

**Dossiê ANS – Painel de Sequenciamento de Nova  
Geração do DNA circulante tumoral para o  
diagnóstico do Câncer de Pulmão de Não Pequenas  
Células metastático e não escamoso**

**Dr. Renan Orsati Clara**

**Gerente Geral  
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica  
SBOC**

São Paulo

2019

---

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – Painel de Sequenciamento de Nova Geração do  
DNA circulante tumoral para o diagnóstico do Câncer de Pulmão de  
Não Pequenas Células metastático e não escamoso**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do Painel de Sequenciamento de Nova Geração do DNA circulante tumoral para o diagnóstico do Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células metastático e não escamoso. O presente dossiê respeita a política de transparência da SBOC.

São Paulo

2019

---

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	4
SUMÁRIO EXECUTIVO .....	7
1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	8
População elegível.....	8
<i>Market share</i> .....	9
5.2 Análise de impacto orçamentário .....	10
5.3 Potencial de economia gerada pela incorporação do painel de NGS ctDNA. ....	10
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	12
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	14

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES**

**ALK** Anaplastic Lymphoma Kinase

**ANS** Agência Nacional de Saúde Suplementar

**ASU** Análise de Sensibilidade Univariada

**AUC** Área abaixo da curva

**CBHPM** Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

**CMED** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

**CPNPC** Câncer de Pulmão de não pequenas células

**CNAR** Razão de Amplificação do Número de Cópias

**CNVs** Copy-number Variation

**CPPC** Câncer de Pulmão de Pequenas Células

**CRD** Centre for Reviews and Dissemination

**ctDNA** DNA circulante tumoral

**DNA** Deoxyribonucleic acid

**DP** Desvio-padrão

**EAs** Evento adversos

**EGFR** Epidermal Growth Factor Receptor

**FISH** Teste de Fluorescência in-situ

**FN** Falso Negativo

**FP** Falso Positivo

**HR** Hazard ratio

**IASLC** International Association for the Study of Lung Cancer

**IC** Intervalo de confiança

**IHC** Imunohistoquímica

**INCA** Instituto Nacional do Câncer

**KRAS** Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**MSI** Instabilidade de Microssatélites

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network

**NGS** Next-generation Sequencing

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**PCR** Polymerase Chain Reaction

**PET** Positron Emission Tomography

**QV** Qualidade de Vida

**RCEI** Razão de custo-efetividade incremental

**ROC** Receiver-operating characteristics

**SG** Sobrevida Global

**SLP** Sobrevida Livre de Progressão

**SSS** Sistema de saúde suplementar

**SNVs** Single Nucleotide Variants

**VAF** Frações de Alelos Variantes

**VN** Verdadeiro Negativo

**VP** Verdadeiro Positivo

**VPP** Valor preditivo positivo

**VPN** Valor preditivo negativo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de pacientes elegíveis ao diagnóstico com o painel de NGS de ctDNA.....	8
Tabela 2. Projeção da população elegível. ....	9
Tabela 3. <i>Market share</i> do cenário referência (sem adoção do painel de NGS ctDNA) e projetado (com incorporação do painel de NGS ctDNA).....	9
Tabela 4. Impacto orçamentário do painel de NGS de ctDNA.....	10
Tabela 5. Potencial de economia do painel de NGS de ctDNA .....	11

## SUMÁRIO EXECUTIVO

*Painel de sequenciamento de nova geração do DNA circulante tumoral no diagnóstico dos pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células metastático e não-escamoso quando o material tecidual é insuficiente para detecção das mutações oncogênicas.*

- Pacientes com CPNPC são em sua maioria (52,9%) diagnosticados primariamente com estágio IV (metastático) (1).
- O *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* recomenda que pacientes com CPNPC metastático sejam testados para a presença de mutação no EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF; e para expressão de PD-L1 (2).
- Em torno de 24% dos pacientes com CPNPC avançado não apresentam material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas (3).
- O painel de NGS de ctDNA é recomendado para avaliação das mutações EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF pelo *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* (4).
- O presente documento demonstrou que o painel de NGS de ctDNA é uma alternativa **dominante (maior efetividade e menor custo)** em relação ao teste de EGFR de ctDNA .
- O painel de NGS de ctDNA apresentou potencial de economia de –R\$ 2.315,08 por paciente em um ano.
- O potencial de economia do painel de NGS do ctDNA demonstrado na avaliação econômica desse documento provém do direcionamento dos pacientes às terapias alvo, conforme as recomendações do *guideline* NCCN, reduzindo o uso da imunoterapia na 1L.
- A análise de impacto orçamentário do parecer demonstrou que o painel NGS de ctDNA apresenta um potencial de economia acumulado de 5 anos (2020-2024) de aproximadamente R\$ 2,3 milhões.

## 1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Uma análise de impacto orçamentário foi realizada com o intuito de estimar os recursos a serem alocados para viabilizar a incorporação de uma determinada tecnologia em comparação ao cenário atual da terapia. Para calcular o impacto da utilização do painel de NGS de ctDNA no diagnóstico do perfil molecular dos pacientes com CPNPC metastático e não-escamoso no SSS, foi realizado o cálculo da população elegível e das opções de tratamento disponíveis e recomendadas pelo *guideline* NCCN (2).

### População elegível

A população elegível foi estimada com base em um fluxograma de pacientes baseado em dados epidemiológicos. Inicialmente, a população de pacientes com câncer de pulmão foi projetada a partir da estimativa de novos casos de 2018 do INCA (5). Aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de pulmão apresentam o CPNPC (6). Nas instituições brasileiras privadas, 52,9% dos pacientes com CPNPC apresentam o estágio tumoral IV no diagnóstico primário (1). A histologia de carcinoma de células não escamosas representa 79,6% nos pacientes com CPNPC (7). Aproximadamente, 24% dos pacientes com CPNPC avançado apresentam falta de material tecidual suficiente para avaliação dos biomarcadores tumorais (3). A taxa de cobertura do sistema privado no Brasil é de 24,3% (8). A população elegível em 2018 é de aproximadamente 653 pacientes (Tabela 1).

**Tabela 1. Número de pacientes elegíveis ao diagnóstico com o painel de NGS de ctDNA.**

Parâmetro	População	Referência
Incidência de novos casos de câncer de pulmão	31270	(5)
Pacientes com CPNPC (85%)	26580	(6)
Pacientes com estágio metastático (IV) (52,9%)	14061	(1)
Pacientes com câncer não escamoso (79,6%)	11192	(7)
Pacientes com falta de material tecidual (24%)	2686	(3)
Pacientes com cobertura do sistema privado em 2018 (24,3%)	653	(8)



A projeção da população elegível ao diagnóstico no período de 2019 a 2024 foi estimada com base na taxa de crescimento populacional do IBGE (9) Tabela 2.

**Tabela 2. Projeção da população elegível.**

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Pacientes elegíveis</b>	658	663	668	673	677	682

### ***Market share***

Uma estimativa de *market-share* foi adotada para estimar o número de pacientes elegíveis com cada estratégia de diagnóstico (Tabela 3). Foram considerados dois cenários: referência e projetado (pós incorporação). O cenário referência representou a situação sem adoção do painel de NGS de ctDNA, já o projetado adotou uma adoção gradual da nova tecnologia. A projeção foi realizada no período de 2020 a 2024, simulando os cinco primeiros anos de incorporação da nova tecnologia.

**Tabela 3. *Market share* do cenário referência (sem adoção do painel de NGS ctDNA) e projetado (com incorporação do painel de NGS ctDNA).**

<b><i>Market-share</i> referência</b>	2020	2021	2022	2023	2024
Painel de NGS ctDNA	0%	0%	0%	0%	0%
Teste EGFR ctDNA	100%	100%	100%	100%	100%
<b><i>Market-share</i> pós incorporação</b>	2020	2021	2022	2023	2024

Painel de NGS ctDNA	10%	20%	30%	40%	50%
Test EGFR ctDNA	90%	80%	70%	60%	50%

## 5.2 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi calculada considerando somente o custo com o procedimento de diagnóstico do painel de NGS ctDNA, a população elegível e o respectivo *market share* de utilização no procedimento para cada ano analisado (2020-2024).

O custo incremental no primeiro ano seria de R\$ 238.592,57; e estima-se um impacto em cinco anos de R\$ 3.646.820,16 com a incorporação do painel de NGS ctDNA no diagnóstico dos pacientes com CPNPC metastático e não escamoso quando o material tecidual é insuficiente para avaliação das alterações dos biomarcadores tumorais (Tabela 4).

**Tabela 4. Impacto orçamentário do painel de NGS de ctDNA.**

	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>Cenário referência</b>	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
<b>Cenário projetado</b>	R\$ 238.592,57	R\$ 480.716,30	R\$ 726.194,08	R\$ 974.842,94	R\$ 1.226.474,27	R\$ 3.646.820,16
<b>Investimento</b>	R\$ 238.592,57	R\$ 480.716,30	R\$ 726.194,08	R\$ 974.842,94	R\$ 1.226.474,27	R\$ 3.646.820,16

## 5.3 Potencial de economia gerada pela incorporação do painel de NGS ctDNA.

O investimento com a incorporação do painel de NGS de ctDNA tem o potencial de gerar economia com os custos associados à primeira linha de tratamento dos pacientes com CPNPC metastático e não escamoso quando o material tecidual é insuficiente. A Tabela 5 representa o potencial de economia ao longo dos cinco anos. Para essa análise foram considerados os

custos associados com o procedimento de diagnóstico, tratamento de 1L, eventos adversos e custo do evento de progressão.

**Tabela 5. Potencial de economia do painel de NGS de ctDNA**

	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>Total</b>
	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Investimento	238.592,57	480.716,30	726.194,08	974.842,94	1.226.474,27	3.646.820,16
Economia potencial	-R\$ 153.478,31	-R\$ 309.228,11	-R\$ 467.135,44	-R\$ 627.082,61	-R\$ 788.948,31	-R\$ 2.345.872,79

Os resultados da análise de impacto orçamentário indicam que a incorporação do painel de NGS de ctDNA pode proporcionar uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 153 mil no primeiro ano e R\$ 789 mil no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 2,3 milhões em cinco anos.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este parecer técnico-científico teve como objetivo mostrar a importância de um diagnóstico molecular diferenciado, como o painel de NGS de ctDNA, no direcionamento da melhor terapia oncológica de acordo com as mutações oncogênicas, as terapias aprovadas no Brasil com indicação de bula e o *guideline* de recomendação internacional (NCCN) .

A biópsia líquida tem demonstrado ser uma ferramenta promissora na melhora do manejo dos pacientes com CPNPC, oferecendo uma alternativa quando o material tecidual é insuficiente ou inviável para os procedimentos padrões, possibilitando auxiliar na escolha do tratamento oncológico (4,10).

O painel de NGS de ctDNA é recomendado para avaliação das mutações EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF pelo *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* (4).

Aprovação da indicação da terapia combinada de pembrolizumabe e quimioterapia para o CPNPC independente da expressão de PD-L1 na 1L é uma alternativa terapêutica para os pacientes que não apresentam as mutações EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF, segundo a recomendação do *guideline* NCCN (2,11). O custo de tratamento mensal da terapia combinada de pembrolizumabe e quimioterapia é de R\$ 41.448,69 (CMED PF 18). Avaliação das mutações oncogênicas pode direcionar os pacientes as terapias alvos e possivelmente reduzir o custo com a 1L de tratamento, conforme demonstrado na análise econômica.

Na perspectiva do SSS, o presente documento demonstrou que painel de NGS de ctDNA pode ser uma alternativa **dominante (maior efetividade e menor custo)** em relação ao teste de EGFR por ctDNA. A economia de –R\$ 2,4 mil por paciente provém do menor direcionamento à imunoterapia na primeira linha. A maior efetividade provém do ganho terapêutico com o direcionamento correto dos pacientes com mutações oncogênicas a suas terapias alvos correspondentes. Há evidências que pacientes com mutação no EGFR ou ALK apresentam baixa resposta à imunoterapia (12).

O custo do teste de NGS ctDNA representa aproximadamente 1,04% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em 1 ano.

Na análise de impacto orçamentário, estima-se uma economia de aproximadamente R\$ 153 mil no primeiro ano e R\$ 789 mil no quinto ano, resultando em uma economia acumulada de R\$ 2,3 milhões em cinco anos.

Considerando que o painel de NGS de ctDNA possa atender uma necessidade médica não atendida e melhorar o direcionamento terapêutico desses pacientes com maior benefício clínico e economia considerável nos custos no tratamento da 1L, é solicitada a incorporação da do painel de NGS de ctDNA no diagnóstico dos pacientes com Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células metastático e não-escamoso quando o material tecidual é insuficiente para avaliação das mutações oncogênicas.

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araujo LHL et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. 2014;17(4):1001–14.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 6.2018 - Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidel. 2018;
3. Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, Savitch SL, Fan R, Balli D, et al. Detection of Therapeutically Targetable Driver and Resistance Mutations in Lung Cancer Patients by Next-Generation Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA. Clin Cancer Res. 2016 Dec;22(23):5772–82.
4. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. J Thorac Oncol. 2018 Jun;
5. INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p.
6. Melo A. C. et al. Avaliação molecular do Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) em uma coorte de pacientes brasileiros [Internet]. Available from: <https://www.gbot.med.br/avaliacao-molecular-do-cancer-de-pulmao-nao-pequenas-celulas-cpnpc-em-uma-coorte-de-pacientes-brasileiros-2>
7. Baldotto C, Julian G, Mascarenhas E, Laloni M, Azevedo C, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. J Bras Econ da Saúde. 2018;10(2):86–106.
8. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde (Brasil 2008-2018).
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2018; Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao//index.html>

10. Clark TA, Chung JH, Kennedy M, Hughes JD, Chennagiri N, Lieber DS, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. *J Mol Diagn*. 2018 Sep;20(5):686–702.
11. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. KEYTRUDA (pembrolizumabe) [bula]. 2018;p.1-32.
12. Gainor JF, Shaw AT, Sequist L V, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016 Sep;22(18):4585–93.
13. Hassan MF, Rund NM, Salama a H. An Elevated Maternal Plasma Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 to Placental Growth Factor Ratio at Midtrimester Is a Useful Predictor for Preeclampsia. *Obs Gynecol Int*. 2013;2013.