which is associated with a lower number of rearranged ROS1 tumors”</i> [página 6 do artigo] Justificativa: foram incluídos mais de 30% dos pacientes com CPNPC não-escamoso estágios I e II, não correspondendo à população de interesse.
	Teste índice	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa
	Teste de referência	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponde à pergunta de pesquisa.
Lin, 2019¹⁹		
Risco de viés	Seleção de pacientes	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>“From January 2014 to December 2017, 55 ALK-positive patients at Zhejiang Cancer Hospital were enrolled. The inclusion criteria were: (1) pathologically confirmed advanced NSCLC with at least 1 measurable lesion; (2) ALK-positive assessed with any of the 3 methods: FISH, immunohistochemistry (IHC), and Next-generation sequencing (NGS).”</i> [página 2 do artigo] Justificativa: estudo com amostra de conveniência do tipo caso-controle.
	Teste índice	INCERTO

		<i>"Geneseeq Technology (Nanjing, China) was responsible for the whole NGS as a centralized clinical testing center. The KAPA Hyper Prep Kit (Kapa Biosystems, USA) was utilized for DNA library preparation as a versatile reagent kit adapted to the Illumina platform. [...] All procedures were conducted according to the manufacturers' protocols."</i> [página 2 do artigo] <i>"FISH signals were evaluated independently by two technicians who were blinded to the patient's history and histologic findings."</i> "were assessed by FISH, IHC and NGS concurrently" Justificativa: Houve mascaramento apenas para o FISH, mas não há informação para o ICH ou NGS. Os testes foram realizados simultaneamente e foram empregados métodos subjetivos sem pontos de corte estabelecidos, principalmente para ICH.
	Teste de referência	INCERTO <i>"FISH signals were evaluated independently by two technicians who were blinded to the patient's history and histologic findings. All samples were examined by pathologists to identify tumor cell enriched areas [...]. The criteria for ALK status determination in sample was: At least 50 tumor cells were observed."</i> [página 2 do artigo] <i>"Immunohistochemistry for ALK protein expression was performed on FFPE sections using VENTANA ALK(Clone D5F3)CDx Kit [...]. Presence of strong granular cytoplasmic staining in tumor cells (any percentage of positive tumor cells) is considered positive for ALK."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: o teste de referência provavelmente classifica corretamente a condição de interesse. Além disso, foi descrito que os resultados do teste FISH foram interpretados sem o conhecimento dos resultados dos testes índice. Porém não foi descrito se o mesmo aconteceu com a interpretação do teste IHQ.
	Fluxo e temporalidade	INCERTO <i>"The present study included 55 ALK-positive patients, of whom 45 cases were assessed by FISH, IHC and NGS concurrently."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: não foi descrito o intervalo entre as coletas. Além disso, apenas 45 dos 55 pacientes (8% de perdas) foram incluídos na análise e receberam os mesmos testes de referência.

Aplicabilidade	Seleção de pacientes	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>"55 ALK-positive patients at Zhejiang Cancer Hospital were enrolled. The inclusion criteria were: (1) pathologically confirmed advanced NSCLC with at least 1 measurable lesion."</i> Justificativa: foram incluídos pacientes com CPCNP avançado, o que consiste na população de interesse. Porém foram incluídos no estudo os pacientes já diagnosticados com a mutação-alvo.
	Teste índice	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa
	Teste de referência	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponde à pergunta de pesquisa.
Xie, 2019²⁰		
Risco de viés	Seleção de pacientes	BAIXA PREOCUPAÇÃO <i>"From March 2015 to July 2016, patients who met the following inclusion and exclusion criteria were prospectively enrolled in the study. [...] registered under ClinicalTrials.gov (NCT02420405). [...] Specimens with tumor content more than 5% were selected for NGS."</i> <i>[página 2 do artigo]</i> <i>"Of the 85 patients with non-squamous NSCLC, 77 had sufficient tissues for both conventional gene tests and NGS."</i> <i>[página 3 do artigo]</i> Justificativa: amostra consecutiva e de conveniência, 9,4% (8/85) da amostra foi excluída devido a insuficiência de tecido para testagem.
	Teste índice	INCERTO <i>"Kit. Classic driver mutations, including KRAS, BRAF, RET, and MET detected by NGS, were verified by conventional methods of real-time PCR, real-time PCR, quantitative reverse transcription PCR, and FISH, respectively."</i> Justificativa: Não há informação sobre mascaramento na avaliação dos resultados dos testes
	Teste de referência	ALTA PREOCUPAÇÃO

		<i>"EGFR mutations were detected by the amplification refractory mutation system PCR with the use of EGFR 21 Mutations Detection Kit (Amoy Diagnostics, Xiamen, China). DNA was extracted [...] according to the manufacturer's instructions. [...] ALK fusion was tested by IHC with the use of VENTANA ALK (D5F3) assay (F. Hoffmann-La Roche, Tucson, AZ). [...] ROS1 fusion was tested by quantitative reverse transcription PCR with the use of ROS1 Gene Fusions Detection Kit (Amoy Diagnostics)."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: o teste de referência provavelmente classifica corretamente a condição de interesse. Não foi descrito se os resultados do padrão de referência foram interpretados sem o conhecimento dos resultados dos testes índice.
	Fluxo e temporalidade	BAIXA PREOCUPAÇÃO <i>"All samples were obtained from EBUS-TBNA that was performed under moderate sedation as previously described [11]. [...] Of the 85 patients with non-squamous NSCLC, 77 had sufficient tissues for both conventional gene tests and NGS."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: o intervalo entre as coletas não representa preocupação significativa e todos os pacientes receberam o mesmo teste de referência. Além disso, apenas 77 dos 85 pacientes (9,4% de perdas) foram incluídos na análise e receberam os mesmos testes de referência.
Aplicabilidade	Seleção de pacientes	BAIXA PREOCUPAÇÃO <i>"Inclusion criteria were (1) treatment-naïve patients suspected to have advanced (IIIA to IV) non-squamous NSCLC."</i> [página 2 do artigo] Justificativa: foram incluídos pacientes com CPCNP avançado, o que consiste na população de interesse.
	Teste índice	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa
	Teste de referência	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: a condição-alvo definida pelo padrão de referência corresponde à pergunta de pesquisa.
Zhang, 2023²¹		
Risco de viés	Seleção de pacientes	ALTA PREOCUPAÇÃO <i>"Plasma and tissue samples were collected from patients with lung adenocarcinoma [...] between December 2009 and April 2019. In total, 821 plasma samples were collected for T790M mutation detection by ddPCR and NGS,</i>

		<i>and 201 matched tissue and plasma samples were used for T790M mutation detection by ddPCR. [...] In addition, a total of 56 patients with lung adenocarcinoma in Beijing Chest Hospital from December 2009 to April 2019 were analyzed retrospectively to assess the relationship between T790M mutation status/abundance and the response to third-generation EGFR-TKIs, as well as the prognosis.”</i> [páginas 2-3 do artigo] Justificativa: amostra não consecutiva, não foram relatadas exclusões no estudo. Além disso, a amostra consistiu em pacientes já diagnosticados com a mutação-alvo.
	Teste índice	INCERTO <i>“All samples were obtained before the application of third-generation EGFR-TKIs, with an interval of less than 21 days between the tissue and matched plasma samples. In total, 821 plasma samples were collected for T790M mutation detection by ddPCR and NGS, and 201 matched tissue and plasma samples were used for T790M mutation detection by ddPCR.”</i> [página 2 do artigo] Justificativa: Não há informação sobre mascaramento na avaliação dos resultados dos testes
	Teste de referência	INCERTO <i>“All samples were obtained before the application of third-generation EGFR-TKIs, with an interval of less than 21 days between the tissue and matched plasma samples. In total, 821 plasma samples were collected for T790M mutation detection by ddPCR and NGS, and 201 matched tissue and plasma samples were used for T790M mutation detection by ddPCR.”</i> [página 2 do artigo] Justificativa: Não há informação sobre mascaramento na avaliação dos resultados dos testes
	Fluxo e temporalidade	BAIXA PREOCUPAÇÃO <i>“All samples were obtained before the application of third-generation EGFR-TKIs, with an interval of less than 21 days between the tissue and matched plasma samples. [...] In total, 821 plasma samples were collected for T790M mutation detection by ddPCR and NGS, and 201 matched tissue and plasma samples were used for T790M mutation detection by ddPCR.”</i> [página 2 do artigo]

		Justificativa: o intervalo entre as coletas não representa preocupação significativa e todas as amostras foram incluídas na análise e receberam o mesmo teste de referência.
Aplicabilidade de	Seleção de pacientes	INCERTO Justificativa: foram incluídos pacientes com CPCNP, porém não fica claro o estadiamento da população e se foram incluídas amostras de pacientes com CPCNP estágio inicial (I, II ou IIIa) na fase do estudo de detecção da mutação-alvo.
	Teste índice	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa
	Teste de referência	BAIXA PREOCUPAÇÃO Justificativa: métodos do teste índice não diferem daqueles definidos pela pergunta de pesquisa

*Domínios considerados críticos na ferramenta QUADAS-2. O QUADAS -2 fornece orientação para classificar a qualidade do artigo como: baixa, incerta ou alta.²²

Figura 4. Qualidade metodológica dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na avaliação de acurácia apresentada pelos PARECERISTAS

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Francaviglia, 2019	+	+	+	+	+	+	+
Hofman, 2023	+	+	+	?	+	+	+
Lin, 2019	+	?	?	?	+	+	+
Xie, 2019	+	?	+	+	+	+	+
Zhang, 2023	+	?	?	+	?	+	+

+ High
 ? Unclear
 + Low

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

- Na análise do PROPONENTE, a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa ou baixa para todos os desfechos devido às limitações dos estudos incluídos e à presença de evidência indireta.
- A revisão incluída pelo PARECERISTAS apresentou qualidade metodológica criticamente baixa por falhas na estratégia de busca, no relato dos estudos excluídos, nos métodos estatísticos, na consideração do risco de viés, na interpretação dos achados e na discussão sobre viés de publicação. Em razão dessas limitações, os resultados devem ser interpretados com cautela.
- Os PARECERISTAS também avaliaram a qualidade metodológica dos estudos de acurácia diagnóstica¹⁷⁻²¹ incluídos pelo PROPONENTE através da ferramenta QUADAS-2.²² Dois estudos apresentaram alto risco quanto a seleção de pacientes por serem do tipo caso-controle. Os itens dos testes índice e de referência também foram avaliados com alto risco ou incerto devido à ausência de descrição quanto ao mascaramento na avaliação dos testes. O fluxo e a temporalidade foram avaliados com alto risco em três estudos e como incerto nos outros dois, principalmente devido ao intervalo entre coletas. Por fim, três estudos apresentaram problemas de aplicabilidade, sendo a limitação principal a população que não atendeu totalmente ao PICO do presente relatório.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

A avaliação do conjunto da certeza das evidências realizada pelo PROPONENTE está descrita no **Quadro 21**. Já a avaliação dos PARECERISTAS foi apresentada no **Quadro 22**.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências de acurácia (abordagem GRADE)
apresentada pelo PROPONENTE

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Concordância – versus FISH							
2	estudo observacional	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Concordância – versus IHQ							
2	estudo observacional	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Concordância – versus métodos convencionais							
2	estudo observacional	grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa
Concordância – versus ddPCR							
1	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Sensibilidade – versus ddPCR							
1	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Especificidade – versus ddPCR							
1	estudo observacional	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

IHQ: imuno- histoquímica; FISH: hibridização *in situ* por Fluorescência; ddPCR: reação em cadeia da polimerase digital em gotículas. ¹Considera estudos que incluiu pacientes com histologia não especificada.

Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para estudos de acurácia diagnóstica (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

(A) Abordagem GRADE para os resultados da revisão sistemática incluída¹⁶.

EGFR

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Castillo, 2026¹⁶) para diagnosticar mutação EGFR em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade combinada: 0,93 (IC 95%: 0,88 para 0,96)

Especificidade combinada: 0,97 (IC 95%: 0,91 para 0,99)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 31,42%	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 26,97%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	292 (276 a 302)	253 (239 a 261)	767 (7)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação EGFR em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	22 (12 a 38)	19 (11 a 33)			
Verdadeiros-negativos	665 (624 a 679)	706 (662 a 721)	767 (7)		
Falsos-positivos	21 (7 a 62)	22 (7 a 66)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos que analisaram a mutação EGFR (7 estudos). Foi realizado o cálculo de proporção ponderada (241/767, 31,42%, Anexo I).

b. Prevalência: o segundo dado de prevalência foi calculado usando todos os estudos que analisaram a mutação EGFR (7 estudos). Foi realizada uma metanálise de proporção aplicando efeitos fixos (26,97%, Anexo I).

c. Limitações metodológicas: a revisão de Castillo, 2026¹⁶ avaliou o risco de viés dos estudos incluídos em sua metanálise, classificando-os como alto ou incerto nos domínios de seleção dos pacientes, teste índice, teste de referência, fluxo e temporalidade, a depender do estudo, conforme descrito na tabela suplementar 5 (página 6 do suplemento) (redução em dois níveis).

d. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

ALK

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Castillo, 2026¹⁶) para diagnosticar mutação ALK em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade combinada: 0,99 (IC 95%: 0,16 para 1,00)

Especificidade combinada: 0,98 (IC 95%: 0,88 para 1,00)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 4,55%	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^b 4,85%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	292 (276 a 302)	253 (239 a 261)	767 (4)	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	A sensibilidade e especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	22 (12 a 38)	19 (11 a 33)			
Verdadeiros-negativos	665 (624 a 679)	706 (662 a 721)	767 (4)		
Falsos-positivos	21 (7 a 62)	22 (7 a 66)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência mediana foi calculada usando todos os estudos que analisaram a mutação ALK (4 estudos). Foi realizado o cálculo de proporção ponderada (189/4152, 4,55%, Anexo I).

b. Prevalência: o segundo dado de prevalência foi calculado usando todos os estudos que analisaram a mutação ALK (4 estudos). Foi realizada uma metanálise de proporção aplicando efeitos fixos (4,85%, Anexo I).

c. Limitações metodológicas: a revisão de Castillo, 2026¹⁶ avaliou o risco de viés dos estudos incluídos em sua metanálise, classificando-os como alto ou incerto nos domínios de seleção dos pacientes, teste índice, teste de referência, fluxo e temporalidade, a depender do estudo, conforme descrito na tabela suplementar 5 (página 6 do suplemento) (redução em dois níveis).

d. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

(B) Abordagem GRADE para os resultados dos estudos de acurácia diagnóstica¹⁷⁻²¹.

EGFR

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Xie, 2019²⁰) para diagnosticar mutação EGFR em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 1,00 (IC 95%: 0,89 para 1,00)

Especificidade: 0,91 (IC 95%: 0,79 para 0,98)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 41,55%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	416 (370 a 416)	77	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas.
Falsos-negativos	0 (0 a 46)	(1)		
Verdadeiros-negativos	532 (462 a 573)	77		
Falsos-positivos	53 (12 a 123)	(1)		

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com EGFR pelo teste referência (32/77, 41,55%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses relacionados aos testes índice e de referência. (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

Deve-se usar o teste NGS (amostra de plasma - Francaviglia, 2019¹⁷) para diagnosticar mutação EGFR em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 0,98 (IC 95%: 0,87 para 1,00)

Especificidade: 0,38 (IC 95%: 0,09 para 0,76)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 84%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	823 (731 a 840)	50	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em plasma) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas.
Falsos-negativos	17 (0 a 109)	(1)		
Verdadeiros-negativos	61 (14 a 122)	50		
Falsos-positivos	99 (38 a 146)	(1)		

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com EGFR pelo teste referência (42/50, 84%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, tempo e aos testes índice e de referência. (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

ALK

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Lin, 2019¹⁹) para diagnosticar mutação ALK em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 0,92 (IC 95%: 0,81 para 0,98)

Especificidade: 0,00 (IC 95%: 0,00 para 0,71)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 82%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	754 (664 a 804)	34	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,d}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	66 (16 a 156)	(1)		
Verdadeiros-negativos	9 (9 a 128)	34		
Falsos-positivos	171 (52 a 171)	(1)		

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com ALK pelo teste referência (28/34, 82%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, tempo e ao teste índice e incertezas quanto à generalização dos resultados devido a diferenças na população. (redução em dois níveis).

c. Evidência indireta: 9% (5/55) da amostra apresentam diagnóstico de CPCNP mas com subtipo “não especificado de outra forma” sem mencionar se é escamoso ou não-escamoso (redução em um nível).

d. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Xie, 2019²⁰) para diagnosticar mutação ALK em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 1,00 (IC 95%: 0,63 para 1,00)

Especificidade: 1,00 (IC 95%: 0,95 para 1,00)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 10,38%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	104 (65 a 104)	77	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	0 (0 a 39)	(1)		
Verdadeiros-negativos	896 (851 a 896)	77		
Falsos-positivos	0 (0 a 45)	(1)		

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com ALK pelo teste referência (8/77, 10,38%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses relacionados aos testes índice e de referência. (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

ROS1

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Hofman, 2023¹⁸) para diagnosticar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 0,44 (IC 95%: 0,28 para 0,62)

Especificidade: 1,00 (IC 95%: 1,00 para 1,00)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
--------------------	--	-----------------------------------	------------------------------	-----------------------------

	Prevalência ^a 1,97%			
Verdadeiros-positivos	9 (6 a 12)	810 (1)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c,d}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	11 (8 a 14)			
Verdadeiros-negativos	980 (980 a 980)	810 (1)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,d}	
Falsos-positivos	0 (0 a 0)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com ROS1 pelo teste referência (16/810, 1,97%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses quanto aos testes índice e de referência e incertezas quanto à generalização dos resultados devido a diferenças na população. (rebaixado em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

d. Evidência indireta: foram incluídos na amostra mais de 30% dos pacientes com CPNPC não-escamoso estágios I e II (redução em um nível).

Deve-se usar o teste NGS (amostra em tecido - Xie, 2019²⁰) para diagnosticar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 1,00 (IC 95%: 0,03 para 1,00)

Especificidade: 1,00 (IC 95%: 0,95 para 1,00)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 1,29%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	13 (0 a 13)	77 (1)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	0 (0 a 13)			
Verdadeiros-negativos	987 (938 a 987)	77 (1)		
Falsos-positivos	0 (0 a 49)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com ROS1 pelo teste referência (1/77, 1,29%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses relacionados aos testes índice e de referência. (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

EGFR T790M

Deve-se usar o teste NGS (amostra de plasma - Zhang, 2023²¹) para diagnosticar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 0,66 (IC 95%: 0,60 para 0,71)

Especificidade: 1,00 (IC 95%: 0,99 para 1,00)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 34,2%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	226 (205 a 243)	821 (1)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra de plasma) para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-negativos	116 (99 a 137)			
Verdadeiros-negativos	658 (651 a 658)	821 (1)		
Falsos-positivos	0 (0 a 7)			

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com EGFR T790M pelo teste referência (281/821, 34,2%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, incertezas quanto à aplicabilidade da amostra selecionada (redução em dois níveis).

c. Evidência indireta: foram incluídos pacientes com CPCNP, porém não fica claro o estadiamento da população e se foram incluídas amostras de pacientes com CPCNP estágio inicial (I, II ou IIIa) na fase do estudo de detecção da mutação-alvo (redução em um nível).

Deve-se usar o teste NGS (amostra de plasma - Francaviglia, 2019¹⁷) para diagnosticar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP?

Sensibilidade: 1,00 (IC 95%: 0,88 para 1,00)

Especificidade: 0,85 (IC 95%: 0,62 para 0,97)

Resultado do teste	Número de resultados por 100.000 pacientes testados (IC 95%) Prevalência ^a 60%	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Verdadeiros-positivos	600 (528 a 600)	50		
Falsos-negativos	0 (0 a 72)	(1)		
Verdadeiros-negativos	340 (248 a 388)	50	⊕○○○ Muito baixa ^{b,c}	A sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra de plasma) para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas.
Falsos-positivos	60 (12 a 152)	(1)		

IC: Intervalo de confiança

Explicações

a. Prevalência: a prevalência foi calculada pela proporção dos pacientes diagnosticados com EGFR T790M pelo teste referência (30/50, 60%).

b. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, tempo e quanto aos testes índice e de referência (redução em dois níveis).

c. Imprecisão: ampla incerteza no resultado com base nos valores absolutos (redução em dois níveis).

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

- O PROPONENTE avaliou a qualidade das evidências de acurácia utilizando o sistema GRADE para evidências de intervenção. Essa escolha foi justificada com base na análise da UAT 149²⁴, que também optou pelo GRADE de intervenção por não ter realizado metanálise. A justificativa de usar o modelo de intervenção por falta de metanálise é frágil. Segundo o *GRADE Handbook*²⁵, estudos de diagnóstico exigem um framework próprio que conecte a acurácia (sensibilidade/especificidade) ao prejuízo clínico, o que o modelo de intervenção não avalia.
- Segundo o PROPONENTE, a qualidade geral da evidência para os desfechos de concordância do NGS (em tecido ou plasma) em comparação aos métodos diagnósticos convencionais foi classificada como baixa a muito baixa. Essa classificação deve-se ao risco de viés, às limitações inerentes ao desenho dos estudos incluídos (estudos de acurácia diagnóstica) e às evidências indiretas (alguns estudos incluíram pacientes com histologia não especificada).
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza geral da evidência como muito baixa utilizando o GRADE de acurácia diagnóstica para a revisão sistemática¹⁶ incluída e para os estudos de acurácia diagnóstica¹⁷⁻²¹.

- Quanto à avaliação da revisão sistemática¹⁶, para duas mutações (EGFR e ALK), na comparação entre o painel NGS em tecido e os métodos convencionais (PCR ou IHQ/FISH):
 - **EGFR**: a sensibilidade [0,93 (IC 95%: 0,88 para 0,96)] e a especificidade [0,97 (IC 95%: 0,91 para 0,99)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas.
 - **ALK**: a sensibilidade [0,99 (IC 95%: 0,16 para 1,00)] e a especificidade [0,98 (IC 95%: 0,88 para 1,00)] do painel de NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas.
- Na avaliação dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos¹⁷⁻²¹, para as mutações EGFR (amostra de tecido e de plasma), ALK (amostra de tecido), ROS1 (amostra de tecido) e EGFR T790M (amostras de plasma), foi identificado que:
 - **EGFR (amostra tecido)**²⁰: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,89 para 1,00)] e a especificidade [0,91 (IC 95%: 0,79 para 0,98)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
 - **EGFR (amostra plasma)**¹⁷: a sensibilidade [0,98 (IC 95%: 0,87 para 1,00)] e a especificidade [0,38 (IC 95%: 0,09 para 0,76)] do painel NGS (amostra em plasma) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
 - **ALK (amostra tecido)**¹⁹: a sensibilidade [0,92 (IC 95%: 0,81 para 0,98)] e a especificidade [0,00 (IC 95%: 0,00 para 0,71)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas.
 - **ALK (amostra tecido)**²⁰: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,63 para 1,00)] e a especificidade [1,00 (IC 95%: 0,95 para 1,00)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência

foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.

- **ROS1 (NGS vs IHQ, amostra tecido)¹⁸**: a sensibilidade [0,44 (IC 95%: 0,28 para 0,62)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP é incerta. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas. A especificidade [1,00 (IC 95%: 1,00 para 1,00)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP é incerta. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
- **ROS1 (NGS vs PCR, amostra tecido)²⁰**: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,03-1,00)] e a especificidade [1,00; (IC 95%: 0,95-1,00)] do painel NGS para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
- **EGFR T790M (amostra em plasma)²¹**: a sensibilidade [0,66; (IC 95%: 0,60-0,71)] e a especificidade [1,00; (IC 95%: 0,99-1,00)] do painel NGS para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas.
- **EGFR T790M (amostra em plasma)¹⁷**: a sensibilidade [1,00; (IC 95%: 0,88-1,00)] e a especificidade [0,85; (IC 95%: 0,62-0,97)] para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de acurácia.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	"[...] Foram incluídos cinco estudos de acurácia diagnóstica. Os principais comparadores considerados foram IHQ, FISH, PCR e métodos convencionais (resultados de múltiplas técnicas agrupados). As mutações avaliadas foram EGFR, ROS1 e ALK. Os estudos avaliaram a concordância do painel NGS frente a diferentes comparadores. Em termos de concordância, o estudo publicado por Lin et al., 2019(81) avaliou a detecção da fusão ALK por meio de FISH, IHQ e NGS. Os resultados indicaram maior concordância entre NGS e IHQ (92,7%), seguida pela concordância de NGS e FISH (82,4%). O estudo sugere que a combinação de métodos pode aumentar a precisão diagnóstica, mas	A proposta avaliada consiste na incorporação de um painel de NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático. Foi localizada uma revisão sistemática¹⁶ que avaliou a acurácia do painel NGS em amostra de tecido comparado aos testes padrão de referência (PCR, IHQ+FISH) em duas mutações (EGFR e ALK), e cinco estudos de acurácia diagnóstica¹⁷⁻²¹, que avaliaram a acurácia do painel NGS em amostra de tecido ou plasma comparado a testes padrão de referência (PCR, IHQ+FISH), em quatro mutações (EGFR, ALK, ROS1 e EGFR T790M). Há evidências de certeza muito baixa quanto à acurácia do painel NGS em amostra de tecido, provenientes de uma revisão sistemática¹⁶ de qualidade metodológica criticamente baixa, e de cinco estudos de acurácia diagnóstica¹⁷⁻²¹ que comparam o NGS a testes padrão de referência (PCR, IHQ+FISH). Quanto à avaliação da revisão sistemática¹⁶, para duas mutações (EGFR e ALK), na comparação entre o painel NGS em tecido e os métodos convencionais (PCR ou IHQ/FISH):

	destaca a vantagem do NGS em casos inconclusivos por FISH ou IHQ. (81) Já os estudos de Francaviglia et al., 2019(82) e Zhang et al., 2023 (85) investigaram a detecção da mutação EGFR e da EGFR T790M por meio do NGS e de métodos convencionais e ddPCR, respectivamente. Francaviglia et al., 2019 relataram uma concordância de 88% para a identificação da mutação EGFR e de 94% para a mutação EGFR T790M, indicando alta concordância entre os métodos. (82) Zhang et al., 2023, por sua vez, avaliaram a concordância da detecção da mutação EGFR T790M, sendo de 22,5% e com coeficiente Kappa no valor de 0,717 ($0,6 \leq \text{Kappa} < 0,85$), o que sugere uma concordância substancial entre as técnicas. Ainda, pela tabela 2x2 apresentada no artigo foi possível calcular uma sensibilidade de 65,8% e uma especificidade de 100% de NGS frente a ddPCR para a detecção dessa mutação.	● EGFR: a sensibilidade [0,93 (IC 95%: 0,88 para 0,96)] e a especificidade [0,97 (IC 95%: 0,91 para 0,99)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas. ● ALK: a sensibilidade [0,99 (IC 95%: 0,16 para 1,00)] e a especificidade [0,98 (IC 95%: 0,88 para 1,00)] do painel de NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas. Na avaliação dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos¹⁷⁻²¹, para as mutações EGFR (amostra de tecido e de plasma), ALK (amostra de tecido), ROS1 (amostra de tecido) e EGFR T790M (amostras de plasma), foi identificado que: ● EGFR (amostra tecido)²⁰: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,89 para 1,00)] e a especificidade [0,91 (IC 95%: 0,79 para 0,98)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar a mutação EGFR em
--	--	--

	Adicionalmente, Xie et al., 2019 (83) também avaliaram a detecção das mutações EGFR, ALK e ROS1 através NGS versus métodos convencionais, com concordância de 100% entre os métodos. (83) Hofman et al., 2023 (84) avaliou a detecção de ROS1 comparando RNA NGS com IHQ e FISH. A IHQ detectou 36 casos positivos para ROS1, desses, 44% e 42% foram confirmados como positivos pelo RNA NGS e FISH respectivamente. A análise sugere a ocorrência de falsos positivos com o uso IHQ, que identificou rearranjos de ROS1 que não foram confirmados pelo RNA NGS e o FISH. [...]" <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 42].</i>	pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. ● EGFR (amostra plasma)¹⁷: a sensibilidade [0,98 (IC 95%: 0,87 para 1,00)] e a especificidade [0,38 (IC 95%: 0,09 para 0,76)] do painel NGS (amostra em plasma) para detectar a mutação EGFR em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. ● ALK (amostra tecido)¹⁹: a sensibilidade [0,92 (IC 95%: 0,81 para 0,98)] e a especificidade [0,00 (IC 95%: 0,00 para 0,71)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas. ● ALK (amostra tecido)²⁰: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,63 para 1,00)] e a especificidade [1,00 (IC 95%: 0,95 para 1,00)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ALK em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
--	--	--

		● ROS1 (NGS vs IHQ, amostra tecido)¹⁸: a sensibilidade [0,44 (IC 95%: 0,28 para 0,62)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP é incerta. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas. A especificidade [1,00 (IC 95%: 1,00 para 1,00)] do painel NGS (amostra em tecido) para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP é incerta. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. ● ROS1 (NGS vs PCR, amostra tecido)²⁰: a sensibilidade [1,00 (IC 95%: 0,03-1,00)] e a especificidade [1,00; (IC 95%: 0,95-1,00)] do painel NGS para detectar mutação ROS1 em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas. ● EGFR T790M (amostra em plasma)²¹: a sensibilidade [0,66; (IC 95%: 0,60-0,71)] e a especificidade [1,00; (IC 95%: 0,99-1,00)] do painel NGS para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas, à evidência indireta e à imprecisão das estimativas.
--	--	---

		• EGFR T790M (amostra em plasma)¹⁷: a sensibilidade [1,00; (IC 95%: 0,88-1,00)] e a especificidade [0,85; (IC 95%: 0,62-0,97)] para detectar mutação EGFR T790M em pacientes com CPCNP são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas.
Limitações	Não foi identificado.	A análise limitou-se às mutações EGFR, ALK, ROS1 e EGFR T790M devido à disponibilidade dos dados. Somente para essas mutações foi possível calcular a acurácia diagnóstica de acordo com os comparadores-alvo definidos no PICO.
Conclusões	“Com base no exposto acima, é possível afirmar que a utilização do painel NGS no contexto da ANS representa um avanço significativo para esses pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático (IIIB a IV). Essa abordagem possibilita a detecção precoce de mutações no momento do diagnóstico, auxiliando na escolha do tratamento mais adequado. Dessa forma, o tratamento farmacológico pode ser direcionado de maneira mais eficaz, evitando a administração de terapias ineficazes em	A proposta avaliada consiste na incorporação de um painel de NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático. Os resultados indicam que a sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido ou plasma) para detectar as mutações EGFR, ALK, ROS1 ou EGFR T790M em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas. A análise limitou-se a algumas mutações, devido à disponibilidade dos dados nos estudos incluídos.

	pacientes portadores de mutações específicas, para as quais estudos clínicos já demonstraram a ausência de resposta a determinados medicamentos. (16,23,54) ” <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 44].</i>	No cenário de certeza da evidência muito baixa, as estimativas numéricas são incertas e novos estudos podem mudá-las substancialmente.
--	---	---

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

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de acurácia

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. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Não há.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional

8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia e segurança foi realizada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as seções relevantes das Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de parecer técnico-científico (PTC)¹ ou revisões sistemáticas.²

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

(x) Outra síntese de evidência. Qual? O PROPONENTE não apresentou relatório de eficácia e segurança.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Neste relatório de avaliação crítica foram analisadas duas perguntas concomitantes sobre o NGS: acurácia diagnóstica e eficácia/segurança. Os dados sobre cada pergunta são apresentados separadamente.

8.1. Pergunta estruturada

Em pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) não escamoso avançado ou metastático, o tratamento orientado pelo painel de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para detecção de mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) é mais eficaz e seguro em comparação ao tratamento orientado por métodos tradicionais de testagem de gene único?

Quadro 25. Pergunta estruturada, com uso do acrônimo PICOS (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Não relatado.	Pacientes com CPNPC, não escamoso avançado ou metastático.

Intervenção (tecnologia)	Não relatado.	Tratamento orientado pelo painel NSG para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma.
Comparador	Não relatado.	Tratamento orientado por outro método de detecção de mutação.
Desfechos (outcomes)	Não relatado.	Primários: • Sobrevida global (SG) • Eventos adversos graves Secundários: • Sobrevida livre de progressão (SLP) • Qualidade de vida (QV) • Taxa de resposta completa • Quaisquer eventos adversos
Tipo de estudo	Não relatado.	Revisões sistemáticas.

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

O PROPONENTE não apresentou a pergunta estruturada em forma de PICO para avaliar a eficácia e segurança do painel NGS. Os PARECERISTAS optaram por apresentar separadamente a definição dos componentes do acrônimo PIRD para a pergunta sobre acurácia e PICO para a pergunta sobre eficácia e segurança.

8.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 8.1, os PARECERISTAS adotaram os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 26**.

Quadro 26. Critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia/segurança (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	Não relatado.	P (população): Pacientes com CPNPC, não escamoso avançado ou metastático. I (intervenção): Tratamento orientado pelo painel NSG para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma. C (comparador): Tratamento orientado por outro método de detecção de mutação. O (desfecho): Primários: SG, eventos adversos graves. Secundários: SLP, QV, taxa de resposta completa e quaisquer eventos adversos. (S) tipo de estudo: revisões sistemáticas.
Exclusão (PICOS)	Não relatado.	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não relatado.	Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação ou ao idioma.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade dos estudos de eficácia
O PROPONENTE não apresentou critérios de elegibilidade para estudos relatando eficácia/segurança; já os PARECERISTAS separaram em componentes do PIRD e PICO.

8.3. Busca por evidências

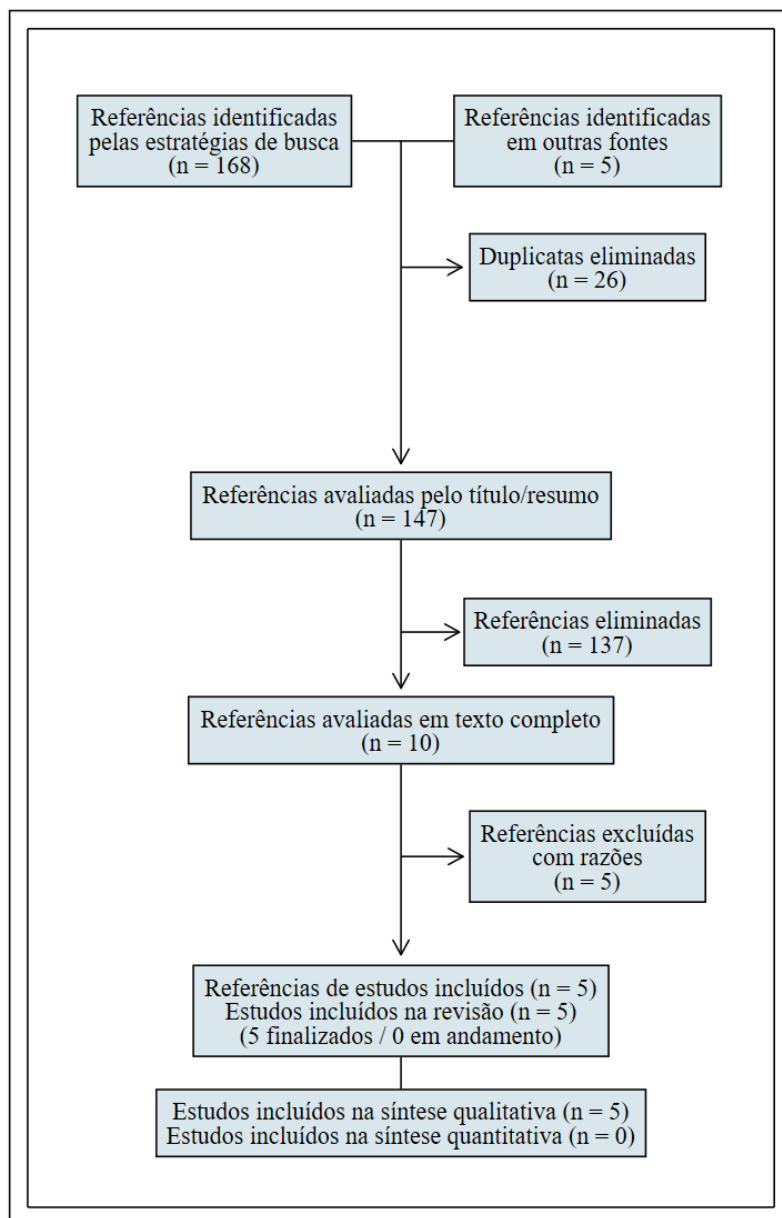
Os PARECERISTAS utilizaram a mesma estratégia de busca apresentada para acurácia (**Quadro 8 e Quadro 9**).

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
Os PARECERISTAS fizeram a busca em quatro bases de dados, além da busca base DANS de literatura cinzenta, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁵. Além disso, os PARECERISTAS aplicaram filtro por tipo de estudo, restringindo as buscas a revisões sistemáticas. Não foi realizada a busca por estudos em andamento devido a restrição de inclusão de estudos do tipo revisão sistemática.	

8.4. Seleção de estudos de intervenção e extração de dados

Características do processo de seleção dos estudos de eficácia e segurança foi realizada da mesma maneira citada no **Quadro 10**, pelos PARECERISTAS. O fluxograma de seleção dos PARECERISTAS está representado abaixo.

Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia, versão dos PARECERISTAS



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE não realizou seleção de estudos que avaliaram a eficácia/segurança.

Quadro 27. Estudos de eficácia/segurança excluídos após a leitura na íntegra e razões para exclusão
(versão dos PARECERISTAS)

PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Restrepo, 2024 ¹²	Intervenção (a intervenção não se destina a comparar o NGS com outros métodos de detecção de mutações, mas sim a avaliar tecnologias voltadas ao tratamento de pacientes portadores das mutações analisadas).
Chen, 2024 ¹³	Comparação (a comparação foi realizada entre o NGS em amostra de plasma e o NGS em amostra de tecido).
Jahani, 2025 ¹⁴	Desfecho (não relata dados de eficácia/segurança)
Sebastião, 2020 ¹⁵	Desfecho (não relata dados de eficácia/segurança)
Castillo, 2026 ¹⁶	Desfecho (não relata dados de eficácia/segurança)

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
O PROPONENTE não realizou seleção de estudos que avaliassem eficácia ou segurança. Os PARECERISTAS, por sua vez, excluíram os cinco estudos considerados na etapa de leitura na íntegra.

Quadro 28. Estudos de eficácia/segurança em andamento (versão dos PARECERISTAS)

PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Os pareceristas não realizaram a busca por estudos em andamento sobre eficácia/segurança do NGS.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos de eficácia em andamento
Os PARECERISTAS não realizaram buscas por estudos em andamento, uma vez que os critérios de inclusão foram definidos para estudos do tipo revisão sistemática.

8.5. Resultados

8.5.1 Características dos estudos de eficácia incluídos

O PROPONENTE não realizou a avaliação da eficácia/segurança do painel de NGS para orientar terapia-alvo.

Os PARECERISTAS não localizaram estudos que avaliaram a eficácia/segurança do tratamento orientado pelo painel NSG para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos de eficácia incluídos
Não é aplicável.

8.5.2 Resultados dos estudos de efetividade incluídos

O PROPONENTE não apresentou evidências de eficácia ou segurança do painel de NGS para orientar a terapia-alvo.

Após a fase de busca e seleção, os PARECERISTAS não localizaram estudo que apresentasse dados de eficácia ou segurança do tratamento orientado pelo painel NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma.

Os estudos observacionais de acurácia diagnóstica incluídos pelos PARECERISTAS, apresentaram alguns dados de eficácia que foram extraídos¹⁷⁻²¹. Os resultados estão descritos no **Quadro 29**.

Quadro 29. Resultados de eficácia dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na análise do PROPONENTE (versão PARECERISTAS)

Mutação	Estudo, ano	Teste índice vs Teste referência	Resultado de eficácia
Amostra de tecido			
EGFR	Xie, 2019 ²⁰ <i>[Figura 2, página 5 e item Response to Targeted Therapy página 3 do artigo]</i>	NGS tecido vs PCR em tecido	• Sobrevida livre de progressão: dos 28 pacientes tratados com EGFR-TKIs, 16 apresentaram uma sobrevida livre de progressão mediana de 13,7 meses, e os 12 pacientes restantes não apresentaram progressão. • Dois (dos cinco) pacientes com resultados negativos pelo PCR e positivo pelo NGS foram tratados com erlotinibe (EGFR-TKI) e alcançaram doença estável como sua melhor resposta, com SLP de 5 e 3 meses.
ALK	Lin, 2019 ¹⁹ <i>[Itens 3.4, 3.5 e 3.6, página 3 do artigo]</i>	NGS tecido vs IHQ ou FISH	• Sobrevida livre de progressão: os resultados não demonstraram diferença significativa. SLP em meses: FISH 8,8 meses; IHQ 10,3 meses e NGS 11,1 meses. • Taxa de resposta objetiva e de controle da doença: A taxa de resposta objetiva dos grupos FISH+ (70,6%), IHC+ (68,4%) e NGS+ (75%) foram semelhantes. E as taxas de controle da doença foram respectivamente 94,1%, 94,7% e 97,2%.
	Xie, 2019 ²⁰ <i>[Figura 2, página 5 e item Response to Targeted Therapy página 3 do artigo]</i>	NGS tecido vs IHQ+FISH	• Sobrevida livre de progressão: dos 5 pacientes que receberam terapia com inibidor de ALK, 1 apresenta sobrevida livre de progressão (SLP) de 24,6 meses, 1 apresenta SLP de 10,1 meses e os 3 pacientes restantes não apresentaram progressão.
ROS1	Xie, 2019 ²⁰	NGS tecido vs PCR em tecido	Sem resultados de eficácia relatados.
	Hofman, 2023 ¹⁸ <i>[Tabela 2, página 5 do artigo]</i>	NGS tecido vs IHQ ou FISH em tecido	Sem resultados de eficácia relatados.
Amostra de plasma			
EGFR	Francaviglia, 2019 ¹⁷	NGS plasma vs PCR plasma	Sem resultados de eficácia relatados.

EGFR T790M	Francaviglia, 2019 ¹⁷	NGS plasma vs PCR plasma	Taxa de resposta objetiva: 30 pacientes com resultados positivos por PCR receberam osimertinibe. Os dados clínicos estavam disponíveis para 14, com tratamento ainda em andamento. Um paciente apresentou resposta completa, cinco apresentaram resposta parcial, quatro estavam com doença estável e quatro apresentaram progressão.
EGFR T790M	Zhang, 2023 ²¹ <i>[Item Concordance e figura 1, página 3; e item prognosis página 4 do artigo]</i>	NGS plasma vs ddPCR em plasma	Taxa de resposta objetiva: 56 pacientes tratados com terapia-alvo, sendo 31 pacientes (55,4%) que receberam alflutinibe e 24 pacientes (42,9%) que receberam osimertinibe. 29 pacientes (51,8%) alcançaram resposta parcial, 25 pacientes (44,6%) alcançaram doença estável e dois pacientes (3,6%) alcançaram progressão da doença.

Legenda: ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; EGFR, Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; IC, intervalo de confiança; IHQ, Imuno-histoquímica; NGS, Sequenciamento de Nova Geração; PCR, Reação em Cadeia da Polimerase; ROS1, Gene ROS1 (c-ros oncogene 1).

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

- Os PARECERISTAS extraíram os resultados de eficácia dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos pelo PROPONENTE¹⁷⁻²¹. Apenas um estudo¹⁹ relatou dados quanto à eficácia em relação ao tipo de teste aplicado para detectar a mutação ALK. O resultado para sobrevida livre de progressão identificou que não houve diferença significativa entre os pacientes cujo diagnóstico mutacional foi orientado por NGS em comparação aos testes de referência. O mesmo padrão foi observado para o desfecho da taxa de resposta objetiva e de controle da doença¹⁹. Outros três estudos^{17,20,21} relataram resultados de eficácia em relação à terapia-alvo utilizada após a detecção da mutação. Um estudo¹⁸ não relatou resultados quanto à eficácia ou segurança.

8.5.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos na avaliação de eficácia

Não foi realizada avaliação da qualidade metodológica, pois nenhum estudo foi incluído na avaliação da eficácia/segurança.

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

Não é aplicável.

8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Uma avaliação narrativa da certeza da evidência (abordagem GRADE) foi realizada para o estudo observacional¹⁹ incluído pelo PROPONENTE que relatou dados de eficácia.

Quadro 30. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências para o estudo de eficácia (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS

Painel NGS comparado a IHQ ou FISH para pacientes com CPCNP e com mutação ALK (Lin, 2019 ¹⁹)			
Paciente ou população: pacientes com CPCNP e com mutação ALK Contexto: ambulatorial Intervenção: Painel NGS Comparação: IHQ ou FISH			
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida livre de progressão (SLP)	34 (1 observacional ¹⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS comparado ao diagnóstico realizado pelos testes de referência na SLP em pacientes com CPCNP e mutação em ALK. As medianas de SLP foram: 8,8 meses (FISH+), 10,3 meses (IHQ+) e 11,1 meses (NGS+).
Taxa de resposta objetiva	34 (1 observacional ¹⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS comparado ao diagnóstico realizado pelos testes de referência na taxa de resposta objetiva em pacientes com CPCNP e mutação em ALK. Taxa de resposta objetiva: 70,6% (FISH+), 68,4% (IHC+) e 75% (NGS+).
Taxa de controle da doença	34 (1 observacional ¹⁹)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS comparado ao diagnóstico realizado pelos testes de referência na taxa de controle da doença em pacientes com CPCNP e mutação em ALK. Taxas de controle da doença: 94,1% (FISH+), 94,7% (IHC+) e 97,2% (NGS+).
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observado. Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.			
Explicações a. Limitações metodológicas: o estudo foi avaliado com potenciais vieses de seleção e fluxo dos pacientes, tempo e aplicabilidade do teste índice e incertezas quanto a aplicabilidade dos testes de referência. (redução em dois níveis). b. Evidência indireta: 9% (5/55) da amostra apresentam diagnóstico de CPCNP mas com subtipo “não especificado de outra forma” sem mencionar se é escamoso ou não-escamoso (redução em um nível). Legenda: SLP: sobrevida livre de progressão; ALK, Quinase do Linfoma Anaplásico; FISH, Hibridização in situ por Fluorescência; IHQ, Imuno-histoquímica; NGS, Sequenciamento de Nova Geração			

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência do estudo observacional¹⁹ incluído pelo PROPONENTE, que relatou dados de eficácia. A certeza da evidência foi considerada incerta quanto ao efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS em comparação aos testes de referência sobre os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes com CPNPC e mutação em ALK.

8.6 Discussão e conclusões

Quadro 31. Componentes da discussão e das conclusões dos estudos de eficácia/segurança

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	Não relatado.	Os PARECERISTAS não identificaram evidências que avaliassem a eficácia/segurança do tratamento orientado pelo painel NSG para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma em pacientes com CPCNP. Um¹⁹ dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos pelo PROPONENTE relatou dados de eficácia comparando o teste NGS com os de referência para detecção da mutação ALK. É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS em comparação aos testes de referência sobre os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes com CPNPC e mutação em ALK (certeza muito baixa).

Limitações	Não relatado.	Evidências que avaliem a eficácia ou segurança do tratamento orientado pelo painel NGS para detecção de mutações em amostras de tecido ou plasma na população-alvo são escassas.
Conclusões	Não relatado.	São necessários mais estudos que avaliem a utilidade clínica do tratamento orientado pelo painel NGS na detecção de mutações em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC.

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

8.7 Elementos pós-texto

Quadro 32. Componentes dos elementos pós-texto dos estudos de eficácia/segurança

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. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Não há.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
--

Nenhum comentário adicional.

9. 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 econômicas³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

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

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O PROPONENTE adotou uma análise de custo-minimização com base na premissa de que o NGS apresenta concordância, sensibilidade e especificidade comparáveis aos testes convencionais, assumindo, portanto, equivalência clínica entre as alternativas. No entanto, essa premissa não pode ser confirmada devido à ausência de evidências científicas robustas que sustentem essa equivalência.

9.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 33**.

Quadro 33. Parâmetros da avaliação econômica

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	“A perspectiva adotada para este dossiê econômico é da Saúde Suplementar.” [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Horizonte temporal	“[...] adotou-se um horizonte temporal inferior a 1 ano[...].”	Adequado

	[20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	
População-alvo	"Pacientes com CPNPC não escamoso avançado (III B a IV) ou metastático." [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Tecnologia	"A intervenção adotada neste estudo foi o painel NGS em amostras de tecido ou plasma." [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Comparador	"[...] a atual análise de custo-minimização irá considerar somente o uso de PCR e IHQ [...]." [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Taxa de desconto anual	Não aplicado.	Adequado
Desfechos de saúde	"[...] por se tratar de uma análise de custo-minimização, assume-se equivalência clínica entre as alternativas comparadas; portanto, os desfechos clínicos não são objeto de avaliação no modelo econômico." [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Mensuração da efetividade	Parâmetros de efetividade não foram considerados por se tratar de análise de custo-minimização	Adequado para o modelo de custo-minimização.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Não foram consideradas por se tratar de análise de custo-minimização	Medidas de utilidade (quantificação de desfechos baseados em preferência) não são necessárias em análises de custo-minimização.
Estimativa de recursos e custos	"O custo do teste de NGS considerado no modelo econômico baseia-se na CBHPM 2025, utilizando o procedimento 4.05.03.87-9 – Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas de 20 kilobases a 1 megabase de DNA tumoral para análise de mutações somáticas por	Adequado

	qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou NGS) [...].” “Para a presente avaliação, foi desenvolvida uma análise de cenário utilizando os custos dos testes reportados no Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar (D-TISS).”	
Unidade monetária	Moeda Real (R\$) [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado
Método de modelagem	Custo-minimização	Parcialmente adequado A premissa de equivalência clínica entre as alternativas não pode ser confirmada devido à ausência de evidências científicas para a pergunta de interesse.
Pressupostos do modelo	Exclusão de custos indiretos; ausência de desconto; comparação restrita aos custos dos testes; realização do NGS em um único momento.	Adequado
Métodos analíticos	Não mencionada	Não se aplica.
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES	A planilha apresentada é reprodutível, mas as referências dos parâmetros utilizados não estão claramente apresentadas.

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

9.2 Resultados

Quadro 34. Principais resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Não se aplica	-
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	“O estudo apresenta estimativa de custo incremental entre as estratégias diagnósticas nos cenários analisados (CBHPM e D-TISS). Não foram estimados desfechos clínicos incrementais, pois a análise assume equivalência clínica entre as estratégias.” [20261000344 Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES]	Adequado considerando o modelo adotado.
Análise de sensibilidade	Foi realizada análise de cenário utilizando custos provenientes da CBHPM e do D-TISS.	Parcialmente adequado. O relatório apresenta análise de cenário utilizando diferentes fontes de custo (CBHPM e D-TISS), o que permite avaliar a variação dos resultados econômicos conforme os valores utilizados. Entretanto, não são descritas análises formais de sensibilidade ou avaliação sistemática da incerteza dos parâmetros.
Caracterização da heterogeneidade	Não mencionada.	Adequado

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
Não há.

Quadro 35. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Tecnologias	Custo de tratamento anual	Diferença de custos - anual
-------------	---------------------------	-----------------------------

Tecnologia-Intervenção Sequenciamento de nova geração (NGS)	R\$ 8.097,33	-
Comparador Deteção atual (PCR + IHQ)	R\$ 957,06	R\$ 7.140,27

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente
Não há.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 36. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	“No cenário base, utilizando valores da CBHPM porte 2025, o NGS apresentou incremento de custo de R\$7.140,27 por paciente testado, quando comparado às técnicas convencionais (PCR + IHQ).” “No cenário alternativo, baseado nos custos reportados no D-TISS, que refletem a prática corrente no setor suplementar, o NGS demonstrou um incremento médio de custos de R\$ 9,48 por paciente testado (variação entre - R\$ 936,84 e R\$ 2.761,50).”	As conclusões apresentadas baseiam-se em um modelo de custo-minimização, que assume equivalência clínica entre as estratégias diagnósticas. No entanto, o modelo considera apenas os custos dos testes e simplifica o fluxo diagnóstico, não incorporando possíveis variações na prática clínica ou outras consequências associadas ao processo diagnóstico. Isso pode limitar a interpretação dos resultados apresentados.
Limitações	Não apresentadas.	As limitações referem-se principalmente ao modelo adotado e à inexistência de estudos de comparação direta entre as estratégias diagnósticas avaliadas.
Generalização dos achados e implicações para a prática	Não apresentadas.	Sem comentários.

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 37. 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. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Não há.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

10. 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 orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

10.1 Métodos

Quadro 38. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado	Saúde Suplementar do Brasil
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Painel NGS em amostras de tecido ou plasma	Adequado	Idem
Comparador	PCR e IHQ	Parcialmente adequado	Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares (PCR, Sanger), imuno-histoquímicas (IHQ) ou de hibridização in situ (FISH).
Cenários	Cenário atual: diagnóstico molecular padrão (PCR para <i>EGFR</i> e IHQ para <i>ALK</i>) Cenário proposto: incorporação progressiva do painel NGS	Parcialmente adequado	Cenário atual: (01) Testagem laboratorial de gene único para <i>ALK</i> e <i>EGFR</i> , por técnicas moleculares. (2) Testagem laboratorial de gene único para <i>ALK</i> , <i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>HER2</i> e <i>K-RAS</i> , por técnicas moleculares.

			Cenário proposto: Incorporação do NGS.
Participação no mercado	“Para a presente análise, considerou-se que no cenário atual, 100% dos pacientes utilizam o diagnóstico padrão (PCR + IHQ). No cenário projetado, estimou-se uma substituição gradual do diagnóstico convencional pelo painel NGS, com participação de 40% no primeiro ano e incremento progressivo (15% ao ano) até atingir 100% de adoção no quinto ano.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 12]	Adequado	Idem
População			
População	Pacientes com CPNPC não escamoso avançado (IIIB a IV) ou metastático.	Adequado	Pacientes com CPNPC não escamoso avançado (III a IV, os quais incluem o localmente avançado e o avançado/metastático) ou metastático.
Cálculo da população elegível	- População beneficiária: 52.702.757 % câncer de pulmão: 15,06/ 100 mil habitantes %CPNPC: 90,80%²⁷ % CPNPC não escamoso: 68,80%²⁷ % estágio IIIB-IV: 52,60%²⁷	Parcialmente adequado	% câncer de pulmão: 16,52/100 mil habitantes²⁶ %CPNPC: 90,80%²⁷ % CPNPC não escamoso: 68,09%²⁷ % estágio III-IV: 87,39%²⁷
Subgrupos	Não realizado.	Adequado	Idem
Custos			

Componentes e fontes (tecnologia)	O custo do teste foi estimado a partir da CBHPM 2025. Também foi realizada análise de cenário utilizando valores de custo reportados no D-TISS (código 40503879)	Parcialmente adequado	Os pareceristas adotaram o custo do painel D-TISS de 2024 ²⁸ .
Componentes e fontes (comparadores)	Avaliação de EGFR por PCR e ALK por IHQ. Os custos foram estimados a partir da CBHPM 2025, com análise de cenário alternativa utilizando valores reportados no D-TISS.	Parcialmente adequado	Os pareceristas adotaram como fonte dos custos dos testes para diagnóstico das mutações, o painel D-TISS de 2024 ²⁸ .
Custos associados	Não considerados.	Adequado	Idem
Custos não incluídos	Custos indiretos, custos associados ao tratamento subsequente, acompanhamento clínico, manejo de eventos adversos e outros custos assistenciais.	Adequado	Idem
Ajustes	Não realizados.	Adequado	Idem

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente
- Em relação às estimativas usadas para cálculo da população: - Para a proporção de pacientes com câncer de pulmão, o PROPONENTE utilizou os dados do INCA de 2023, enquanto os PARECERISTAS utilizaram os dados mais recentes do INCA, de 2026²⁶. - Os dados epidemiológicos adotados pelo PROPONENTE (% CPNPC não escamoso: 68,80% e % estágio IIIB-IV: 52,60%) não foram identificados na referência mencionada ou no relatório enviado pelo PROPONENTE. - Os PARECERISTAS estimaram a proporção de pacientes com CPNPC não escamoso e de estágio III e IV com base no estudo de Costa, 2020²⁷ (tabela 1): - CPNPC não escamoso: pacientes com adenocarcinoma e não diferenciado (45.255 pacientes) dentre o total de CPNPC (66.464 pacientes).

- Estágio III e IV: Estágio III (12.696 pacientes) e estágio IV (26.851 pacientes), dentre o total de CPNPC não escamoso (45.255 pacientes).
- Em relação aos comparadores:
 - Há cinco mutações cuja testagem laboratorial de gene único têm cobertura prevista no Rol da ANS (ALK, EGFR, KRAS, BRAF e HER2) das quais duas (ALK e EGFR) têm tratamento direcionado com cobertura prevista no Rol da ANS²⁹. Os PARECERISTAS consideraram que pode ser feita a pesquisa por ALK e EGFR, ou por ALK, EGFR, KRAS, BRAF e HER2.
- Em relação ao método de cálculo dos custos:
 - Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO são provenientes de duas fontes, o Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), de 2025; e do Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar (D-TISS) de 2024²⁸.
 - A utilização da tabela CBHPM como fonte primária de custos para esta AIO representa uma limitação, uma vez que os valores ali dispostos são referenciais e podem sofrer variações significativas conforme as negociações entre operadoras e prestadores. Adicionalmente, a CBHPM precifica predominantemente os honorários médicos e custos operacionais básicos do procedimento, não contemplando integralmente os insumos e reagentes específicos necessários para a execução dos testes diagnósticos.
 - Os PARECERISTAS utilizaram como fonte de custos os preços médios do D-TISS de 2024²⁸. Para o cenário atual, o painel D-TISS incluiu procedimento descritos por técnica ou por mutação:
 - Procedimentos por técnica: PCR (pesquisa de mutação de alelo específico por PCR; código 4.03.14.28-6; R\$ 270,09) e IHQ (procedimento diagnóstico em reação imunohistoquímica isolada; código 4.06.01.18-8; R\$ 231,11);
 - Procedimentos por mutação: ALK, pesquisa de mutação (código 4.05.03.85-2; R\$ 1.160,00), EGFR, pesquisa de mutação (código 4.05.03.76-3; R\$ 940,52), BRAF, pesquisa de mutação (código 4.05.03.78-0; R\$ 993,30), K-RAS, pesquisa de mutação (código 4.05.03.77-1; R\$ 935,83) e HER2, FISH para amplificação gênica em tumor de mama (código 4.05.01.24-8; R\$ 1.090,00).

- Para a mutação HER2, foi localizado apenas o procedimento “HER2 - FISH para amplificação gênica em tumor de mama”. Apesar de ser um procedimento para população com câncer de mama, optou-se por incluí-lo na análise como custo para avaliação de HER2 por ser a melhor estimativa encontrada.
- Os custos foram usados em cenários distintos uma vez que os custos médios dos procedimentos por técnica são consideravelmente inferiores aos custos dos procedimentos classificados por mutação, que independem da técnica.
- Os pareceristas adotaram como fonte do custo do painel de NGS para diagnóstico das mutações, o painel D-TISS de 2024²⁸. O valor adotado foi aquele referente ao procedimento adotado pelo PROPONENTE (R\$ 2.110,00) referente ao Código 4.05.03.87-9 (Captura/amplificação e subsequente sequência de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração - NGS).
- Em relação aos cenários
 - O PROPONENTE apresentou dois cenários: um utilizando os métodos PCR e IHQ como comparadores, e outro considerando especificamente a pesquisa das mutações EGFR e ALK.
 - Os PARECERISTAS consideraram quatro cenários:
 - Cenário 1: Pesquisa de ALK e EGFR, considerando o custo por técnica.
 - Cenário 2: Pesquisa de ALK, EGFR, KRAS, BRAF e HER2, considerando o custo por técnica.
 - Cenário 3: Pesquisa de ALK e EGFR, considerando o custo por mutação.
 - Cenário 4: Pesquisa de ALK, EGFR, KRAS, BRAF e HER2, considerando o custo por mutação.

Quadro 39. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
2025	2.608	2025	3.682
2026	2.624	2026	3.712
2027	2.640	2027	3.739
2028	2.654	2028	3.767
2029	2.668	2029	3.794

Total	13.194	Total	18.694
Média anual	2.638	Média anual	3.739

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

- As divergências na estimativa da população elegível devem-se ao uso de estimativas epidemiológicas atualizadas frente às incertezas dos dados utilizados pelo PROPONENTE.

Quadro 40. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	0%	0%	0%	0%	0%
Diagnóstico molecular padrão (PCR + IHQ)	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	40%	55%	70%	85%	100%
Diagnóstico molecular padrão (PCR + IHQ)	60%	45%	30%	15%	0%

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction);
IHQ: Imuno-histoquímica.

Quadro 41. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	0%	0%	0%	0%	0%
Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado (taxa de difusão de 40 a 100%)	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	40%	55%	70%	85%	100%
Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares	60%	45%	30%	15%	0%

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction);
IHQ: Imuno-histoquímica.

Quadro 42. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Proponente					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	0	0	0	0	0
Diagnóstico molecular padrão (PCR + IHQ)	2.608	2.624	2.640	2.654	2.668
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	1.043	1.443	1.848	2.256	2.668

Diagnóstico molecular padrão (PCR + IHQ)	1.565	1.181	792	398	0
Pareceristas					
Cenário A – atual	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	0	0	0	0	0
Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares	3.682	3.712	3.739	3.767	3.794
Cenário B – projetado (taxa de difusão de 100%)	2026	2027	2028	2029	2030
NGS	1.473	2.041	2.618	3.202	3.794
Testagem laboratorial de gene único por técnicas moleculares	2.209	1.670	1.122	565	0

NGS: Sequenciamento de Nova Geração (Next-Generation Sequencing); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); IHQ: Imuno-histoquímica.

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente
Sem comentários

10.2 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
- As estimativas epidemiológicas aplicadas para cálculo da população podem ter subestimado a população elegível. - Os custos utilizados na AIO do PROPONENTE foram derivados da CBHPM de 2025 e do D-TISS atualizado até 2024²⁸. O uso da CBHPM como fonte de custos é uma limitação devido aos valores serem referenciais e estarem sujeitos a negociações, além de focar predominantemente em honorários médicos e custos operacionais básicos, sem contemplar integralmente os insumos e reagentes específicos necessários para os testes diagnósticos.

- Os comparadores utilizados pelo PROPONENTE limitaram-se a duas mutações (ALK e EGFR), sem considerar a possibilidade de testagem sequencial de outros biomarcadores de cobertura obrigatória conforme o rol da ANS.

Quadro 43. Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	NGS (CBHPM, 2025) = R\$ 8.097,33 NGS (D-TISS, 2024) = R\$ 2.110,00	Parcialmente adequado	NGS (D-TISS, 2024 - código 4.05.03.87-9 = R\$ 2.110,00
Impacto por cenário	Atual: sem NGS Acumulado em 5 anos <u>CBHPM</u> R\$ 12.627.907,00 (média anual R\$ 2.525.581,36) <u>D-TISS (valor médio)</u> R\$ 27.715.264 (média anual R\$ 5.543.053) Projetado: com NGS Acumulado em 5 anos <u>CBHPM</u> R\$ 78.737.758 (média anual R\$ 15.747.551,54) <u>D-TISS (valor médio)</u> R\$ 27.803.037 (média anual R\$ 5.560.607)	Inadequado	Cenário atual: <u>avaliação de EGFR e ALK (custo por técnica - PCR e IHQ)</u> Acumulado em 5 anos R\$ 9.369.542,00 (média anual R\$ 1.873.908,40) Cenário projetado: com NGS Acumulado em 5 anos (taxa de difusão de 40 a 100%) R\$30.489.508,42 (média anual R\$ 6.097.901,68) Cenário atual: <u>avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo por técnica - PCR e IHQ)</u> Acumulado em 5 anos R\$ 23.788.205,31 (média anual R\$ 4.757.641,06) Cenário projetado: com NGS Acumulado em 5 anos (taxa de difusão de 40 a 100%) R\$ 34.782.849,19 (média anual R\$ 6.956.569,84) Cenário atual: <u>avaliação de EGFR e ALK (custo por mutação)</u> Acumulado em 5 anos

			R\$ 39.267.578,54 (média anual R\$ 7.853.515,71) Cenário projetado: com NGS Acumulado em 5 anos (taxa de difusão de 40 a 100%) R\$ 39.392.029,86 (média anual R\$ 7.878.405,97) Cenário atual: <u>avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo por mutação)</u> Acumulado em 5 anos R\$ 95.707.852,57 (média anual R\$ 19.141.570,51) Cenário projetado: com NGS Acumulado em 5 anos (taxa de difusão de 40 a 100%) R\$ 56.197.840,79 (média anual R\$ 11.239.568,16)
Impacto incremental	Projetado: com NGS Acumulado em 5 anos <u>CBHPM</u> R\$ 66.109.851 (média anual R\$ 13.221.970) <u>D-TISS (valor médio)</u> R\$ R\$ 87.773 (média anual R\$ 17.555)	Inadequado	<u>Cenário atual: avaliação de EGFR e ALK (custo por técnica - PCR e IHQ)</u> Impacto orçamentário incremental com NGS Acumulado em 5 anos: R\$ 21.119.966,42 (média anual R\$ 4.223.993,28) <u>Cenário atual: avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo por técnica - PCR e IHQ)</u> Impacto orçamentário incremental com NGS Acumulado em 5 anos R\$ 10.994.643,88 (média anual R\$ 2.198.928,78) <u>Cenário atual: avaliação de EGFR e ALK (custo mutação)</u> Impacto orçamentário incremental com NGS

			Acumulado em 5 anos R\$ 124.451,32 (média anual R\$ 24.890,26) Cenário atual: avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo mutação) Impacto orçamentário incremental com NGS Acumulado em 5 anos -R\$ 39.510.011,77 (média anual -R\$ 7.902.002,35)
Caracterização da incerteza	Não reportado	Adequado	Sem comentários adicionais

ALK: Quinase do Linfoma Anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*); BRAF: Homólogo B do oncogene viral do sarcoma murino v-Raf (*Proto-oncogene B-Raf*); CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Paine de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar; EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*); HER2: Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*); IHQ: Imuno-histoquímica; K-RAS: Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*); NGS: Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing*); PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction).

Quadro 44. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Proponente		
Custo	Valor	Referência
Sequenciamento de nova geração (NGS)	R\$ 8.097,33	CBHPM, Porte 2025
EGFR - Pesquisa de mutação de alelo específico por PCR	R\$ 647,33	CBHPM, Porte 2025
ALK - Procedimento diagnóstico em IHQ	R\$ 309,73	CBHPM, Porte 2025
Sequenciamento de nova geração (NGS)	R\$ 2.110,00	D-TISS 40503879
EGFR - Pesquisa de mutação	R\$ 940,52	D-TISS 40503763
ALK - Pesquisa de mutação	R\$ 1.160,00	D-TISS 40503852
Pareceristas		
Custo	Valor	Referência
Sequenciamento de nova geração (NGS) - Captura/amplificação e subsequente sequência de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento	R\$ 2.110,00	D-TISS, 2024 (código 4.05.03.87-9) ²⁸
Custos por técnica		
Pesquisa de mutação de alelo específico por PCR	R\$ 270,09	D-TISS, 2024 (código 4.03.14.28-6) ²⁸
Procedimento diagnóstico em reação imunoistoquímica isolada	R\$ 231,11	D-TISS, 2024 (código 4.06.01.18-8) ²⁸

Custos por mutação		
EGFR - Pesquisa de mutação	R\$ 940,52	D-TISS, 2024 (código 4.05.03.76-3) ²⁸
ALK – Pesquisa de mutação	R\$ 1.160,00	D-TISS, 2024 (código 4.05.03.85-2) ²⁸
BRAF – Pesquisa de mutação	R\$ 993,30	D-TISS, 2024 (código 4.05.03.78-0) ²⁸
K-RAS – Pesquisa de mutação	R\$ 935,83	D-TISS, 2024 (código 4.05.03.77-1) ²⁸
HER2 - FISH para amplificação gênica em tumor de mama	R\$ 1.090,00	D-TISS, 2024 (código 4.05.01.24-8) ²⁸

ALK: Quinase do Linfoma Anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*); BRAF: Homólogo B do oncogene viral do sarcoma murino v-Raf (*Proto-oncogene B-Raf*); CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: painel de dados da troca de informação em saúde suplementar; EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*); FISH: hibridização *in situ* fluorescente; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*); IHQ: Imuno-histoquímica; K-RAS: Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*); NGS: Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing*); PCR: reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*).

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
- Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO são provenientes de duas fontes, o CBHPM, de 2025; e do D-TISS de 2024²⁸. - A utilização da tabela CBHPM como fonte primária de custos para esta AIO representa uma limitação, uma vez que os valores ali dispostos são referenciais e podem sofrer variações significativas conforme as negociações entre operadoras e prestadores. Adicionalmente, a CBHPM precifica predominantemente os honorários médicos e custos operacionais básicos do procedimento, não contemplando integralmente os insumos e reagentes específicos necessários para a execução dos testes diagnósticos. - Os PARECERISTAS utilizaram como fonte de custos os preços médios do D-TISS de 2024²⁸. Existem procedimentos classificados por técnica ou por mutação. Os custos foram usados em cenários distintos uma vez que os custos médios dos procedimentos “Pesquisa de mutação de alelo específico por PCR” e “Procedimento diagnóstico em reação imunohistoquímica isolada” são consideravelmente inferiores que os custos dos procedimentos classificados por mutação, que independem da técnica (ex.: “EGFR - Pesquisa de mutação”). - Para a mutação HER2, foi localizado apenas o procedimento “HER2 - FISH para amplificação gênica em tumor de mama”. Apesar de ser um procedimento para população com câncer de mama, optou-se por incluí-lo na análise como custo para avaliação de HER2 por ser a melhor estimativa encontrada.

Quadro 45. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE)

PROPONENTE		
Período	CBHPM	
	Cenário referência	Cenário 1
2026	R\$ 2.496.074	R\$ 9.944.988
2027	R\$ 2.511.492	R\$ 12.817.015
2028	R\$ 2.526.255	R\$ 15.719.471
2029	R\$ 2.540.344	R\$ 18.650.022
2030	R\$ 2.553.742	R\$ 21.606.261
Total	R\$ 12.627.907	R\$78.737.758
Média anual	R\$ 2.525.581	R\$ 15.747.551,54
Período	D-TISS (valor médio)	
	Cenário referência	Cenário 1
2026	R\$ 5.478.292	R\$ 5.488.182
2027	R\$ 5.512.131	R\$ 5.525.813
2028	R\$ 5.544.531	R\$ 5.562.047
2029	R\$ 5.575.453	R\$ 5.596.841
2030	R\$ 5.604.858	R\$ 5.630.153
Total	R\$ 27.715.264	R\$ 27.803.037
Média anual	R\$ 5.543.053	R\$ 5.560.607

Quadro 45. Impacto orçamentário total (versão dos PARECERISTAS)

PARECERISTAS								
Período	Cenário atual: avaliação de EGFR e ALK (custo por técnica - PCR e IHQ)		Cenário atual: avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo por técnica - PCR e IHQ)		Cenário atual: avaliação de EGFR e ALK (custo por mutação)		Cenário atual: avaliação de EGFR, ALK, BRAF, HER2 e K-RAS (custo por mutação)	
	Cenário atual	Cenário projetado	Cenário atual	Cenário projetado	Cenário atual	Cenário projetado	Cenário atual	Cenário projetado
2026	R\$ 1.845.558,73	R\$ 4.215.179,55	R\$ 4.685.664,46	R\$ 5.919.242,99	7.734.702,77	R\$ 7.748.665,97	R\$ 18.851.984,75	R\$ 14.419.035,16
2027	R\$ 1.860.235,72	R\$ 5.144.375,72	R\$ 4.722.927,67	R\$ 6.432.587,10	7.796.213,74	R\$ 7.815.565,84	R\$ 19.001.907,00	R\$ 12.858.127,80
2028	R\$ 1.874.215,24	R\$ 6.085.440,77	R\$ 4.758.420,10	R\$ 6.950.702,23	7.854.801,67	R\$ 7.879.616,70	R\$ 19.144.704,82	R\$ 11.266.587,65
2029	R\$ 1.887.964,43	R\$ 7.039.108,87	R\$ 4.793.327,72	R\$ 7.474.913,36	7.912.424,26	R\$ 7.942.777,84	R\$ 19.285.149,79	R\$ 9.648.686,67
2030	R\$ 1.901.567,89	R\$ 8.005.403,51	R\$ 4.827.865,36	R\$ 8.005.403,51	7.969.436,11	R\$ 8.005.403,51	R\$ 19.424.106,20	R\$ 8.005.403,51
Total	R\$ 9.369.542,00	R\$ 30.489.508,42	R\$ 23.788.205,31	R\$ 34.782.849,19	39.267.578,54	R\$ 39.392.029,86	R\$ 95.707.852,57	R\$ 56.197.840,79
Média anual	R\$ 1.873.908,40	R\$ 6.097.901,68	R\$ 4.757.641,06	R\$ 6.956.569,84	7.853.515,71	R\$ 7.878.405,97	R\$ 19.141.570,51	R\$ 11.239.568,16

ALK: Quinase do Linfoma Anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*); BRAF: Homólogo B do oncogene viral do sarcoma murino B-Raf (*Proto-oncogene B-Raf*); CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: painel de dados da troca de informação em saúde suplementar; EGFR: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*); HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*); IHQ: Imuno-histoquímica; K-RAS: Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*); NGS: Sequenciamento de Nova Geração (*Next-Generation Sequencing*); PCR: reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*).

Comentários sobre o impacto orçamentário total	
As diferenças na análise de impacto orçamentário entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS referem-se ao método de cálculo dos custos, dos comparadores e da população elegível.	

Quadro 46. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Proponente				
Período	Cenário 1 - CBHPM		Cenário 2 - D-TISS (valor médio)	
2026	R\$ 7.448.914		R\$ 9.890	
2027	R\$ 10.305.523		R\$ 13.682	
2028	R\$ 13.193.216		R\$ 17.516	
2029	R\$ 16.109.679		R\$ 21.389	
2030	R\$ 19.052.519		R\$ 25.296	
Total	R\$ 66.109.851		R\$ 87.773	
Média anual	R\$ 13.221.970		R\$ 17.555	
Pareceristas				
Período	<u>Comparador:</u> <u>avaliação de EGFR e</u> <u>ALK (custo por</u> <u>técnica - PCR e IHQ)</u>	<u>Comparador:</u> <u>avaliação de EGFR,</u> <u>ALK, BRAF, HER2 e</u> <u>K-RAS (custo por</u> <u>técnica - PCR e IHQ)</u>	<u>Comparador:</u> <u>avaliação de EGFR e</u> <u>ALK (custo por</u> <u>mutação)</u>	<u>Comparador:</u> <u>avaliação de EGFR,</u> <u>ALK, BRAF, HER2 e</u> <u>K-RAS (custo por</u> <u>mutação)</u>
2026	R\$ 2.369.620,82	R\$ 1.233.578,53	R\$ 13.963,21	-R\$ 4.432.949,59
2027	R\$ 3.284.140,01	R\$ 1.709.659,43	R\$ 19.352,09	-R\$ 6.143.779,20
2028	R\$ 4.211.225,53	R\$ 2.192.282,13	R\$ 24.815,03	-R\$ 7.878.117,18
2029	R\$ 5.151.144,44	R\$ 2.681.585,64	R\$ 30.353,59	-R\$ 9.636.463,12
2030	R\$ 6.103.835,62	R\$ 3.177.538,15	R\$ 35.967,41	-R\$ 11.418.702,69
Total	R\$ 21.119.966,42	R\$ 10.994.643,88	R\$ 124.451,32	-R\$ 39.510.011,77
Média anual	R\$ 4.223.993,28	R\$ 2.198.928,78	R\$ 24.890,26	-R\$ 7.902.002,35

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental	
Sem comentários adicionais.	

10.3 Discussão e conclusões

Quadro 47. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
------------	------------	---------------------

Principais achados	Na análise efetuada pelo PROPONENTE foram considerados dois cenários de custo, mantendo as mesmas premissas de difusão de mercado (40% no primeiro ano até 100% no quinto ano) e população elegível média de aproximadamente 2.600 pacientes por ano no horizonte de cinco anos. No cenário baseado nos valores da CBHPM, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$66.109.851 (média anual de R\$13.221.970,20). No cenário utilizando os custos reportados no D-TISS, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$87.773 (média anual de R\$17.554,60).	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução do painel NGS, em comparação a avaliação de duas ou cinco mutações isoladas, gera impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 124.451,32 (média anual de R\$ 24.890,26) a economia de em cinco anos de R\$ 39.510.011,77 (média anual de R\$ 7.902.002,35), na perspectiva da saúde suplementar. A estimativa varia conforme a quantidade de mutações avaliadas isoladamente e o procedimento do D-TISS usado para o cálculo do custo atual. As estimativas consideram difusão da tecnologia de 40 a 100% e uma população média de 3.739 pacientes elegíveis no período analisado.
Limitações	Não apresentado	Sem comentários adicionais
Generalização dos achados Implicações para a prática	Não apresentado	Sem comentários adicionais

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; D-TISS: Painel de Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
Não há.

10.4 Elementos pós-texto

Quadro 48. 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. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequado

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

11.1 Avaliação por outras agências de ATS

O PROPONENTE não apresenta as referências bibliográficas das fontes de onde retirou as informações sobre a disponibilidade do teste por outras agências internacionais. Segue abaixo as avaliações apresentadas pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS.

Quadro 49. Avaliação de outras agências de ATS

Agência	Proponente	Pareceristas [acesso em 17/04/2026]
CAD-AMC, Canadá http://www.cadthca/	Não relatado.	Ano da avaliação: agosto, 2022 Status: não foi avaliada até o momento. Publicada uma “ <i>Horizon Scan</i> ” onde foi realizada uma revisão sistemática sobre o uso de tecnologias de perfil genômico abrangente (CGP) baseadas em biópsia líquida para direcionar o tratamento do câncer. [An Overview of Comprehensive Genomic Profiling Technologies to Inform Cancer Care, 2022]
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não relatado.	A tecnologia não foi avaliada até o momento para a população proposta.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não relatado.	Ano da avaliação: relatórios entre 2013 e 2025 Status: não foi avaliada até o momento. Cita-se o NGS como opção diagnóstica de rotina para identificação de mutações em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado, com o objetivo de orientar a escolha de terapias-alvo. Entre as tecnologias

		avaliadas, incluem-se o amivantamabe (EGFR) e o osimertinibe (EGFR). [Amivantamab, 2022] [Osimertinib, 2025] A agência também recomenda a investigação de mutações em EGFR-TK e ALK, citando opções de testes, entre eles o NGS. [EGFR-TK, 2013] [ALK, 2017] Embora a agência NICE (Inglaterra) não tenha avaliado diretamente a tecnologia, em análises de tratamentos específicos para o CPNPC, ela reconhece o NGS como opção diagnóstica para fundamentar a recomendação de terapias-alvo. O National Genomic Test Directory (NGTD) especifica quais testes genômicos são encomendados pelo NHS na Inglaterra e define os critérios de elegibilidade para os testes, a fim de orientar sobre quais pacientes podem se beneficiar dos testes genômicos. [NGTD]
MSAC, Austrália https://www.msac.gov.au/	Não relatado.	Ano da avaliação: agosto, 2022 Status: Recomendado. NGS, biópsia tecido, 2022: Após considerar a qualidade das evidências disponíveis em relação à segurança comparativa, eficácia clínica, custo-efetividade e custo

		total, o MSAC apoiou a criação de novos itens na Tabela de Benefícios Medicare (MBS) para pequenos painéis de NGS destinados à testagem de biomarcadores em pacientes com CPNPC não escamoso (ou com histologia não especificada). O MSAC não apoiou a ampliação do novo item de teste para incluir pacientes com CPNPC escamoso, pois é raro que esses pacientes apresentem as variantes abrangidas pelos painéis de CPNPC apoiados. O MSAC considerou que as evidências para a testagem por pequenos painéis de genes demonstraram sua eficácia superior devido à sua maior taxa de sucesso nos testes (ou seja, mais amostras com quantidade e/ou qualidade suficientes para serem testadas com sucesso para variantes), à maior taxa de detecção de variantes e à segurança superior devido à menor necessidade de rebiópsia em comparação com os testes sequenciais de gene único. O MSAC considerou que há custo-efetividade e implicações financeiras aceitáveis. [NGS, 2022]
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não relatado.	A tecnologia não foi avaliada até o momento para a população proposta. Porém, o governo escocês, em sua "<i>Genomic medicine strategy 2024 to 2029</i>", prevê a expansão das tecnologias de testagem para câncer e doenças raras e hereditárias, incluindo ctDNA,

		NGS de painéis amplos e sequenciamento completo do genoma. [Genomic medicine strategy 2024 to 2029]
HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	“Painel NGS foi recomendado pela agência de ATS francesa em 2024 para pacientes com CPNPC localmente avançado e metastático após diagnóstico ou em casos de progressão da doença no ano de 2024. (72)” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20261000344_PTC - Revisão Sistemática, página 24].	Ano da avaliação: 2024 e 2025 Status: Recomendado Incorporado sob as seguintes condições: NGS, biópsia tecido, 2024: recomenda o financiamento, pelo Seguro Nacional de Saúde, do procedimento de painel de genes por sequenciamento de nova geração (NGS) para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado e metastático, após o diagnóstico ou em casos de progressão, excluindo situações de emergência. [NGS, biópsia tecido] NGS, biópsia líquida (plasma), 2025: A avaliação das evidências e dos dados demonstrou que o teste com painel de genes por NGS baseado em ctDNA para pacientes com NSCLC avançado ou metastático (estágios IIIB, IIIC e IV) apresenta uma relação risco/benefício favorável e representa uma alternativa não invasiva apenas nas seguintes situações: (1) em casos de emergência terapêutica; (2) quando há tecido tumoral insuficiente para a realização da testagem molecular; e (3) quando a biópsia de tecido não pode ser realizada. No entanto, a biópsia de tecido é considerada o padrão-

		ouro para o diagnóstico tumoral e para a investigação molecular. O teste com painel de genes por NGS baseado em ctDNA não deve substituir a biópsia de tecido, mas pode ser considerado uma alternativa confiável nas indicações acima mencionadas. [NGS, biópsia líquida (DNA tumoral circulante)]
--	--	---

CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; MSAC, *Medical Services Advisory Committee*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)*.

11.2 Considerações sobre a implementação

A análise deste relatório considerou a acurácia, a eficácia e a segurança do NGS para detecção simultânea de nove mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2), em amostras de tecido ou plasma.

De acordo com a diretriz da ESMO de 2022, embora ensaios isolados para genes únicos permaneçam válidos, a necessidade crescente de avaliação simultânea de múltiplos alvos torna o NGS, baseado em tecnologia de sequenciamento paralelo em larga escala, a opção preferencial.

O NGS pode ser realizado em tecido, obtido por biópsia ou em plasma, obtido por coleta de sangue. Os testes em tecido são geralmente realizados utilizando as mesmas amostras do diagnóstico e, por isso, o manejo cuidadoso e a preservação adequada do tecido são prioridades ao longo de todo o processo.

Em pacientes com progressão da doença que necessitam de mudança da terapia sistêmica, a ESMO recomenda a realização de biópsia tecidual e/ou líquida para investigação de todos os mecanismos acionáveis de resistência. Além da avaliação histológica para detecção de transformação tumoral (o que não pode ser estudado quando apenas a biópsia líquida está disponível), é recomendado o NGS de múltiplos genes, considerando a heterogeneidade dos padrões de resistência.

A avaliação em plasma tem limitações importantes, como falsos-negativos e menor sensibilidade para fusões gênicas e alterações no número de cópias⁷. Embora a biópsia líquida custe cerca de metade do valor da biópsia tecidual⁸, a testagem inicial com plasma pode custar até três vezes mais que a com

tecido, pois resultados negativos ou inconclusivos exigem confirmação por NGS em tecido, gerando custos adicionais⁹.

A ESMO recomenda a testagem inicial com plasma quando há necessidade de resultados rápidos e o tecido não está disponível.⁷ No entanto, a própria diretriz reconhece como limitações desse tipo de amostra a ocorrência de falsos-negativos e a menor sensibilidade para detecção de fusões gênicas e alterações no número de cópias.⁷

11.3. Conclusões

A proposta avaliada consiste na incorporação de um painel de NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma de pacientes com CPNPC não escamoso avançado ou metastático. Os resultados indicam que a sensibilidade e a especificidade do painel NGS (amostra em tecido ou plasma) para detectar as mutações EGFR, ALK, ROS1 ou EGFR T790M em pacientes com CPNPC são incertas. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido às limitações metodológicas dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos na metanálise¹⁶ e à imprecisão das estimativas. A análise limitou-se a algumas mutações, devido à disponibilidade dos dados nos estudos incluídos.

No cenário de certeza da evidência muito baixa, as estimativas numéricas são incertas e novos estudos podem mudá-las substancialmente.

A análise limitou-se às mutações EGFR, ALK, ROS1 e EGFR T790M devido à disponibilidade dos dados. Somente para essas mutações foi possível calcular a prevalência e incluir os comparadores-alvo definidos no PICO.

Em relação à análise de eficácia e segurança, não foram identificados estudos que apresentassem dados de eficácia ou segurança do tratamento orientado pelo painel NGS para detecção das mutações (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK, BRAF, MET, KRAS e HER2) em amostras de tecido ou plasma. Um dos estudos de acurácia diagnóstica incluídos pelo PROPONENTE relatou dados de eficácia comparando o teste NGS com os de referência para detecção da mutação ALK. É incerto o efeito do diagnóstico mutacional orientado por NGS em comparação aos testes de referência sobre os desfechos de sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes com CPNPC e mutação em ALK (certeza muito baixa).

Estas limitações comprometem as conclusões sobre a acurácia e eficácia do teste em comparação com outros métodos diagnósticos disponíveis na saúde suplementar.

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-minimização sob a perspectiva da saúde suplementar, comparando o NGS aos métodos convencionais (PCR para EGFR e IHQ para ALK) em

pacientes com CPNPC. As razões de custo-minimização indicam um incremento de custo de R\$ 7.140,27 por paciente testado, em comparação às técnicas convencionais (PCR + IHQ), segundo a análise com os valores da CBHPM; e um incremento médio de custo de R\$ 9,48 por paciente testado, segundo a análise com os valores do D-TISS. No entanto, as limitações estruturais do modelo e dos parâmetros adotados impedem conclusões robustas.

Em relação ao impacto orçamentário, a reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução do painel NGS, em comparação a avaliação de duas ou cinco mutações isoladas, gera impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 124.451,32 (média anual de R\$ 24.890,26) a economia de em cinco anos de R\$ 39.510.011,77 (média anual de R\$ 7.902.002,35), na perspectiva da saúde suplementar. A estimativa varia conforme a quantidade de mutações avaliadas isoladamente e o procedimento do D-TISS usado para o cálculo do custo atual. As estimativas consideram difusão da tecnologia de 40 a 100% e uma população média de 3.739 pacientes elegíveis no período analisado.

13. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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 estudos de acurácia diagnóstica [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, 2014. 116 p.: il.
3. 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.

4. 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.
5. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane, 2023. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>. Acessado em 28 de fevereiro de 2024.
6. Yu TM, Morrison C, Gold EJ, Tradonsky A, Layton AJ. Multiple Biomarker Testing Tissue Consumption and Completion Rates With Single-gene Tests and Investigational Use of Oncomine Dx Target Test for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: A Single-center Analysis. Clin Lung Cancer. 2019;20(1):20-29.e8. doi: 10.1016/j.clcc.2018.08.010.
7. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, Italiano A, Lindberg J, Merker JD, Montagut C, Normanno N, Pantel K, Pentheroudakis G, Popat S, Reis-Filho JS, Tie J, Seoane J, Tarazona N, Yoshino T, Turner NC. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2022;33(8):750-768. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.520.
8. O'Reilly D, O'Grady A, Hayes C, Piggott L, Keane R, Fitzpatrick OM, et al. Clinical benefit and cost of plasma-first next-generation sequencing in patients with newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer in Ireland: The PLAN study. Eur J Cancer. 2025 Jul 25;225:115582. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115582.
9. Yang SC, Lin CC, Chen YL, Su WC. Economic Analysis of Tissue-First, Plasma-First, and Complementary NGS Approaches for Treatment-Naïve Metastatic Lung Adenocarcinoma. Front Oncol. 2022 May 20;12:873111. doi: 10.3389/fonc.2022.873111. PMID: 35669427
10. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014.
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Estudos de acurácia excluídos

12. Restrepo JC, Martínez Guevara D, Pareja López A, Montenegro Palacios JF, Liscano Y. Identification and Application of Emerging Biomarkers in Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2024 Jun 26;16(13):2338. doi: 10.3390/cancers16132338.
13. Chen C, Douglas MP, Ragavan MV, Phillips KA, Jansen JP. Clinical Validity and Utility of Circulating Tumor DNA (ctDNA) Testing in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (aNSCLC): A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Mol Diagn Ther*. 2024;28(5):525-536. doi: 10.1007/s40291-024-00725-x.
14. Jahani MM, Mashayekhi P, Omrani MD, Meibody AA. Efficacy of liquid biopsy for genetic mutations determination in non-small cell lung cancer: a systematic review on literatures. *BMC Cancer*. 2025;25(1):433. doi: 10.1186/s12885-025-13786-w.
15. Sebastião MM, Ho RS, de Carvalho JPV, Nussbaum M. Diagnostic Accuracy of Next Generation Sequencing Panel using Circulating Tumor DNA in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Health Econ Outcomes Res*. 2020;7(2):158-163. doi: 10.36469/jheor.2020.17088.

Estudos de acurácia incluídos

16. Castillo NT, Goyeneche-García AM, Montoya Quesada LM, Gamboa Garay OA, Bruges Maya RE. Diagnostic accuracy of next-generation sequencing (NGS) for identifying actionable mutations in advanced non-small cell lung cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Oncol*. 2026;28(3):1005-1015. doi: 10.1007/s12094-025-04040-7.
17. Francaviglia I, Magliacane G, Lazzari C, Grassini G, Brunetto E, Dal Cin E, Girlando S, Medicina D, Smart CE, Bulotta A, Gregorc V, Pecciarini L, Doglioni C, Cangi MG. Identification and monitoring of somatic mutations in circulating cell-free tumor DNA in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2019;134:225-232. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.06.010.
18. Hofman V, Goffinet S, Bontoux C, Long-Mira E, Lassalle S, Ilié M, Hofman P. A Real-World Experience from a Single Center (LPCE, Nice, France) Highlights the Urgent Need to Abandon Immunohistochemistry for ROS1 Rearrangement Screening of Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Pers Med*. 2023;13(5):810. doi: 10.3390/jpm13050810.
19. Lin C, Shi X, Yang S, Zhao J, He Q, Jin Y, Yu X. Comparison of ALK detection by FISH, IHC and NGS to predict benefit from crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;131:62-68. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.03.018.

20. Xie F, Zheng X, Mao X, Zhao R, Ye J, Zhang Y, Sun J. Next-Generation Sequencing for Genotyping of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples in Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):219-226. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.02.010.
21. 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. 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. *Front Oncol*. 2023;12:942123. doi: 10.3389/fonc.2022.942123.

Referências textuais

22. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003 Nov 10;3:25. doi: 10.1186/1471-2288-3-25.
23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
24. UAT 149. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Painel NGS para DNA circulante tumoral (ctDNA) para mutações EGFR e ALK em CPNPC metastático não escamoso. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/detalhamento_uat_149.pdf
25. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Disponível em: guidelinedevelopment.org/handbook

Referências da avaliação de impacto orçamentário

26. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2026 [citado 2026 maio 12]. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf
27. Costa GJ, Mello MJG, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020 Jan 20;46(1):e20180251. doi: 10.1590/1806-3713/e20180251.
28. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). D-TISS - Dados da Troca de Informação em Saúde Suplementar. Brasília (DF): ANS; 2024 [citado 2026 maio 12]. Disponível em:

<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZGVjMDI2NjltNTUzMS00OWJkLTgwNjMtOTJmNTVlYzYwMTg0liwidCI6IjlkYmE0ODBiLTRmYTctNDJmNC1iYmEzLTBmYjEzNzVmYmU1ZiJ9>

29. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Anexo II: diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN 465/2021 e suas alterações). Brasília (DF): ANS; 2021 [citado 2026 maio 12]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN628.2025_RN629.2025.pdf