



Brasília, DF | fevereiro de 2024

## Relatório de Recomendação

---

PROCEDIMENTO

Nº 879

**rt-PCR** para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Layssa Andrade Oliveira; Juliana Yukari K. Viscondi; Rosa Camila Lucchetta -

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (UATS) DO HOSPITAL

ALEMÃO OSWALDO CRUZ (HAOC) – UATS/HAOC

### **Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da Consulta Pública**

INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA (ISC-UFBA)

Fábio de Souza Chagas

Chaiane dos Santos

Martin Mezza

### **Revisão**

Eduardo Freire de Oliveira – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Daniele de Almeida Cardoso; Joana Ferreira da Silva - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um

profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>11</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

---

<sup>11</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Sensibilidade de rt-PCR versus NGS. ....	23
<b>Figura 2.</b> Especificidade de rt-PCR versus NGS. ....	24
<b>Figura 3.</b> Curva SROC para meta-análise global. ....	24
<b>Figura 4.</b> Modelo conceitual considerando a árvore de decisão. ....	34
<b>Figura 5.</b> Modelo conceitual de sobrevida particionada. ....	34
<b>Figura 6.</b> Comparação entre cenário atual e cenário proposto. ....	43
<b>Figura 7.</b> Comparação entre cenário atual e impacto orçamentário.....	44

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil. ....	20
<b>Quadro 2.</b> Pergunta PIROS (população, teste índice, teste de referência, “outcomes” [desfechos], desenhos de estudos). ....	22
<b>Quadro 3.</b> Meta-análises diretas para os desfechos de sensibilidade e especificidade..	25
<b>Quadro 4.</b> Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE. ....	27
<b>Quadro 5.</b> Características do modelo de análise de custo-efetividade. ....	29
<b>Quadro 6.</b> Proporção de resultados obtidos pelo rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. ....	31
<b>Quadro 7.</b> Valores de utilidade para o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). ....	32
<b>Quadro 8.</b> Proporção de ocorrência de eventos adversos (EA) de grau $\geq 3$ . ....	32
<b>Quadro 9.</b> Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística. ....	36
<b>Quadro 10.</b> Custos utilizados no modelo. ....	42
<b>Quadro 11.</b> Dados encontrados sobre o teste no monitoramento do horizonte tecnológico. ....	47
<b>Quadro 12.</b> Estudos sugeridos para inclusão no relatório. ....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Custos, desfechos e razão de custo efetividade incremental (RCEI) por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.....	38
<b>Tabela 2.</b> Razão de custo efetividade incremental (RCEI) por paciente para a variação do custo do erlotinibe e do gefitinibe.....	39
<b>Tabela 3.</b> População em uso de quimioterapia para carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4) no Sistema Único de Saúde no período de 2015 a 2021 sem tratamento prévio .....	40
<b>Tabela 4.</b> População utilizada no modelo de impacto orçamentário. ....	40
<b>Tabela 5.</b> Cenário alternativo 1 com <i>market share</i> e taxa de difusão. ....	41
<b>Tabela 6.</b> Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística. ....	42
<b>Tabela 7.</b> Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 1. ....	43
<b>Tabela 8.</b> Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos. ....	44
<b>Tabela 9.</b> Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.....	44
<b>Tabela 10.</b> Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51, de acordo com a origem. ....	52
<b>Tabela 11.</b> Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51 ...	52
<b>Tabela 12.</b> Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 51/2023 - rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, dezembro de 2023, Brasil, (n=43).....	57

## SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO .....	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	10
3. RESUMO EXECUTIVO .....	11
4. INTRODUÇÃO .....	15
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	15
4.2. Métodos para identificação da mutação do gene EGFR .....	17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	18
5.1 Reação em cadeia da polimerase em tempo real .....	18
5.2 Preço das tecnologias.....	18
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	20
6.1 Pergunta de pesquisa .....	20
6.2 Estudos incluídos .....	22
6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	23
6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	26
6.5 Avaliação da qualidade da evidência.....	26
6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	28
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	29
7.1 Avaliação econômica.....	29
7.1.1 Métodos .....	30
7.1.2 Resultados .....	37
7.2 Análise de impacto orçamentário .....	39
7.2.1 Métodos .....	39
7.2.2 Resultados.....	42
8. ACEITABILIDADE .....	45
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	45
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	46
11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	48
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	50
14. CONSULTA PÚBLICA.....	51



14.1. Contribuições técnico-científicas.....	51
14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião .....	56
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC .....	65
16. DECISÃO .....	65
16. REFERÊNCIAS .....	66
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese da evidência clínica .....	72
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos .....	81
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos .....	83
APÊNDICE 4 – Caracterização dos estudos incluídos.....	88
APÊNDICE 5 – Parâmetros de interesse reportados pelos estudos para comparação rt-PCR <i>versus</i> NGS .....	91
APÊNDICE 6 – Resultados de interesse reportados pelos estudos para comparação rt-PCR <i>versus</i> NGS .....	92
APÊNDICE 7 – Análises de sensibilidade da síntese de evidências clínicas .....	93
APÊNDICE 8 – Resultados de rt-PCR <i>versus</i> sequenciamento de Sanger .....	95
APÊNDICE 9 – Avaliação da qualidade metodológica .....	96
APÊNDICE 10 – Custos utilizados no modelo econômico.....	98
APÊNDICE 11 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida por tipo de distribuição de probabilidade .....	99
APÊNDICE 12 – Curvas de extrapolação de sobrevidas.....	101
APÊNDICE 13 – Análises de sensibilidade da avaliação econômica .....	103

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do procedimento de rt-PCR para identificação da mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

O objetivo principal deste relatório foi avaliar as evidências a respeito da utilização do diagnóstico molecular com reação da cadeia polimerase em tempo real (rt-PCR) em comparação aos testes diagnósticos de sequenciamento molecular (sequenciamento de Sanger e sequenciamento de nova geração (NGS) para identificação de mutação EGFR em pacientes diagnosticados com CPCNP. A identificação das mutações EGFR é importante dos pontos de vista prognóstico e de definição de tratamento.

Atualmente, não há recomendação formal do Ministério da Saúde quanto às técnicas diagnósticas que devem ser empregadas para a identificação de mutação do EGFR para elegibilidade de tratamento medicamentoso. No processo de atualização das DDT de Câncer de Pulmão priorizou-se a avaliação de rt-PCR, objeto deste relatório de recomendação.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deste documento declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Reação de cadeia da polimerase, em tempo real (rt-PCR).

**Indicação:** Detecção de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

**Introdução:** O câncer de pulmão foi o segundo tipo de câncer mais diagnosticado (11,4%) no mundo e a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano. Considera-se para fins terapêuticos e prognósticos a divisão em dois principais tipos histológicos: câncer de pulmão células não pequenas células (CPCNP), que representa cerca de 85% de todos os casos de câncer de pulmão, e câncer de pulmão pequenas células (CPPC), associado a aproximadamente 15% dos casos. O comportamento biológico dos tumores malignos pode estar relacionado à expressão molecular, principalmente de proteínas envolvidas no crescimento e sobrevivência celulares, de modo que a segurança e a eficácia do tratamento guardam relação não só com o subtipo histopatológico como também com as características moleculares do tumor. Assim, para melhor direcionamento da terapia (por exemplo, erlotinibe e gefinitibe), torna-se importante diferenciar os subtipos histológicos, e identificar a presença de mutações específicas, como, por exemplo formas alteradas no gene do EGFR, como se recomenda nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde. Entretanto, o Ministério da Saúde não recomenda nenhuma técnica específica para identificação de mutação no gene do EGFR, sendo que o rt-PCR é considerado o teste de referência em muitos contextos clínicos e estudos, seguido pelo sequenciamento de nova geração (NGS).

**Pergunta:** Em pacientes diagnosticados com CPCNP, qual a acurácia diagnóstica, custo-efetividade e impacto orçamentário do diagnóstico molecular por meio da técnica de rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em comparação ao NGS ou a não realização de rt-PCR?

**Evidências científicas:** A revisão sistemática identificou 19 estudos observacionais de acurácia diagnóstica (teste de referência: NGS). A sensibilidade e especificidade do rt-PCR em comparação ao NGS foi de 92,0% e 97,0%, respectivamente. Apenas um estudo reportou dados de sobrevida global para a comparação de rt-PCR positivo e negativo para mutação de EGFR, apresentando uma diferença não significativa estatisticamente, de 19,2 versus 11,6 meses (Log rank  $p=0,143$ ). Todos os estudos apresentaram ao menos um domínio com alto risco de viés e nenhuma preocupação quanto à aplicabilidade.

**Avaliação econômica:** Na análise de custo-efetividade/utilidade comparou-se a realização de rt-PCR com a não realização do teste para um horizonte temporal por toda vida. A análise sugere que a realização do rt-PCR de mutação do EGFR para auxiliar na padronização do melhor tratamento de pacientes com CPCNP e sem tratamento prévio na fase metastática, em comparação a não realização do teste, sugere um modesto

benefício clínico de 0,043 ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) e 0,040 ano de vida (AV) ganho e uma economia de R\$ 3.138,25. Portanto, rt-PCR dominou a não realização do teste (razão de custo-efetividade incremental, RCEI, não representada em casos de dominância). Ademais, as análises de sensibilidade determinística revelaram que para QALY e AV, as proporções de pacientes que usam o erlotinibe e gefitinibe são as variáveis que mais impactam na RCEI, seguida pela proporção de resultados positivos obtidos pela rt-PCR de mutação do EGFR.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Considerando um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda aferida (dados de APAC de 2015 a 2021) foi estimado o quantitativo de pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado. Ademais, foi estimada uma taxa de difusão conservadora, tendo um aumento de 10% ao ano para a tecnologia em análise. Desta forma, observou-se que a incorporação do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP, sem tratamento prévio na fase metastática, pode gerar um incremento de R\$ 1.553.250,00 no primeiro ano, chegando a um incremento de R\$ 8.193.750,00 no quinto ano de análise (total acumulado de cerca de R\$ 24 milhões em cinco anos) em análise que não considera as potenciais economias com a incorporação do teste. Em análise de sensibilidade considerando preço 20% menor, coerente com preço informado por um dos fabricantes contatados, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de cerca de R\$ 20 milhões.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** No Monitoramento do Horizonte Tecnológico foi encontrada 1 tecnologia, a *Allele-Discriminating Priming System* (kit - ADPS), da empresa Genecast, sem identificação de licenças sanitárias Anvisa e FDA.

**Recomendações de agências internacionais de ATS:** O NICE (Reino Unido) recomenda rt-PCR para identificação de mutação EGFR, entre outros testes, desde que realizado em laboratórios creditados com participação num esquema externo de garantia de qualidade. Agências da Austrália e Canadá recomendam identificação de mutação de EGFR, mas sem delimitação para rt-PCR.

**Considerações finais:** A evidência disponível sobre o uso de rt-PCR para identificação de mutação EGFR em comparação ao NGS sugere elevada acurácia do rt-PCR, com sensibilidade e especificidade de 92,0% e 97,0%, respectivamente. A análise de custo-efetividade sugere que a realização da rt-PCR de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP, em comparação a não realização do teste, é dominante para QALY e AV. A análise de impacto orçamentário da incorporação da rt-PCR de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP, no SUS, sugere um incremento de cerca de R\$ 21 a 40 milhões em cinco anos de análise, a depender do preço do kit e *market share* considerado, em análise que não considera a potencial economia com a incorporação do teste.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 05 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do diagnóstico molecular

por meio da técnica de rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

**Consulta pública:** A consulta pública nº 51 foi realizada entre os dias 12 de dezembro de 2023 e 02 de janeiro de 2024. Foram recebidas 50 contribuições, sendo 6 classificadas como técnico-científicas e 44 como de experiência ou opinião. Todas as contribuições foram favoráveis à incorporação de rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP. Referente às contribuições técnico-científicas, os estudos sugeridos para inclusão no PTC não contemplavam os critérios de elegibilidade da pergunta PIROS e todas as demais contribuições corroboram os resultados apresentados no relatório de recomendação. Quanto às contribuições de experiência e opinião, das 44 recebidas, uma foi desconsiderada por tratar de outra consulta pública. Também foram recebidos dois anexos. As contribuições recebidas e anexos foram submetidos à análise de conteúdo temática. Das 43 contribuições consideradas, todas expressaram concordância em relação à recomendação preliminar da Conitec, portanto, mostraram-se favoráveis à incorporação do procedimento em avaliação. Os participantes que tiveram experiência com o rt-PCR relataram como efeitos positivos a importância do uso e acesso ao teste para os pacientes usuários do SUS terem um melhor direcionamento no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas. Enquanto efeitos negativos e dificuldades no uso do rt-PCR, foram apontados a dificuldade no acesso e o custo.

**Recomendação final da Conitec:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de rt-PCR para identificação da mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 876/2024.

**Decisão:** e incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o RT-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, publicada no Diário Oficial da União nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Não se aplica
Preço do procedimento para incorporação	R\$ 1.250,00
Desconto sobre preço CMED	Não se aplica
Custo de tratamento por paciente	Não se aplica
RCEI final	A utilização do rt-PCR para detecção da mutação EGFR foi dominante para os desfechos anos de vida ajustados pela qualidade e anos de vida ganhos em relação à não realização do teste ( <b>Tabela 1</b> ).
População estimada	2024: 6.213; 2025: 6.298; 2026: 6.383; 2027: 6.469; 2028: 6.555. ( <b>Tabela 4</b> )

## Impacto Orçamentário

2024: R\$ 1.553.250,00 e 2028: R\$ 8.193.750,00; impacto acumulado em cinco anos: R\$ 24.152.250,00. (Tabela 7)

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, pois, 90% dos casos diagnosticados estão associados ao tabagismo (1). Fumantes têm o risco decuplicado de desenvolver a doença, em relação aos não fumantes, risco que está relacionado à quantidade de cigarros consumida, duração do hábito e idade em que se iniciou o tabagismo. A cessação do tabagismo a qualquer tempo resulta na diminuição do risco de desenvolver câncer de pulmão. O tabagismo passivo, exposição ambiental ao gás radônio e exposição ocupacional prévia à mineração de amianto constituem fatores de risco adicionais para a doença (2,3).

Segundo a mais recente estimativa mundial, o câncer de pulmão foi o segundo tipo de câncer mais diagnosticado (11,4%) e a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano. É o tipo de câncer mais incidente e a principal causa de morbimortalidade em homens. Em mulheres é o terceiro câncer com maior incidência e o segundo em mortalidade (4).

No Brasil, segundo dados publicados pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA), em 2017 ocorreram 16.137 óbitos em homens e 11.792 óbitos em mulheres por câncer de pulmão. Segundo a estimativa de 2022, ocorreram 18.020 novos casos em homens e 14.540 em mulheres, com 28.620 mortes no país (5).

Existem dois principais tipos histológicos: câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), que representa cerca de 85% de todos os casos de câncer de pulmão, e câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), associado a aproximadamente 15% dos casos (6,7). O CPPC tem evolução clínica mais agressiva, enquanto o CPCNP agrega outros tipos histopatológicos: a) carcinoma de células escamosas (epidermoide) e b) carcinoma de células não escamosas, que compreende o adenocarcinoma (responsável por cerca de 40 a 60% dos casos) entre outras histologias menos comuns, como carcinoma de grandes células (8–10).

A sobrevida do paciente com câncer de pulmão depende do tipo histológico e do estágio ao diagnóstico (I – doença inicial ao IV – doença metastática), sendo que a extensão do tumor ao diagnóstico é imutável. Em média, estima-se que o tempo de sobrevida em primeira linha de tratamento varie de 7,0 a 8,3 meses, com taxa de sobrevida em 1 ano de 29% a 37% (11). A sobrevida média cumulativa em cinco anos varia entre 13% e 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento (1).

É importante destacar que o comportamento biológico dos tumores malignos pode estar relacionado à expressão molecular, principalmente de proteínas envolvidas no crescimento e sobrevivência celulares, de modo que a segurança e a eficácia do tratamento guardam relação não só com o subtipo histopatológico como também com

as características moleculares do tumor. Assim, para melhor direcionamento da terapia, torna-se importante diferenciar os subtipos e identificar a presença de mutações específicas, como, por exemplo, das formas alteradas no gene do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como se recomenda nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde (12).

O gene do EGFR codifica uma proteína receptora transmembrana com capacidade de ativação da tirosina quinase e tem um papel na regulação de vários processos metabólicos e de desenvolvimento (13). O gene EGFR foi um dos primeiros oncogenes identificados, (14) sendo altamente expresso em CPCNP, com a maior expressão observada no subtipo histológico de carcinoma de células escamosas (15). A expressão aumentada de EGFR, tanto proteica quanto do RNA mensageiro, correlaciona-se a características adversas da doença, como estágio avançado no diagnóstico e resistência ao tratamento (14–16). O papel central do EGFR na carcinogênese do câncer de pulmão forneceu a justificativa para o desenvolvimento de fármacos que teriam como alvo o receptor e, assim, a inibição do desenvolvimento do câncer (17,18). Em pacientes que superexpressam EGFR, o número de cópias do gene e as mutações somáticas são consideradas biomarcadores preditivos de resposta terapêutica e sobrevida em pacientes com CPNPC avançado (15,16,19).

Desta forma, a identificação de alvos moleculares potencialmente responsivos a medicamentos específicos tem assumido papel cada vez mais relevante no tratamento do câncer nas últimas décadas e o desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento permitiu a expansão da caracterização molecular da doença.

Em 2013, foram recomendadas no Sistema Único de Saúde (SUS) duas terapias alvo para mutação do EGFR<sup>2</sup> em CPCNP avançado ou metastático: erlotinibe e gefitinibe, ambos inibidores de tirosina quinase (TKIs) (conforme Portarias SCTIE no 51 e 52, de 7 de novembro de 2013 (20,21)). Contudo, o Ministério da Saúde não fez nenhuma recomendação formal a respeito do algoritmo diagnóstico que deverá ser utilizado para a identificação de mutações do EGFR. A emissão de recomendação formal a esse respeito e a padronização de técnicas diagnósticas são fundamentais para que o Brasil possa avançar na disponibilização de terapias alvo para tratamento oncológico, priorizando a população que irá se beneficiar com os fármacos supracitados. A definição de algoritmos de teste e a aplicação de políticas abrangentes que relacionem os testes com um tratamento personalizado são essenciais para permitir um processo funcional que torne a terapia específica uma realidade para uma proporção maior de pacientes (22).

---

<sup>2</sup> O gene EGFR codifica uma proteína receptora transmembrana com capacidade de ativação da tirosina quinase e tem um papel na regulação de vários processos metabólicos e de desenvolvimento. Contudo, quando superexpresso está envolvido na proliferação de células cancerosas, com redução de apoptose, promoção de angiogênese e metástase em tumores com aumento da sua expressão.



Assim, na atualização das DDT de Câncer de Pulmão, identificou-se a necessidade de tratar em maior detalhamento o diagnóstico molecular para identificação da presença de mutações EGFR. Essa ação demandaria uma avaliação dos testes para diagnósticos moleculares (para detecção da mutação) disponíveis. Para tanto, a presente avaliação visa revisar a literatura disponível a respeito do desempenho diagnóstico (especificamente para os desfechos de acurácia e sobrevida) da rt-PCR, comparada ao sequenciamento de nova geração (NGS) para detectar a presença de mutações EGFR em pacientes com CPCNP.

#### 4.2. Métodos para identificação da mutação do gene EGFR

A maioria das mutações do gene EGFR ocorre entre os éxons 18 e 21 do domínio de ativação da tirosina quinase e resulta na superexpressão do ligante. Atualmente, 80-90% de todas as mutações identificadas são mutações de deleção e/ou inserção do éxon 19 ou do éxon 21 no códon 858 (L858R - causando uma substituição de leucina por arginina) (13,23).

Várias tecnologias estão disponíveis para testagem da mutação do gene do EGFR como: sequenciamento de Sanger, NGS, Kit Therascreen/ARMS, análise do comprimento do fragmento, pirosequenciamento, *high resolution melt analysis*, teste cobas da mutação EGFR, Biocartis Idylla™ cartucho e *single strand conformation analysis* (24,25). Alguns desses métodos são desenvolvidos em laboratório e usados para triagem, como o método *high resolution melt* (HRM).

O sequenciamento direto do gene é o método mais amplamente utilizado para testagem da mutação EGFR (24,26), conhecido como o padrão histórico. Em geral, depois que o DNA é extraído da amostra, procede-se a reação em cadeia da polimerase (PCR) e seu sequenciamento. O método tem a vantagem de poder detectar qualquer mutação (27), porém requer pelo menos 20% de células tumorais presentes na amostra, podendo ser impreciso se houver uma proporção menor. Números baixos de células tumorais podem levar a resultados falsos negativos, com baixa sensibilidade (13). Assim, a obtenção de tecido suficiente para realizar a preparação do DNA e o procedimento de triagem é fundamental (23).

No entanto, vários outros métodos de identificação de EGFR estão disponíveis em forma de kit e geralmente incluem amplificação do DNA de interesse por PCR (isso pode superar a necessidade de pelo menos 20% de células tumorais na amostra) seguida de detecção de mutação. A maioria dos kits é capaz de detectar uma mutação específica ou um conjunto de mutações (24,25).

A escolha da técnica pode depender de fatores como equipamento disponível, capacidade instalada, tempo até o resultado, flexibilidade quanto ao quantitativo de amostras, habilidade e experiência da equipe e número de casos. Infelizmente, as

estratégias de acesso, acessibilidade e incorporação continuam a ser desafios significativos em países de baixa e média renda (28). O acesso a testes moleculares é limitado no Brasil, e os dados sobre a frequência de mutações clinicamente úteis ainda são escassos, especialmente no sistema público de saúde, sendo que as empresas farmacêuticas envolvidas na distribuição de inibidores da tirosina quinase do EGFR forneceram a maioria dos testes moleculares realizados nos últimos anos (29).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Reação em cadeia da polimerase em tempo real

A PCR em tempo real (rt-PCR) é uma técnica de biologia molecular que permite replicação *in vitro* do DNA de forma extremamente rápida. A PCR está desenhada de acordo com o princípio natural de replicação de DNA, num processo que decorre em três passos (desnaturação, hibridização e extensão), que em conjunto se designam como um ciclo e que se repetem por um número específico de vezes (30–33).

A rt-PCR associa a metodologia de PCR a um sistema de detecção e quantificação de fluorescência produzida durante os ciclos de amplificação. O método permite à amplificação, detecção e quantificação de DNA em uma única etapa, agilizando a obtenção de resultados e minimizando o risco decorrente de possíveis contaminações (30–33).

### 5.2 Preço das tecnologias

Assume-se que os equipamentos para processamento da amostra já estão disponíveis para o procedimento, uma vez que são equipamentos comuns a outras análises laboratoriais disponíveis no SUS, sendo necessária apenas a aquisição de reagentes, cartuchos e/ou placas para realização do procedimento. Desta forma, os preços avaliados neste relatório referentes ao procedimento rt-PCR para detecção da mutação EGFR em pacientes com CPNPC estão apresentados no

**Quadro 1.** Para identificação dos custos dos insumos necessários para a realização da rt-PCR foram consultados o Banco de Preços em Saúde (não encontrado registro de compras) e fabricantes.

**Quadro 1.** Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

Recurso	Valor unitário (em R\$)	Fonte
rt-PCR para identificação de mutação do EGFR Idylla™ EGFR Mutation Test (1 amostra)	1.250,00	Biocarts
rt-PCR para identificação de mutação do EGFR Cobas (1 amostra)	1,054.48	Roche

Em regra, o teste de mutação do gene EGFR seria necessário apenas uma vez na vida de um paciente (13). Contudo, há que se considerar situações de resultados inconclusivos do teste de mutação do gene EGFR, assim como circunstâncias em que poderia ser necessária mais de uma biópsia ou teste de mutação do gene EGFR. Quando houver vários tumores presentes, mais de uma biópsia e teste de mutação do gene EGFR podem ser necessários para orientar o tratamento, embora, na prática, possa ser decidido amostrar apenas o tumor mais acessível. Outras mutações podem ocorrer no desenvolvimento da doença, alterando o status da mutação do gene EGFR de negativo para positivo e induzindo resistência à quimioterapia (34). Essas circunstâncias seriam consideradas incomuns.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 6.1 Pergunta de pesquisa

Visando responder à pergunta “Em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, qual a acurácia diagnóstica da técnica de rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em comparação com técnicas de sequenciamento molecular?” uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, com base no acrônimo PIROS, apresentado no

**Quadro 2.** Ainda que no SUS não haja nenhuma técnica padronizada para esta avaliação no contexto de revisões sistemáticas de acurácia diagnóstica não é possível considerar como teste referência a não realização de rt-PCR. Portanto, é importante observar que teste referência, neste contexto, não corresponde ao comparador disponível no SUS.

**Quadro 2.** Pergunta PIROS (população, teste índice, teste de referência, “outcomes” [desfechos], desenhos de estudos).

P	Pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não pequenas
I	rt-PCR para identificação de mutação do EGFR
R	Técnicas de sequenciamento molecular (sequenciamento de nova geração, sequenciamento de Sanger)*
O	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sensibilidade</li> <li>• especificidade</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• valor preditivo negativo</li> <li>• valor preditivo positivo</li> <li>• sobrevida global (benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica)</li> </ul>
S	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise) de acurácia diagnóstica e estudos primários de acurácia (ensaio clínico randomizado, transversal, coorte e caso-controle)

**Fonte:** Elaboração própria. **Nota:** \* Não há recomendação do Ministério da Saúde sobre o diagnóstico de mutação EGFR. Entretanto, não é possível considerar como teste referência a não realização de rt-PCR. Portanto, é importante observar que teste referência, neste contexto, não corresponde ao comparador disponível no SUS. **Legenda:** EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; rt-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real.

## 6.2 Estudos incluídos

Mais detalhes sobre os métodos da síntese de evidências clínicas podem ser consultados no Apêndice 1.

Foram incluídos na análise 19 registros referentes a estudos de acurácia diagnóstica comparativos, sendo 16 estudos para a comparação da rt-PCR com NGS e três estudos comparando rt-PCR e sequenciamento de Sanger. O processo de seleção dos estudos está ilustrado no Apêndice 2, enquanto a relação de estudos excluídos na fase de leitura na íntegra com os motivos é apresentada no Apêndice 3.

Os estudos incluídos avaliaram os desfechos sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e sobrevida global (SG). Todos esses desfechos foram considerados clinicamente relevantes para o paciente, profissionais de saúde, serviços e sistema de saúde, segundo especialistas que participaram de reunião de escopo (Apêndice 4).

Quando possível foram elaboradas meta-análises em *software* MetaDisc (*a software for meta-analysis of test accuracy data*) (35) a partir dos estudos primários recuperados na

busca para cada desfecho. Parâmetros reportados pelos estudos e resultados de acurácia são apresentados nos Apêndices 5 e 6, respectivamente.

### 6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

Na comparação de rt-PCR com NGS, em meta-análises de acurácia realizadas pelo grupo elaborador incluindo 16 estudos (1290 pacientes), a sensibilidade observada foi de 92,0% (IC 95%: 89,0% - 94,0%) (Figura 1) e a especificidade foi de 97,0% (IC 95%: 96,0% - 98,0%) (Figura 2). A curva SROC, apresentada na Figura 3, sugere pouca variação nos resultados de sensibilidade e especificidade, sendo que área sob a curva (AUC) de 0,9855 demonstra elevada acurácia do teste.

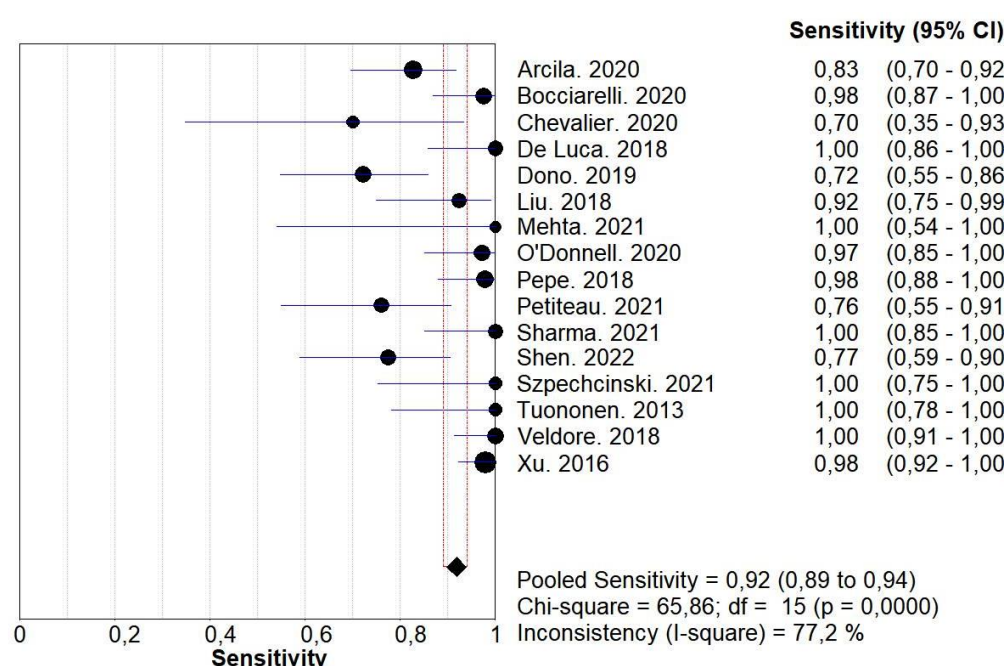


Figura 1. Sensibilidade de rt-PCR versus NGS.

Fonte: Elaboração própria.

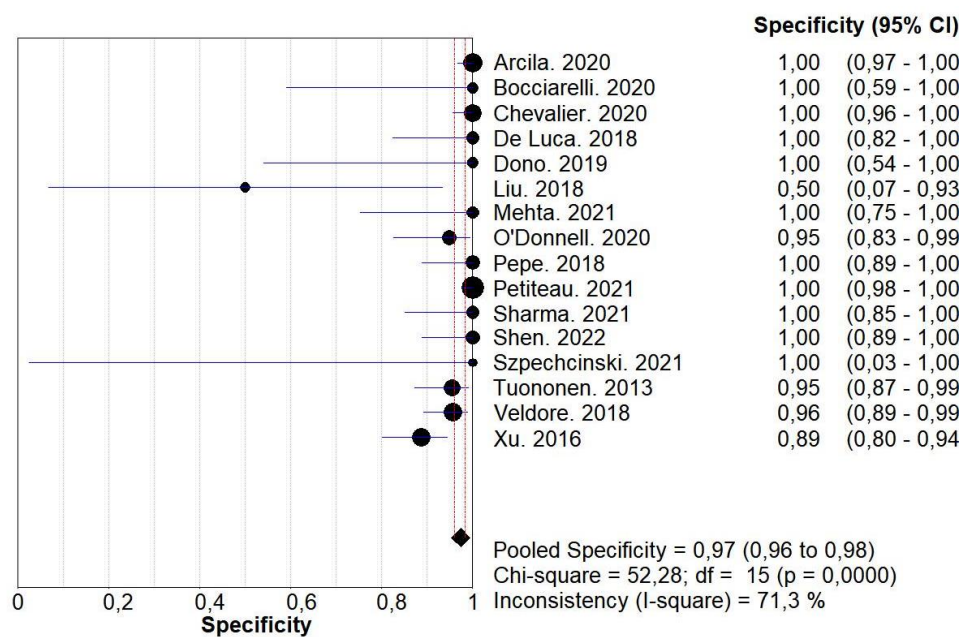


Figura 2. Especificidade de rt-PCR versus NGS.

Fonte: Elaboração própria.

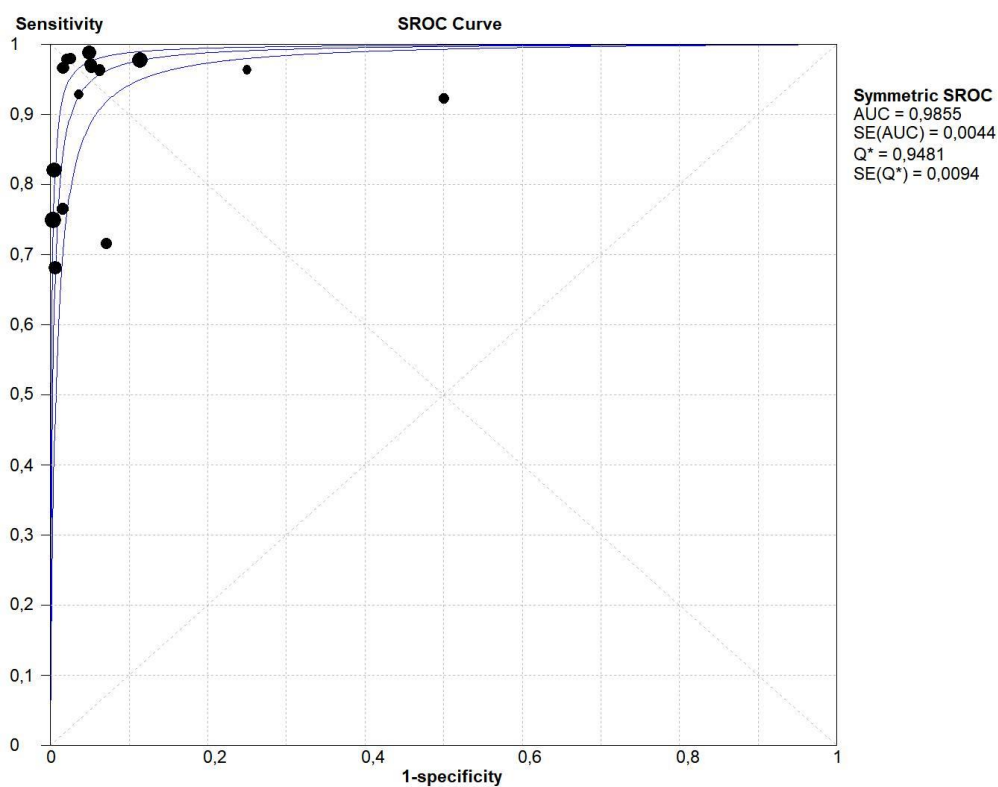


Figura 3. Curva SROC para meta-análise global.

Fonte: Elaboração própria.



Análises de sensibilidade foram realizadas para verificar o impacto das incertezas e pouca variação foi observada nos resultados (

Quadro 3 e Apêndice 7).

**Quadro 3.** Meta-análises diretas para os desfechos de sensibilidade e especificidade.

Comparação	N estudos (N amostras)	Desfecho	Resultado
Geral – rt-PCR <i>versus</i> NGS	16 (1.290)	Sensibilidade	92,0% (IC 95%: 89,0% - 94,0%)
Geral – rt-PCR <i>versus</i> NGS	16 (1.290)	Especificidade	97,0% (IC 95%: 96,0% - 98,0%)
Retirando ARMS – rt-PCR <i>versus</i> NGS	15 (1.260)	Sensibilidade	92,0% (IC 95%: 89,0% - 94,0%)
Retirando ARMS – rt-PCR <i>versus</i> NGS	15 (1.260)	Especificidade	98,0% (IC 95%: 96,0% - 99,0%)
Amostra tecido – rt-PCR <i>versus</i> NGS	8 (662)	Sensibilidade	94,0% (IC 95%: 91,0% - 97,0%)
Amostra tecido – rt-PCR <i>versus</i> NGS	8 (662)	Especificidade	97,0% (IC 95%: 94,0% - 98,0%)

Fonte: Elaboração própria.

Além disso, VPP e VPN variaram de 83,3% a 100,0% e 37,5% a 100,0%, respectivamente. Para o desfecho de SG, somente no estudo de Dono *et al.*, 2019 (35) reportou-se a comparação para rt-PCR positivo e negativo, para a mutação específica do EGFR, T790M, apresentando uma diferença não significativa estatisticamente, de 19,2 versus 11,6 meses (Log Rank  $p=0,143$ ).

Ademais, para a comparação de rt-PCR e sequenciamento de Sanger, nos três estudos identificados observou-se valores próximos àqueles descritos para a comparação com NGS, com a sensibilidade variando entre 90,0% e 100,0%, especificidade variando entre 76,7% e 97,5%, VPP variando entre 63,2% e 97,2% e VPN variando entre 90,7% e 96,3%. Nenhum estudo reportou dados de SG relacionados ao uso do teste para detecção da mutação EGFR para a comparação rt-PCR e sequenciamento de Sanger (Apêndice 8).

## 6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Embora não tenham sido avaliados como desfechos, falsos positivos e negativos influenciam os resultados dos desfechos avaliados e podem ser considerados efeitos indesejáveis.

Considerando uma probabilidade pré-teste de 40% de diagnóstico, na comparação entre rt-PCR e NGS, em que NGS é considerado o teste de referência, rt-PCR pode apresentar 32 (IC 95% de 24 a 44) falsos-negativos a cada 1000 testes e 18 (IC 95% 12 a 24) falsos-positivos a cada 1000 testes.

Importante considerar que essa acurácia da rt-PCR na comparação com NGS não considera que o próprio NGS pode não identificar 100% das mutações e apresentar falsos positivos e falsos negativos.

## 6.5 Avaliação da qualidade da evidência

Para a comparação entre rt-PCR e NGS, a avaliação da qualidade ou certeza da evidência mostra que para todos os desfechos relacionados à acurácia a qualidade foi classificada como MODERADA devido ao alto risco de viés (observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos – Apêndice 8) (Quadro 4). Importante destacar que segundo a colaboração Cochrane (36), é esperada heterogeneidade estatística em estudos de acurácia diagnóstica, sendo recomendada a análise visual em detrimento de análise de  $I^2$ , a qual não confirmou heterogeneidade substancial entre os estudos.

**Quadro 4.** Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Desfecho	No dos estudos (No de pacientes)	Delineamento do estudo	Fatores que podem diminuir a certeza da evidência					Efeito por 1000 pacientes testados			Certeza da evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Probabilidade pré-teste de 10%	Probabilidade pré-teste de 40%	Probabilidade pré-teste de 60%	
<b>Verdadeiros-positivos</b>	16 estudos 512 pacientes	Estudo observacional de acurácia diagnóstica	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	92 (89 para 94)	368 (356 para 376)	552 (534 para 564)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Falsos-negativos</b>								8 (6 para 11)	32 (24 para 44)	48 (36 para 66)	
<b>Verdadeiros-negativos</b>	16 estudos 778 pacientes	Estudo observacional de acurácia diagnóstica	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	873 (864 para 882)	582 (576 para 588)	388 (384 para 392)	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Falsos-positivos</b>								27 (18 para 36)	18 (12 para 24)	12 (8 para 16)	

**Legenda:** Verdadeiros-positivos (pacientes com mutação EGFR); Falsos-negativos (pacientes incorretamente classificados como não tendo mutação EGFR); Verdadeiros-negativos (pacientes sem mutação EGFR); Falsos-positivos (Pacientes com mutação EGFR, mas incorretamente classificados).

#### Explicações

a. Risco de viés observado em pelo menos um domínio, para todos os estudos (p.ex. nenhum limiar pré-especificado foi identificado nos estudos, maioria dos estudos não reportou cegamento, exclusão de pacientes da análise).

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparado ao NGS, rt-PCR demonstrou sensibilidade e especificidade sumárias de, 92,0% e 97,0%, respectivamente, com AUC na curva SROC de 0,9855 demonstrando elevada acurácia do teste. Além disso, VPP e VPN variaram de 83,3% a 100,0% e 37,5% a 100,0%, respectivamente.

Embora o menor VPN demonstre um alto teor de falsos negativos, comparados aos verdadeiros negativos - o que poderia induzir o médico a não prescrever a terapia alvo - dentre o montante de estudos esse valor não afetou a medida sumária de sensibilidade e especificidade, sugerindo que o menor resultado (um estudo) possa ter ocorrido ao acaso, ou decorrente de alguma característica do estudo, não relatada explicitamente. No entanto, pode-se considerar que um cenário onde o número de falso negativo é alto, seria similar a realidade presente, onde os pacientes não têm o diagnóstico e, portanto, não são tratados com a terapia alvo. Sendo assim, o alto VPP em identificar os verdadeiros positivos e direcionar o tratamento supera a possibilidade de um baixo VPN.

Para o desfecho indireto de SG, escassez de evidência foi observada, sugerindo não existência de diferenças significativas para a comparação de rt-PCR positivo e negativo para a mutação específica do EGFR, T790M.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Realizou-se uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental originária da realização do rt-PCR para identificação de mutação do gene EGFR comparada a não realização desse teste, em pacientes com CPCNP e sem tratamento prévio na fase metastática. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (37) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e sem tratamento prévio na fase metastática
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Teste diagnóstico molecular por reação de cadeia da polimerase em tempo real (rt-PCR) para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)
Comparador	Não realizar o teste
Horizonte temporal	20 anos (240 ciclos mensais)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada combinado a uma árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística multivariada ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i> ).

Fonte: elaboração própria

### 7.1.1 Métodos

#### *Plano da avaliação econômica em saúde*

Não foi elaborado um protocolo a priori do estudo econômico aqui apresentado.

#### *População de estudo*

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi constituída por pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), diagnosticados com CPCNP e sem tratamento prévio na fase metastática, conforme DDT de Câncer de Pulmão (1). A média de idade inicial foi de 57 anos, referente aos pacientes dos estudos clínicos OPTIMAL (38) e IPASS (39), identificados na análise da evidência e utilizados para povoar esta análise econômica.

#### *Perspectiva*

Todos os custos baseados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) foram multiplicados por um fator de correção de 2,8 (40).

#### *Intervenção*

A intervenção é o teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real (rt-PCR, também chamada qPCR) para identificação de mutação do EGFR.

O principal objetivo da identificação da mutação do EGFR em pacientes diagnosticados com CPCNP é para designar o melhor tratamento na fase metastática. Seguindo as DDT do Câncer de Pulmão (1): se o resultado do teste for positivo, o paciente deve ser tratado com inibidores de tirosina quinase, erlotinibe ou gefitinibe; e se o resultado for negativo ou inconclusivo, o paciente deve ser tratado com a quimioterapia padrão.

Para esta análise, incluíram-se as evidências extraídas do estudo OPTIMAL(38,41) para o tratamento com erlotinibe (1 comprimido 150mg/dia, administrado via oral, até a progressão da doença), do estudo NEJ002 (42,43) para o tratamento com gefitinibe (1 comprimido 250mg/dia, administrado via oral, até a progressão da doença) e do estudo IPASS (39,44) para o tratamento com quimioterapia padrão (paclitaxel - dose 200 mg/m<sup>2</sup>, administrado via intravenosa durante 3 horas - mais carboplatina - dose equivalente a uma área sob a curva de concentração-tempo de 5,0 ou 6,0 mg/ml/min, administrada via intravenosa durante 1 hora).

#### *Comparador*

O comparador desta análise é a não realização do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR e seguir com o tratamento quimioterápico padrão para todos os pacientes diagnosticados com CPCNP e sem tratamento prévio na fase metastática.

Para esta análise, incluíram-se as evidências fornecidas pelo estudo IPASS (39,44) referentes à utilização de quimioterapia padrão no tratamento do CPNPC (paclitaxel -

dose 200 mg/m<sup>2</sup>, administrado via intravenosa durante 3 horas - mais carboplatina - dose equivalente a uma área sob a curva de concentração-tempo de 5,0 ou 6,0 mg/ml/min, administrada via intravenosa durante 1 hora).

#### *Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto*

Com base nos dados extraídos das curvas do Kaplan-Meier dos estudos OPTIMAL (38,41), NEJ002 (42,43) e IPASS (39,44), foram geradas curvas de extrapolação para o modelo. Considerou-se um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), o que seria o equivalente a um horizonte temporal de vida inteira (*lifetime*), visto que compreende a expectativa de vida da população brasileira, que de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), era de 76,6 anos, ao nascer em 2019 (45). Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (46).

#### *Desfechos em saúde*

Os desfechos primários utilizados para essa análise foram os custos diretos totais e a efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida (AV).

O Material Suplementar 1 apresenta a revisão sistemática que identificou 19 estudos de acurácia diagnóstica do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR. A proporção de resultados positivos e negativos, verdadeiros ou falsos, identificados pelo rt-PCR estão apresentados no

Quadro 6. Para as análises de sensibilidade, os limites inferior e superior considerados são os valores do intervalo de 95% de confiança obtido pelo método *Clopper-Pearson* e a distribuição de probabilidade Beta foi utilizada.

**Quadro 6.** Proporção de resultados obtidos pelo rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição
Resultados Positivos	39,7%	37,0%	42,4%	Beta
Resultados Negativos	60,3%	63,7% <sup>a</sup>	57,6% <sup>a</sup>	Beta

**Fonte:** elaboração própria com base na síntese de evidências deste relatório. **Nota:** a- Valores completos aos resultados positivos, por isso são contraintuitivos com a lógica de limite inferior e superior. **Legenda:** rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Ambos os tratamentos erlotinibe e gefitinibe são recomendados quando é identificada a mutação no gene EGFR. Para esta análise, considerou-se a proporção de 50% de uso para cada um, variando de 0 a 100% e uma distribuição de probabilidade Beta para as análises de sensibilidade.

Considerando a falta de dados brasileiros de utilidade para CPCNP, foram utilizados os valores do estudo de Nafees *et al.*, 2008 (47). Para as análises de sensibilidade, os limites inferior e superior considerados foram arbitrariamente mais ou menos 20% do valor pontual e a distribuição de probabilidade Beta foi utilizada. Os valores utilizados para os pacientes com CPCNP sem progressão (estado de saúde “Livre de Progressão”) e em progressão (estado de saúde “Progressão”) estão especificados no Quadro 7.

**Quadro 7.** Valores de utilidade para o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

Parâmetros	Valor utilizado	Limite inferior	Limite Superior	Distribuição
Pacientes com CPCNP livre de Progressão	0,6730	0,5384	0,8076	Beta
Pacientes com CPCNP em Progressão	0,4730	0,3784	0,5676	Beta
Óbito	0	-	-	-

Fonte: Nafees *et al.*, 2008 (47).

As proporções de eventos adversos de grau  $\geq 3$  dos tratamentos erlotinibe, gefitinibe e quimioterapia utilizadas para composição do custo, foram extraídos dos estudos OPTIMAL (38,41), NEJ002 (42,43) e IPASS (39,44) respectivamente e estão dispostos no Quadro 8.

**Quadro 8.** Proporção de ocorrência de eventos adversos (EA) de grau  $\geq 3$ .

Tratamento	Proporção de EA de grau $\geq 3$	Referência
Quimioterapia	61,0%	Mok, 2009 (IPASS) (39)
Erlotinibe	41,2%	Zhou, 2011 (OPTIMAL) (38)
Gefitinibe	17,0%	Maemondo, 2010 (NEJ002) (42)

Fonte: elaboração própria.

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas de SG e SLP foram gerados a partir dos dados extraídos das curvas de Kaplan-Meier dos estudos: OPTIMAL (38,41) para o gefitinibe, NEJ002 (42,43) para o erlotinibe e IPASS (39,44) para a quimioterapia. Detalhes sobre o modelo podem ser consultados no item 4.10 e em resultados.

#### Mensuração e valoração de custos



Foram incluídos no modelo apenas custos médicos diretos. A composição do custo considerou custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com CPCNP, seguindo as recomendações das DDT do Câncer de Pulmão (1).

Os custos foram extraídos do SIGTAP e multiplicados pelo fator de correção 2,8, variando de 1 a 2,8 nas análises de sensibilidade e distribuição de probabilidade Gama. O valor de custo para o erlotinibe e para o gefitinibe é o mesmo utilizado para a quimioterapia, uma vez que estes tratamentos estão incorporados no SUS e o reembolso acontece por meio do código da quimioterapia (03.04.02.021-4). Entretanto, adicionalmente, para as análises de sensibilidade, também foram considerados os valores registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS), obtidos via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) em janeiro de 2023, considerando o menor preço praticado no período (18 meses) como limite superior e 20% a menos do valor pontual como limite inferior. Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula. Para o valor de custo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR, na ausência de estudos de microcusteio para o cenário brasileiro, foram consultadas algumas empresas que comercializam no Brasil. Representantes das marcas Qiagen® (Qiagen Manchester Ltd, Manchester, UK) e Biocarts® (Biocarts NV, Mechelen, BEL), Roche (Roche Diagnóstica Brasil Ltda) retornaram com os valores praticados no ano de 2022 com as especificações de seus respectivos testes. O valor pontual considerado para as análises foi o valor apresentado pela segunda empresa, por estar mais coerente com as especificações do teste e do valor pago pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Para as análises de sensibilidade, os limites inferior e superior considerados foram mais ou menos 20% do valor pontual, abrangendo todos os preços identificados na consulta aos fabricantes.

Os custos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 10. Os custos do rt-PCR, do erlotinibe e do gefitinibe foram considerados nas análises de sensibilidade e utilizou-se a distribuição de probabilidade Gama.

Os custos relacionados aos eventos adversos, foram imputados considerando as proporções da ocorrência de eventos adversos de grau  $\geq 3$  para cada tratamento, apresentado no Apêndice 10.

Os custos da quimioterapia, do erlotinibe e gefitinibe foram imputados até a progressão da doença. Os valores para o erlotinibe e o gefitinibe (para análise de sensibilidade), encontrados são para 1 comprimido ao dia, desta forma, multiplicados por 30 (1 mês), conforme a posologia definida em bula.

### *Moeda, data de preços e conversões*

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em novembro de 2022. Conversões de moeda não foram realizadas.

### Racional e descrição do modelo

O modelo utilizado é o de análise de sobrevida particionada (PartSA) alinhada a uma árvore de decisão (para a ACE e a ACU). Para a análise foi elaborado um modelo econômico no software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

A árvore de decisão designa o tratamento a partir do resultado do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR (Figura 4) e para cada linha de tratamento é simulado uma coorte por meio do modelo PartSA (Figura 5), que contém os estados de saúde:

- Livre de progressão: pacientes com CPCNP submetidos ao tratamento em que a doença não está mais progredindo, mas ainda não desapareceu completamente;
- Progressão: pacientes com CPCNP submetidos ao tratamento em que a doença ainda está progredindo; e
- Óbito.

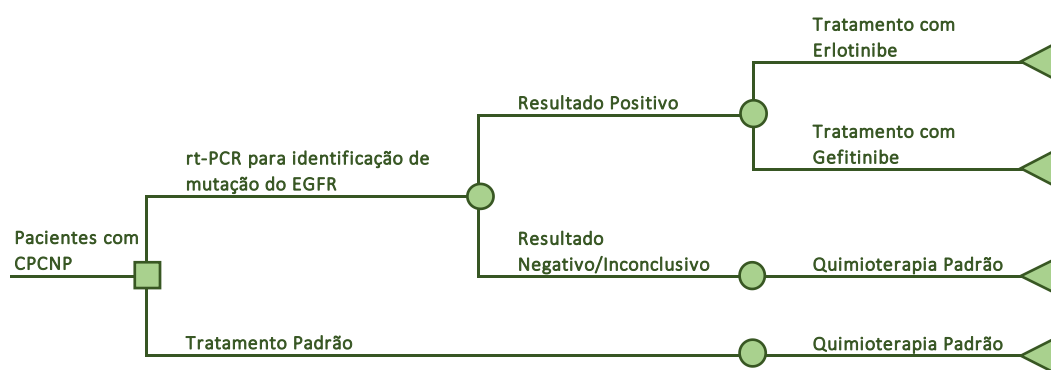


Figura 4. Modelo conceitual considerando a árvore de decisão.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas; rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico.

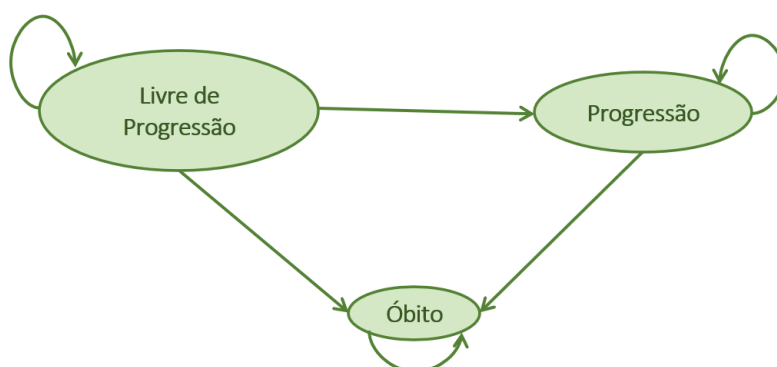


Figura 5. Modelo conceitual de sobrevida particionada.

**Fonte:** elaboração própria.

A PartSA foi a análise escolhida em detrimento dos estados transicionais de Markov, visto que permite o uso de dados extraídos diretamente das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevidas livre de progressão (SLP) dos estudos para o cálculo da população nos estados de saúde (48). Este tipo de modelo utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo.

Como os estudos OPTIMAL (38,41), NEJ002 (42,43) e IPASS (39,44) somente apresentam as curvas de Kaplan-Meier para os tratamentos erlotinibe, gefitinibe e quimioterapia padrão, respectivamente, os valores das curvas de SG e SLP foram extraídos através da digitalização no software *WebPlotDigitizer* (versão 4.6). O software RStudio/2022.12.0+353 (Posit Software, PBC), um ambiente de desenvolvimento integrado para R (4.2.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), foi utilizado para estimar os valores de cada curva, considerando as distribuições de probabilidade exponencial, Weibull, lognormal e loglogística. Em seguida, as curvas de sobrevidas foram extrapoladas para cada população e tecnologia avaliada e aplicadas ao respectivo estado de saúde. A adequação de cada curva se deu através de inspeção visual primeiramente, seguida do teste AIC/BIC, que avalia a robustez da curva, uma vez que utilizam da verossimilhança para o ajuste da curva, onde o menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado o modelo de melhor ajuste (Apêndice 11).

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por  $1-SG$ , enquanto no estado 'progressão' é subtraindo-se SLP da SG. Por fim, o estado 'livre de progressão' irá receber os dados diretos da curva de SLP, que já está no formato próprio para uso. Importante ressaltar que uma das premissas da PartSA, é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior. Os custos e efetividades incrementais foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

### *Pressupostos do modelo*

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- as curvas de SG e SLP para o tratamento com o erlotinibe foram estimados a partir do estudo OPTIMAL (38,41). Neste estudo foi utilizado o rt-PCR para identificação de mutação do EGFR da empresa Takara Biotechnology (Dalian, China);
- as curvas de SG e SLP para o tratamento com o gefitinibe foram estimados a partir do estudo NEJ002 (42,43). Neste estudo foi utilizado o rt-PCR para identificação de mutação do EGFR de desenvolvimento próprio;
- as curvas de SG e SLP para o tratamento com a quimioterapia padrão foram estimados a partir do estudo IPASS (39,44). Para a identificação da mutação do EGFR

foram utilizados a técnica de sistema de mutação refratária à amplificação (amplification refractory mutation system - ARMS) e o kit DxS EGFR29, ambos baseados no rt-PCR. A população considerada neste estudo foi a de não fumantes (aqueles que fumaram <100 cigarros na vida) e ex-fumantes leves (aqueles que pararam de fumar há pelo menos 15 anos do estudo e tinha um total de  $\leq 10$  maços-ano de tabagismo). Enquanto os outros estudos consideraram somente pacientes com resultado positivo para a mutação do EGFR, o IPASS (39,44) considerou também aqueles com resultados negativos. Desta forma, apesar da limitação de uma população restrita, o estudo fornece também as curvas de SG e SLP sem a mutação do EGFR e geral (com e sem a mutação), informações necessárias para os braços de tratamentos com a quimioterapia padrão;

- no estudo IPASS (39,44), o tratamento quimioterápico é aplicado 1 vez a cada 3 semanas, sendo que nas nossas análises o tratamento é aplicado 1 vez por mês;
- no estudo IPASS (39,44), a quimioterapia padrão é a combinação entre paclitaxel (dose 200 mg/m<sup>2</sup>, administrado via intravenosa durante 3 horas) e carboplatina (dose equivalente a uma área sob a curva de concentração-tempo de 5,0 ou 6,0 mg/ml/min, administrada via intravenosa durante 1 hora). Na prática clínica definida pela DDT de câncer de pulmão, outros tratamentos podem ser considerados;
- o custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico foi imputado para todos os eventos adversos de grau  $\geq 3$ .

#### *Análises de sensibilidade*

As análises de sensibilidade determinística univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos ou, quando a variação não estava disponível, uma variação de  $\pm 20\%$  foi assumida, conforme o Quadro 9.

**Quadro 9.** Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Proporção de resultado Positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP	39,7%	37,0%	42,4%
Proporção erlotinibe vs gefitinibe	50,0%	0,0%	100,0%
Custo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR	R\$ 1.250,00	R\$ 1.000,00	R\$ 1.5000,00
Taxa desconto (custos e desfechos)	5,0%	0,0%	10,0%
Fator de correção	2,8	1,0	2,8
Custo do erlotinibe*	R\$ 3101,86	R\$3.860,06	R\$7.138,52
Custo do gefitinibe*	R\$ 3132,98	R\$2.289,18	R\$5.526,18

Utilidade para pacientes com CPCNP em Livre de Progressão <sup>#</sup>	0,6730	0,5384	0,8076
Utilidade para pacientes com CPCNP em Progressão <sup>#</sup>	0,4730	0,3784	0,5676

**Fonte:** elaboração própria. **Notas:** \*menor e maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG foram utilizados para cálculo dos valores mínimos e máximo, mas não foram considerados nas análises apresentadas nos gráficos; <sup>#</sup>parâmetros considerados somente para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). **Legenda:** rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico; CPCNP=Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas.

Para a análise probabilística multivariada (*probabilistic sensitivity analysis* - PSA) foram executadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem, em que os parâmetros variados obedeceram a um comportamento pré-estabelecido por distribuições de probabilidade validadas pela literatura e usando os valores dos limites definidos na análise determinística. Foram consideradas as seguintes distribuições para representar o comportamento das variáveis: beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão, representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por AV ganho) (49), sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Análises determinísticas univariadas para a variação dos custos dos tratamentos erlotinibe e gefitinibe foram realizadas, porém os resultados obtidos não foram considerados no diagrama de tornado, somente na análise narrativa como resultado exploratório. A decisão de não incluir estes resultados nestes gráficos e na PSA se deve ao fato destes medicamentos já estarem incorporados no SUS e não são objetos desta análise.

Seguindo as diretrizes de boas práticas de modelagem (50,51), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

### 7.1.2 Resultados

As curvas de extrapolação para a SG e SLP para os pacientes com CPCNP com resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR e que receberam tratamentos com erlotinibe e gefitinibe, bem como as curvas de extrapolação para a SG e SLP para os pacientes tratados com a quimioterapia padrão em função do resultado negativo do rt-PCR e independentemente do resultado deste teste (toda a população) são apresentadas no Apêndice 12.

Para todas as curvas de sobrevida, a inspeção visual não permitiu inferir qual a distribuição melhor se aproximou das curvas de Kaplan-Meier, no entanto, os resultados

dos testes AIC/BIC (Apêndice 11) mostraram que as curvas provenientes da distribuição exponencial apresentaram a menor área sob a curva, e consequentemente, maior robustez.

Para o horizonte temporal de 20 anos, obtiveram-se os valores de efetividade incremental de 0,043 QALY e 0,040 AV ganho associados a uma economia de R\$ 3.138,25, conforme apresentado na Tabela 1. A nova tecnologia é dominante em comparação ao procedimento padrão, isto é, maior benefício clínico e uma redução do custo total.

**Tabela 1.** Custos, desfechos e razão de custo efetividade incremental (RCEI) por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

	Realizar rt-PCR mEGFR	Não realizar o teste	Incremental	RCEI
<b>Custo (R\$)</b>	98.415,37	101.553,61	-3.138,25	-
<b>Efetividade 1 (QALY)</b>	0,684	0,641	0,043	DOMINANTE*
<b>Efetividade 2 (AV)</b>	1,215	1,175	0,04	DOMINANTE*

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR mEGFR= reação de cadeia da polimerase em tempo real para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; AV: anos de vida. \* RCEI não são representadas quando identificada dominância, uma vez que o número negativo não tem significado clínico.

Os resultados das análises de sensibilidade probabilísticas corroboram com os resultados apresentados no caso base, visto que estão dispostos em sua totalidade no quadrante inferior direito, confirmando que a realização do rt-PCR apresenta benefício clínico para ambos os desfechos. Desta forma, pode-se afirmar que a nova tecnologia é dominante em comparação à conduta utilizada como comparador neste estudo e gera uma economia de custo.

Embora existam limitações para as análises de sensibilidades probabilísticas em PartSA, visto que as transições entre os estados de saúde não são alteradas na análise, nota-se acentuada dispersão, e consequente incerteza. Desta forma, é importante ponderar a validade desta análise de sensibilidade, visto que somente os custos e os valores de utilidade variam simultaneamente e estão influenciando os resultados apresentados no Apêndice 13.

Também no Apêndice 13 são apresentadas as curvas de aceitabilidade geradas a partir da análise de sensibilidade probabilística, confirmando que a realização do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNP é 100% custo-efetiva considerando os limiares de custo-efetividade recomendados pela Conitec (um a três vezes os valores de referência de R\$ 40 mil por QALY e de R\$ 35 mil por AV ganho).

Por meio das análises de sensibilidade univariadas determinísticas (Apêndice 13) foi possível observar que a proporção de pacientes que usam o erlotinibe ao invés do gefitinibe é o parâmetro que mais impacta na RCEI e de forma indireta. Vale ressaltar que a proporção de resultados positivos obtidos pelo rt-PCR de mutação do EGFR também é uma variável importante, para ambos os desfechos, impactando diretamente a RCEI. Ainda, para o desfecho QALY, a variação da utilidade do estado livre de progressão influencia significativamente, de forma direta, no resultado.

Adicionalmente, como análise exploratória, utilizando os valores de custo do erlotinibe e gefitinibe presentes no Banco de Preços em Saúde (BPS), obtidos via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), as RCEI foram calculadas e apresentadas na Tabela 2. Quando os valores máximos são praticados, a estratégia utilizando o rt-PCR de mutação do EGFR deixa de ser dominante, mas continua sendo custo-efetiva dentro dos limiares definidos pela Conitec.

**Tabela 2.** Razão de custo efetividade incremental (RCEI) por paciente para a variação do custo do erlotinibe e do gefitinibe.

Valor	Custo Total (R\$)	Custo Incremental (R\$)	RCEI (R\$/QALY)	RCEI (R\$/AV)
<b>Erlotinibe</b>				
Mínimo	99.702,23	-1.851,39	DOMINANTE*	
Máximo	105.266,62	3.713,00	62.427,89	92.038,84
<b>Gefitinibe</b>				
Mínimo	96.722,03	-4.831,58	DOMINANTE*	
Máximo	103.218,04	1.664,42	27.984,45	41.258,10

**Fonte:** elaboração própria: \*menor e maior custo de aquisição segundo BPS/SIASG foram utilizados para cálculo dos valores mínimos e máximo; #diferença entre custo de realizar o teste e não realizar. \* RCEI não são representadas quando identificada dominância, uma vez que o número não tem significado clínico.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

### 7.2.1 Métodos

#### População

A população considerada elegível foi a de pacientes diagnosticados com CPCNP, com doença avançada ou metastática, sem tratamento prévio seguindo a recomendação da DDT de Câncer de Pulmão (1). Para a estimativa do número de novos casos a cada ano foi utilizada a metodologia de demanda aferida, com dados obtidos do Sistema de Informação Ambulatorial (SAI/DATASUS), a partir dos registros de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade (APAC) no período de 2015 a 2021 e que estavam vinculados ao procedimento quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4) no Sistema de Gerenciamento da

Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (52). Para distinguir entre novos casos e indivíduos em curso de tratamento foram utilizados filtros em campos específicos da APAC e para identificar pacientes duplicados, utilizou-se a codificação do paciente para excluí-los, permanecendo somente os novos casos (Tabela 3).

**Tabela 3.** População em uso de quimioterapia para carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4) no Sistema Único de Saúde no período de 2015 a 2021 sem tratamento prévio

Ano	Usuários de quimioterapia
2015	5.516
2016	5.558
2017	5.988
2018	5.763
2019	6.041
2020	5.955
2021	6.036

Fonte: APAC.

Considerando os dados retrospectivos extraídos da APAC, estimou-se por regressão linear o crescimento esperado de novos casos nos anos seguintes da série. A população obtida para cada ano é apresentada na Tabela 4.

**Tabela 4.** População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
ANO	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível (novos entrantes)	6.213	6.298	6.383	6.469	6.555

Fonte: elaboração própria. Nota: \*Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado (03.04.02.021-4).

### Market share e taxa de difusão

No cenário atual, considerou-se que os pacientes elegíveis não realizam o rt-PCR para identificação de mutação do EGFR.

Para o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para a realização do rt-PCR, com um aumento de 20% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 100% dos pacientes com diagnóstico inicial de CPCNP doença avançada ou metastática, conforme apresentado na Tabela 5.



**Tabela 5.** Cenário alternativo 1 com *market share* e taxa de difusão.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Não realizar rt-PCR para identificação de mutação do EGFR	80%	60%	40%	20%	0%
Realizar rt-PCR para identificação de mutação do EGFR	20%	40%	60%	80%	100%

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico.

Além disso, um segundo cenário alternativo foi estimado, prevendo uma taxa de difusão mais agressiva, partindo-se da premissa de que todos os pacientes elegíveis seriam encaminhados para testagem por rt-PCR, já no primeiro ano.

### *Perspectiva*

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### *Horizonte temporal*

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

### *Custos*

O modelo considerou apenas custos médicos diretos mais especificamente custo do teste rt-PCR. O preço desta tecnologia não foi encontrado no Banco de Preços em Saúde, tampouco estudos de microcusteio para o cenário brasileiro, sendo assim, foram consultadas empresas que o comercializam no Brasil. Representantes das marcas Qiagen® (Qiagen Manchester Ltd, Manchester, UK) e Biocarts® (Biocarts NV, Mechelen, BEL) e Roche (Roche Diagnóstica Brasil Ltda) retornaram com os valores praticados no ano de 2022 com as especificações de seus respectivos testes. O valor pontual considerado para as análises foi o valor apresentado pela segunda empresa, por estar mais coerente com as especificações do teste e do valor pago pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) (Quadro 10).

**Quadro 10.** Custos utilizados no modelo.

Recurso: rt-PCR para identificação de mutação do EGFR	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
Idylla™ EGFR Mutation Test (1 amostra de tecido)	1.250,00	Biocarts®
<b>cobas® EGFR Mutation Test v2 (1 amostra de tecido)</b>	1.054,48	Roche® Diagnóstica

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico

### *Análise de sensibilidade*

A análise de sensibilidade determinística univariada, para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos, contou com a variação do custo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR. Os limites inferior e superior considerados foram mais ou menos 20% do valor pontual, abrangendo os preços identificados junto aos fabricantes e seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (46), conforme Tabela 6.

**Tabela 6.** Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
<b>Custo da rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>	R\$ 1.250,00	R\$ 1.000,00	R\$ 1.500,00

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico.

### *Validação*

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (50,51), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

#### 7.2.2 Resultados

O resultado da AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação do rt-PCR geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 1.553.250,00 no primeiro ano, chegando a

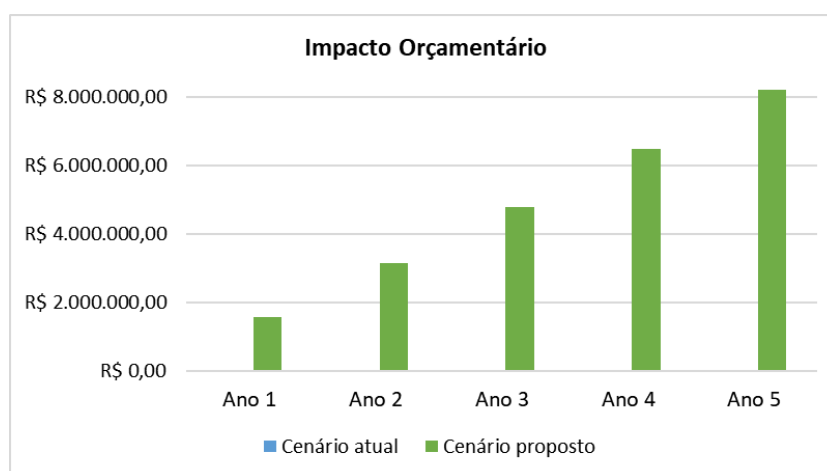
um incremento de custo de R\$ 8.193.750,00 no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 24.152.250,00 em cinco anos (

Tabela 7, Figura 6 e Figura 7).

**Tabela 7.** Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.

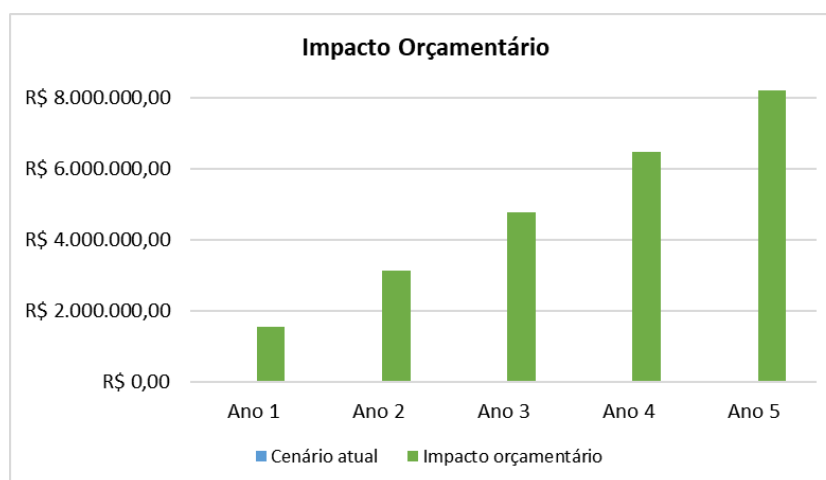
	Cenário atual (R\$)	Cenário alternativo 1 (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
Ano 1	0,00	1.553.250,00	1.553.250,00
Ano 2	0,00	3.149.000,00	3.149.000,00
Ano 3	0,00	4.787.250,00	4.787.250,00
Ano 4	0,00	6.469.000,00	6.469.000,00
Ano 5	0,00	8.193.750,00	8.193.750,00
Acumulado (5 anos)	0,00	24.152.250,00	24.152.250,00

Fonte: elaboração própria.



**Figura 6.** Comparação entre cenário atual e cenário proposto.

Fonte: elaboração própria.



**Figura 7.** Comparação entre cenário atual e impacto orçamentário.

**Fonte:** elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística o preço de aquisição do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR foi a única variável considerada. Resultados para o valor acumulado em cinco anos são apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8.** Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos.

	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Valor Mínimo	R\$ 19.321.800,00
Valor Máximo	R\$ 28.982.700,00

**Fonte:** elaboração própria.

Finalmente, considerando um segundo cenário alternativo de *market share* agressivo, em que se pressupõe que o rt-PCR seja indicado para 100% da população elegível já no primeiro ano a incorporação geraria um incremento de custo de cerca de R\$ 8 milhões por ano, gerando um total acumulado de R\$ 39.897.500,00 em cinco anos da análise (Tabela 9).

**Tabela 9.** Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

	Cenário atual (R\$)	Cenário alternativo 2 (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
Ano 1	0,00	7.766.250,00	7.766.250,00
Ano 2	0,00	7.872.500,00	7.872.500,00
Ano 3	0,00	7.978.750,00	7.978.750,00
Ano 4	0,00	8.086.250,00	8.086.250,00
Ano 5	0,00	8.193.750,00	8.193.750,00

Acumulado (5 anos)	0,00	39.897.500,00	39.897.500,00
--------------------	------	---------------	---------------

Fonte: elaboração própria.

## 8. ACEITABILIDADE

Testes para a identificação de mutação do gene EGFR são codependentes e necessários para determinar a elegibilidade ao tratamento com erlotinibe e gefitinibe em pacientes com doença localmente avançada ou metastática, e no caso do gefitinibe, não tratados previamente (20), uma vez que a presença de uma mutação EGFR deve ser usada para determinar a elegibilidade. A mutação de substituição EGFR T790M no exon 20 confere resistência ao duplo inibidor de tirosina quinase e, se detectada, pode determinar a exclusão do paciente do tratamento (23–25).

Apesar de não haver uma recomendação formal do Ministério da Saúde a respeito da técnica a ser utilizada para a detecção da mutação EGFR, relatos de profissionais de saúde sugerem que o tratamento com erlotinibe ou gefitinibe tem sido possível mediante teste realizado sem o ressarcimento pelo SUS. Assim, observa-se que há aceitabilidade, sendo a técnica de rt-PCR amplamente estabelecida no diagnóstico molecular diferencial do tratamento do CPCNP avançado e metastático.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A análise de mutações do gene EGFR é uma tarefa complexa e depende de uma série de condições para que a conclusão seja bem-sucedida. Tamanho da amostra, proporção de células tumorais, artefatos de preparação de tecidos e interpretação dos resultados apresentam desafios particulares na detecção de mutações somáticas (13,53). Por esta razão, é provável que a maioria dos testes de mutação do gene EGFR seja realizada em laboratórios especializados de referência, localizados, principalmente, em áreas metropolitanas. Isso porque, para identificação da mutação no gene EGFR, é necessário que uma amostra de tecido tumoral seja recuperada, para posterior microdissecção das células tumorais por um patologista ou que uma amostra apropriada esteja disponível para extração de DNA. A extração e o teste do DNA são realizados por um técnico molecular. Etapas que para serem executadas requerem expertise e muitas vezes treinamento. Ademais, para que os laboratórios sejam capazes de realizar o teste de mutação do gene EGFR, é imprescindível que disponham de plataforma compatível com a realização do teste e, em alguns casos, credenciamento na rede de laboratórios. Deve-se considerar ainda a possibilidade de as amostras serem colhidas num local (onde a análise diagnóstica é realizada) e transportadas para um laboratório credenciado para realizar o teste de mutação do gene EGFR (onde seria preparada para análise de DNA)

(13,23). Desta forma, uma cadeia logística e infraestrutura de transporte seriam necessárias.

A principal barreira identificada para implementação e execução do teste de mutação de EGFR foi a infraestrutura laboratorial limitada para a realização de testes moleculares (restritos a alguns grandes centros ou cidades) no país. Também são apontados como questões relativas à genotipagem molecular: reembolso e logística; acesso à terapia específica; informação por parte do médico e do paciente (isto é, desconhecimento) (29).

Desta forma, é fundamental que a capacidade instalada dos serviços seja considerada a fim de avaliar a viabilidade de implementação no SUS.

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, durante os dias 11 e 12 de maio de 2023, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov. (54) e Cortellis™ (55), a fim de se localizar testes para a identificação de mutação do EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Em complemento foram realizadas buscas nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (56) e *Food and Drug Administration* (FDA) (57), a fim de se obter dados quanto as licenças sanitárias dos testes evidenciados.

Para isto, foi utilizada a estratégia de busca apresentada a seguir:

### Descritores:

*("non small cell", "non small cell lung cancer", "non small cell lung cancer metastatic"); e*  
*("ErbB Receptors", "epidermal growth factor receptor", "receptor, EGF", "egf receptor", "epidermal growth factor receptor kinase", "epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase").*

### Tipos de Filtros:

a- Clinical Trials

I.Status: Not yet recruiting, Recruiting, Enrolling by invitation, Active, not recruiting e Completed; e

II.Study Phase: Phases 3, 4 e Not Applicable

b- Cortellis (Clinical Trials)

I.Status: Recruiting, Not yet recruiting, No longer recruiting e Completed; e

II.Phase: Phase 3 e Not Applicable.

c- Anvisa

I. Licença sanitária com até 3 anos de concessão.

d- FDA

I. Licença sanitária com até 5 anos de concessão.

Por meio da pesquisa realizada e dos critérios de inclusão adotados, no banco de dados do *Clinical Trials* foram evidenciados três estudos referentes a testes para identificação de mutação de EGFR e no *Cortellis* foram encontrados 14 estudos relacionados ao procedimento de identificação de mutação.

Destaca-se que dentre os testes encontrados durante as buscas foram desconsideradas as tecnologias aplicáveis as metodologias Sanger e NGS. Deste modo, para esta pesquisa foram consideradas as tecnologias para identificação de mutação EGFR baseadas na técnica PCR ou novo método.

Ainda, dentre os testes encontrados foram desconsideradas as tecnologias com licença Anvisa com concessão superior maior que 3 anos e licença FDA maior que 5 anos.

Deste modo, foi considerado um estudo observacional, em fase de recrutamento e sem resultados, com o objetivo de avaliar a usabilidade prática da detecção da mutação EGFR no ctDNA do NSCLC inicial.

No Quadro 11 são apresentados os dados acerca da tecnologia evidenciada no estudo considerado.

**Quadro 11.** Dados encontrados sobre o teste no monitoramento do horizonte tecnológico.

Modelo	Fabricante	Anvisa/Ano	Representante legal	FDA/Ano
Allele-Discriminating Priming System (kit - ADPS)	GeneCast	-	-	Não identificado

**Fonte:** CLINICAL TRIALS (54), CORTELLIS (55), ANVISA (56) e FDA 2023 (57). **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA – U.S. Food and Drug Administration.

## 11. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O NICE avaliou diversos testes e estratégias para a detecção da mutação EGFR, com a finalidade de identificar qual(is) seria(m) clinicamente relevante(s) e custo-efetivo(s) para subsidiar as decisões de tratamento de primeira linha, em adultos com CPCNP não tratado, localmente avançado ou metastático (25). Para tanto, foi feita uma revisão sistemática para identificar evidências sobre o desempenho técnico e aspectos clínicos das diferentes opções disponíveis nos laboratórios do NHS na Inglaterra para detectar tal mutação e identificar os adultos que poderiam se beneficiar do tratamento com inibidores de EGFR-TK.

O Comitê reconheceu que a recomendação de gefitinibe para o tratamento de primeira linha de CPCNP localmente avançado ou metastático em pacientes cujos tumores testam positivo para a mutação EGFR implicou que os seguintes testes e estratégias fossem recomendados como opções para detectar mutações EGFR: i) Kit therascreen EGFR RGQ PCR (marca CE, Qiagen); ii) Teste de Mutação EGFR cobas (marca CE, Roche Molecular Systems); iii) Sequenciamento Sanger de amostras com mais de 30% de células tumorais e Kit therascreen EGFR RGQ PCR para amostras com menor conteúdo; iv) Sequenciamento Sanger de amostras com mais de 30% de células tumorais e Teste de Mutação EGFR cobas para amostras com menor conteúdo; v) Sequenciamento Sanger seguido de análise do comprimento do fragmento e reação em cadeia da polimerase (PCR) de amostras negativas.

E pontuou que deveriam ser utilizados em laboratórios creditados com participação em um programa de garantia da qualidade. A agência considerou que não havia evidência suficiente para o Comitê fazer recomendações sobre os métodos: i) *high-resolution melt analysis*; ii) pirosequenciamento combinado com análise de comprimento de fragmento; iii) *single-strand conformation polymorphism analysis*; iv) sequenciamento de próxima geração (NGS); e v) kit therascreen EGFR Pyro (marca CE, Qiagen) (25).

Agências da Austrália e Canadá recomendam identificação de mutação de EFGR, mas sem delimitação para rt-PCR (13,23).



## 12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo a **síntese de evidência** da acurácia de rt-PCR comparado à NGS, observam-se sensibilidade e especificidade de 92,0% e 97,0%, respectivamente. Em um estudo foi reportado resultado de sobrevida global (58) indicando que na comparação para rt-PCR positivo e negativo para identificação de mutação EGFR não há diferença significativa estatisticamente (19,2 *versus* 11,6 meses, Log rank  $p=0,143$ ).

Algumas limitações pertinentes à evidência reportada neste parecer são: a) devido à baixa qualidade de relato dos estudos, não foi possível a condução de análises de subgrupo e metarregressão para identificar a origem da heterogeneidade estatística. Entretanto, por análise visual não foi confirmada heterogeneidade substancial; b) ainda devido ao pobre relato, risco de viés incerto foi identificado, considerando a ausência de definição de um limiar pré-especificado, bem como, não foi possível identificar se os resultados do teste índice foram avaliados sem o conhecimento dos resultados do teste de referência, e vice-versa; c) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto foi conduzida busca manual nas referências dos outros estudos, sendo que apenas três estudos foram incluídos.

A **análise de custo-efetividade/utilidade**, para um horizonte temporal por toda vida, sugere que a realização da rt-PCR em comparação a não realização do teste, estaria relacionada a um modesto aumento de efetividade quando se avaliaram os desfechos QALY e AV e uma economia de R\$ 3.138,25. Portanto, rt-PCR dominou a não realização do teste. Ademais, as análises de sensibilidade determinística revelaram que para QALY e AV, as proporções de pacientes que usam o erlotinibe e gefitinibe são as variáveis que mais impactam na RCEI, seguida pela proporção de resultados positivos detectados pela rt-PCR de mutação do EGFR.

O modesto benefício clínico identificado provavelmente é advindo do fato da população do estudo IPASS (39,44) utilizada para o comparador ser de não fumantes e ex-fumantes leves, ou seja, uma população que supostamente pode responder melhor ao tratamento quimioterápico padrão. Caso fosse possível utilizar informações para uma população geral, possivelmente o benefício incremental seria maior do que o encontrado.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente: a) as curvas de para extrapolação para a SG e a SLP para a quimioterapia padrão são oriundas de um estudo que considerou uma população restrita de não- fumantes e ex-fumantes leves (estudo IPASS (39,44)); b) as curvas utilizadas para os braços de quimioterapia padrão são resultantes do tratamento quimioterápico aplicado uma vez a cada 3 semanas, sendo que nesta análise foi considerado uso mensal; c) valores de utilidade não são para o contexto brasileiro; d) custo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNPC foram fornecidos somente por duas empresas que a comercializam no Brasil, apesar de outras empresas terem sido consultadas; e) atualmente, não existe um

posicionamento oficial por parte do Ministério da Saúde de qual técnica é recomendável para a detecção da mutação EGFR em pacientes com CPCNP. Desta forma, optou-se por utilizar como comparador a conduta de nenhum teste nesta análise.

A **análise de impacto orçamentário** sugere um incremento de R\$ 20 a 40 milhões em cinco anos, a depender do preço do kit e *market share* considerado.

As principais limitações da AIO são: a) o preço da aquisição do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com CPCNPC foram fornecidos somente por duas empresas que a comercializam no Brasil, apesar de outras empresas terem sido consultadas; b) a taxa de difusão para cenário atual e proposto foram baseados em suposições; c) esta AIO não considerou o progresso da doença, somente a incorporação da nova tecnologia antes da designação do tratamento. Como na análise de custo-efetividade, apresentada no material suplementar 2, a AIO poderia também apresentar uma economia de custo.

Considerando aspectos relacionados à **aceitabilidade, implementação e viabilidade da inclusão** do rt-PCR para a detecção de mutação EGFR, há potencial de ser bem aceita por usuários e equipe multiprofissional, visto que o impacto do diagnóstico molecular na padronização do tratamento do câncer de pulmão está amplamente estabelecido. No entanto, existem potenciais barreiras para implementação e execução do teste de mutação de EGFR, entre elas o custo do teste, aquisição de amostras, disponibilidade de profissionais para execução dos testes e número de laboratórios capazes de realizar o teste no país. Na prática, a análise de mutações do gene EGFR é uma tarefa complexa e depende de uma série de condições para que a conclusão seja bem-sucedida. Tamanho da amostra, proporção de células tumorais, artefatos de preparação de tecidos e interpretação dos resultados apresentam desafios particulares na detecção de mutações somáticas. Por esta razão, é recomendável que a maioria dos testes de mutação do gene EGFR seja realizada em laboratórios especializados de referência. Não havendo expertise, treinamento, adesão a um protocolo operacional bem definido e infraestrutura adequadas é possível que a reprodutibilidade da acurácia aqui identificada não ocorra.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Procedimentos e Produtos, presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 05 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do diagnóstico molecular por meio da técnica de rt-PCR para identificação de mutação do EGFR em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

## 14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 51 foi realizada entre os dias 12/12/2023 e 02/01/2024. Foram recebidas 50 contribuições, sendo seis pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 44 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

### 14.1. Contribuições técnico-científicas

Dentre as seis contribuições técnico-científicas, todas foram favoráveis à incorporação do procedimento.

#### Perfil dos participantes

Os participantes das contribuições técnico-científicas foram, majoritariamente, profissionais de saúde (n=4, 66,7%), concentrados na região Sul do país (n=6; 100%) e de idade entre 40 e 59 (n=3; 50%). Mais informações sobre o tipo de contribuição e características dos participantes podem ser observadas na Tabela 10 e Tabela 11. As

contribuições sem preenchimento do formulário foram realizadas por um representante de sociedade médica e as outras duas por empresas fornecedoras da tecnologia avaliada.

**Tabela 10.** Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto	%
Profissional de saúde	4	66,6
Empresa	1	16,7
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1	16,7

Fonte: elaboração própria

**Tabela 11.** Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 51

Característica	Número absoluto	%
<b>Sexo</b>		
Homem cisgênero	2	33
Mulher cisgênero	4	67
<b>Cor ou etnia</b>		
Amarelo	2	33
Branco	4	67
<b>Faixa etária</b>		
18 a 24	1	17
25 a 39	1	17
40 a 59	3	50
60 ou mais	1	16
<b>Regiões brasileiras</b>		
Sul	6	100

Fonte: elaboração própria

## Recomendação preliminar da Conitec

Em relação à recomendação preliminar da Conitec, as contribuições defendem a incorporação do teste rt-PCR para identificação da mutação do EGFR em pacientes com CPNPC. Segundo os participantes, essa tecnologia é vista como fundamental para entender melhor a especificidade da doença, tratando adequadamente os pacientes e alocando recursos de saúde de forma mais eficiente. Além disso, a agilidade e eficiência do rt-PCR são destacadas, salientando seu potencial para diagnosticar a mutação no EGFR de maneira rápida, o que pode melhorar significativamente a eficiência do sistema de saúde público em relação ao CPNPC.

## Evidências clínicas

As contribuições destacam diferentes aspectos da detecção da mutação do EGFR em pacientes com CPNPC, ressaltando a relevância dos testes moleculares, especialmente a rt-PCR, na prática clínica e no tratamento personalizado. Em geral, concordam sobre a importância desses testes na identificação precisa das mutações, o que impacta diretamente na gestão e tratamento desse tipo de câncer. Todos defendem a necessidade de incorporar essa tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS).

## Avaliação econômica

Com relação à avaliação econômica, as contribuições ressaltam a importância da precisão no entendimento da doença, permitindo um controle mais eficaz e seleção do tratamento adequado de acordo com o perfil individual do paciente, contribuindo para uma alocação mais eficiente dos recursos disponíveis, evitando o uso excessivo de recursos do sistema de saúde, como internações, radioterapias e cirurgias.

## Impacto orçamentário

As contribuições relativas ao impacto orçamentário destacaram que disponibilidade do teste para a mutação do EGFR permite um diagnóstico mais preciso, evitando o uso inapropriado de recursos, uma vez que essa mutação é considerada rara.

## Contribuição além dos aspectos citados

As contribuições adicionais destacam que os pacientes no setor privado já têm acesso ao teste, o que contribui para a disparidade nas curvas de sobrevida entre os pacientes do setor público e privado. Segundo os participantes, essa diferença ocorre devido à ausência de diagnósticos precisos no setor público, resultante da falta de disponibilidade do teste.

## Contribuições de empresas

- Janssen-Cilag Farmacêutica® Ltda.

A contribuição da empresa ressaltou a relevância da tecnologia, que possibilita terapias direcionadas e monitoramento molecular contínuo para adaptar o tratamento ao longo do tempo. Além disso, enfatizou a capacidade do rt-PCR de

agilizar os resultados e minimizar riscos de contaminação, sendo uma ferramenta fundamental na era da medicina de precisão. Por fim, expressou **total concordância com a recomendação preliminar da comissão para a incorporação do rt-PCR**, alegando que essa tecnologia contribuirá positivamente para a eficiência do sistema de saúde público, diagnosticando o CPNPC com mutação no EGFR de forma célere e eficaz.

- Illumina Brasil Produtos de Biotecnologia® Ltda

O parecer da empresa apresentou **concordância parcial com a recomendação preliminar**, destacando a insuficiência das opções disponíveis para o CPCNP. Em seu texto, sustentou a importância dos painéis NGS nos ensaios clínicos atuais, especialmente na análise de mutações do EGFR. Destacou a importância do *Comprehensive Genomic Profiling* (CGP), argumentando que este pode detectar mais biomarcadores médicos relevantes em comparação com outros testes, e evidenciou seu potencial em pacientes brasileiros com CPCNP referenciando estudos realizados neste cenário. Colocou que as diretrizes da NCCN (como referência internacional) endossam o uso de NGS para analisar um painel multigênico, incluindo nove genes importantes para CPCNP, ressaltando sua superioridade em relação aos testes genéticos de marcador único EGFR/ALK.

O texto também sugeriu a inclusão de estudos adicionais para o relatório final, que estão apresentados em detalhes no **Quadro 12**:

**Quadro 12.** Estudos sugeridos para inclusão no relatório.

Referência	Comentários
Schluckebier L, et al. BMC Cancer. 2020 Sep 14;20(1):875. <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-020-07240-2">https://doi.org/10.1186/s12885-020-07240-2</a>	A empresa sugere a inclusão de um estudo sobre a sensibilidade do NGS, no entanto, o estudo se trata de uma análise econômica, sendo utilizadas quatro referências para a composição da sensibilidade do modelo. Dessas, três estudos não correspondem à pergunta PIROS deste relatório e uma quarta referência, já está incluída neste relatório (O'Donnel, 2013).
Chang ZT, et al. Int J Mol Sci. 2022 Nov 3;23(21):13451. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms232113451">https://doi.org/10.3390/ijms232113451</a>	O estudo em questão se trata de um reporte de caso: critério de exclusão da revisão sistemática deste relatório.
Montella T, et al. JCO Glob Oncol. 2023 Sep;9:e2200426. <a href="https://doi.org/10.1200/GO.22.00426">https://doi.org/10.1200/GO.22.00426</a>	Este é um estudo transversal, observacional e descritivo baseado em um banco de dados de análise molecular de 7.413 amostras tumorais: 72,8% das amostras foram testadas utilizando rt-PCR, 21,2% NGS, 5,7% sequenciamento de Sanger e 0,3% pirosequenciamento. Sendo assim, o estudo não foi realizado de forma comparativa, sendo este um dos critérios para inclusão neste relatório.

Fonte: elaboração própria.

Ademais, a empresa solicitou a consideração no relatório dos textos:

*“A principal barreira identificada para implementação e execução do teste de mutação de EGFR foi a infraestrutura laboratorial limitada para a realização de testes moleculares (restritos a alguns grandes centros ou cidades) no país. Também são apontados como questões relativas à genotipagem molecular: reembolso e logística; acesso à terapia específica; informação por parte do médico e do paciente (isto é, desconhecimento). Desta forma, é fundamental que a capacidade instalada dos serviços seja considerada a fim de avaliar a viabilidade de implementação no SUS.”*

*“Várias tecnologias estão disponíveis para testagem da mutação do gene do EGFR como: sequenciamento de Sanger, NGS, Kit Therascreen/ARMS, análise do comprimento do fragmento, pirosequenciamento, high resolution melt analysis, teste cobas da mutação EGFR, Biocartis Idylla™ cartucho e single strand conformation analysis. Alguns desses métodos são desenvolvidos em laboratório e usados para triagem, como o método high resolution melt (HRM).”*

A empresa também destacou a necessidade de revisão nos valores pagos por procedimentos (via APAC), considerando a dependência de reagentes importados e a variação cambial. E por fim recomendou ajustes na situação fiscal desses exames para garantir sustentabilidade e um foco nos testes realizados no Brasil.

- Mobius Life Science Indústria e Comércio de Produtos para Laboratórios® LTDA

O parecer da empresa apresentou uma solicitação de incorporação no relatório do "Kit EASYPGX ready EGFR", um teste de diagnóstico *in vitro* que detecta pelo menos 86 mutações somáticas do gene EGFR por rt-PCR, utilizando DNA genômico de tecido tumoral ou DNA tumoral circulante de pacientes com CPNPC. O kit também é composto por reagentes suficientes para realizar 48 testes, já possui registro na Anvisa (80502070105) e está disponível no Brasil por R\$ 1.250,00 para uma amostra. A empresa destacou que a incorporação desse kit como um diagnóstico favorável para identificar mutações do EGFR, contribuindo para diagnósticos rápidos e eficientes, visando aprimorar a eficiência do sistema de saúde público. A empresa reiterou ser responsável socialmente, e concordou com a recomendação preliminar e apoiou a incorporação da tecnologia.

## Contribuições de sociedade médica

- Comissão de Câncer da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia (SPPT)

A contribuição da SBPT e SPPT abordou a introdução do rt-PCR para identificar mutação EGFR em pacientes com adenocarcinomas pulmonares no SUS. O documento destaca a importância dessa tecnologia devido à alta mortalidade do câncer de pulmão e à eficácia comprovada dos TKIs em pacientes com essa mutação.

O texto enfatizou que o rt-PCR é uma opção estratégica e viável economicamente para diagnósticos, pois é amplamente utilizada no Brasil, possui infraestrutura estabelecida e é empregada em outros diagnósticos moleculares, como tuberculose e COVID-19. Além disso, o rt-PCR é mais acessível, rápido e possui menor custo em comparação com o NGS para identificar mutações do EGFR.

Destacou-se a importância da identificação dessas mutações para direcionar o tratamento, permitindo terapias mais eficazes e personalizadas para pacientes com adenocarcinomas pulmonares. Por fim reiterou que a SBPT e a SPPT expressam **forte apoio à incorporação dessa tecnologia no SUS**, visando ao melhor interesse dos pacientes com câncer de pulmão no Brasil.

### 14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

#### Metodologia

A análise qualitativa das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião da consulta pública e anexos enviados foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. A análise foi desenvolvida a partir dos três grandes temas, a saber: comentários sobre a incorporação da tecnologia em análise; experiências positivas e negativas com a tecnologia em pauta; experiências positivas e negativas com outras tecnologias. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto na segunda fase ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha eletrônica. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.



## Resultados da consulta pública

### Descrição de participantes

A maior parte das contribuições na consulta pública são de mulheres cisgênero (65,1%; n=28), pessoas identificadas como brancas (69,8%; n=30) e da região Sudeste (46,5%; n=20). No que se refere aos segmentos de participantes da consulta pública, os profissionais de saúde (60,5%; n=26) constituíram maioria. Quanto à experiência com o rt-PCR, sete pessoas (15,9%) responderam já terem tido experiência com essa tecnologia. Trinta e quatro pessoas (79,1%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença.

**Tabela 12.** Caracterização sociodemográfica dos participantes da consulta pública nº 51/2023 - rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, dezembro de 2023, Brasil, (n=43).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	15	34,9
Mulher cisgênero	28	65,1
Não-binária	0	0
Outro	0	0
Cor ou Etnia		
Amarelo	2	4,7
Branco	30	69,8
Indígena	0	0
Pardo	8	18,6
Preto	3	7
Região		
Centro-Oeste	4	9,3
Nordeste	11	25,6
Norte	0	0
Sudeste	20	46,5
Sul	8	18,6
Contribuição por segmento		
Paciente	1	2,3
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5	11,6
Profissional de saúde	26	60,5
Interessado no tema	9	20,9
Organização da sociedade civil	2	4,7
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	43	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 51/2023, Conitec.

## Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Em relação à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, todos os participantes (100%; n=43) concordaram com a incorporação do procedimento no SUS. Os argumentos apresentados foram categorizados nos seguintes temas: a) Melhor direcionamento ao tratamento; b) Acesso ao teste; c) Assistência à saúde.

### Melhor direcionamento ao tratamento

Dentre as contribuições da consulta pública, os respondentes apontaram, principalmente, que a partir do rt-PCR é possível realizar a identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico. Assim, pode-se ter um melhor direcionamento do tratamento e, consequentemente, aumento de sobrevida e da qualidade de vida e menores eventos adversos.

A análise do EGFR por rt-PCR pode indicar mutações específicas que direcionam pacientes para terapia alvo com maiores chances de controle de doença, sobrevida global e qualidade de vida. (Profissional de saúde)

É de extrema importância a incorporação do rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, pois direciona o tratamento e promove melhor alocação dos recursos. (Interessado no tema)

É de extrema importância a realização do teste molecular do EGFR para uma terapia personalizada para o paciente, diminuindo efeitos adversos e aumentando eficácia. Melhor direcionamento do tratamento/eficiência tratamento. (Profissional de saúde)

Também foi apontado que, a partir do teste, tem-se mais direcionamento e agilidade para iniciar o tratamento focado na necessidade do paciente, inclusive dando mais segurança à equipe, ao paciente e à família.

Como usuário do SUS e familiar de paciente que usam o serviço oncológico, considero de extrema importância o rastreamento de uma mutação que faz toda a diferença na hora de decisão de qual tratamento seguir, dando maior segurança e assertividade não só ao médico, mas também à família do paciente, de que não haverá

perda de tempo na abordagem clínica. (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

### Acesso ao teste

Os respondentes apontaram que, embora o rt-PCR seja de extrema importância para a precisão do diagnóstico, o custo alto torna-o inacessível para uma parte considerável da população.

Exames para detecção de mutações são essenciais para um diagnóstico mais assertivo e tratamento personalizado de pacientes com câncer, porém tem alto custo e são inacessíveis para maioria da população. (Profissional de saúde)

Destacam que atualmente o rt-PCR é disponibilizado pelos planos de saúde ou rede privada, o que ocasiona uma disparidade no acesso. Sendo assim, sua disponibilidade por meio do SUS tornaria o acesso mais equânime e garantiria uma otimização dos recursos públicos, considerando que não haveria dispêndio de recursos para tratamentos diversos.

(...) Atualmente, a iniquidade entre o rastreamento desta mutação nos sistemas público e privado é enorme, sendo que 76% da testagem de mutação EGFR é feita no sistema privado. Além disso, quando não testado para a presença da mutação, o paciente pode não ser direcionado ao tratamento correto já em primeira linha, desperdiçando um precioso tempo (e recursos públicos) dentro do tratamento oncológico daquele paciente. O teste de rt-PCR é uma alternativa viável, de baixo custo em relação a outras tecnologias e de alta especificidade, ideal para se disponibilizar dentro do SUS, viabilizando não só o tratamento correto em primeira linha, mas também o seu rápido início, aumentando as chances de benefícios clínicos para os que possuem esta condição. (Profissional de saúde)

### Assistência à saúde

Também foi relatada pelos respondentes a importância de ter esse procedimento no SUS, compreendendo como uma modernização da assistência à saúde que trará um avanço no tratamento em questão.

O SUS deve acompanhar, de acordo com suas possibilidades, a modernização da assistência de saúde. (Profissional de saúde)

A importância da testagem do EGFR é fundamental para os pacientes com câncer de pulmão. Incorporar no SUS será um

grande avanço para ampliar as opções de tratamento para os pacientes. (Profissional de saúde)

Uma contribuição advinda de uma organização da sociedade civil destacou que, em 2013, houve a inclusão no SUS de medicamentos com foco no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, que foi de extrema importância para o tratamento. Com a inclusão do rt-PCR, haverá novos avanços para um tratamento direcionado no SUS.

O combate ao avanço do câncer de pulmão passa pela incorporação de tecnologias de diagnóstico precisas e modernas, que permitem a definição do melhor tratamento para o quadro clínico do paciente. Estudos mais recentes apontam que terapias personalizadas foram um dos principais fatores responsáveis pelo aumento da sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão na última década. Além disso, é impossível não destacar a incorporação no SUS ainda em novembro de 2013 dos medicamentos erlotinibe e gefitinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR, em primeira linha (Portaria SCTIE/MS nº 51/2013 e Portaria SCTIE/MS nº 52/2013, respectivamente). Já completando 10 anos dessa inovação no sistema público, para a indicação dessas terapias é imprescindível a testagem dos pacientes quanto a expressão do gene EGFR para seu tratamento de forma mais direcionada e precisa. Por isso, não podemos deixar de ressaltar o quão importante, apesar de atrasada, é essa discussão e incorporação do teste. (Organização da Sociedade Civil)

Um dos respondentes trouxe que a incorporação do rt-PCR irá colaborar com os resultados terapêuticos, considerando a agilidade no tratamento mais eficaz. Isso acarretará diminuição da carga clínica e economicidade para o SUS.

A introdução do teste é fundamental para melhores resultados terapêuticos, colaborando para redução da alta carga clínica e econômica associada ao câncer de pulmão no Brasil. (Interessado no tema)

### Experiência com a tecnologia em avaliação

Quanto aos aspectos positivos e facilidades no uso da tecnologia em avaliação, os participantes da consulta pública destacaram que a incorporação do procedimento no

SUS irá promover maior eficiência no tratamento dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, uma vez que o tratamento já seria direcionado para o tipo específico da patologia desde o início do tratamento.

Com esse teste é possível identificar que pacientes podem não se beneficiar de quimioterapia e sim de medicação alvo direcionada para seu tratamento com mais eficiência e menos efeitos colaterais. (Profissional de saúde)

Nesse sentido, também foi destacado por profissionais da saúde que a incorporação do procedimento de rt-PCR para identificação da mutação no gene EGFR em pacientes com CPCNP proporcionará aumento na sobrevida.

Terapia direcionada/personalizada para o paciente mutado, com aumento importante de sobrevida. (Profissional de saúde)

Pacientes com testagem positiva para esse gene são elegíveis à imunoterapia e têm maior sobrevida no câncer de pulmão. (Profissional de saúde)

Define a conduta diagnóstica. O rt-PCR positivo permite a utilização de imunoterapia que aumenta a sobrevida do paciente com câncer de pulmão, que tem um prognóstico muito reservado. (Profissional de saúde)

Em relação aos aspectos negativos e dificuldades, foi destacada pelos participantes da consulta pública a falta de acesso no SUS ao teste rt-PCR para a identificação da mutação no gene EGFR como a principal dificuldade em relação ao procedimento.

Sem a disponibilidade do teste ou a demora no resultado pode gerar tratamentos desnecessários. (Profissional de saúde)

A dificuldade de acesso público aos pacientes para realização do teste molecular. (Profissional da saúde)

Com a principal dificuldade apontada sendo o acesso ao procedimento, também foram levantados aspectos relacionados ao alto custo do procedimento e ao atraso no diagnóstico e tratamento pela falta dele.

Exame custeado pela família. (Cuidador ou responsável de paciente)

Falta de técnicas ou alto custo dos exames acarreta atraso no

diagnóstico, piora do quadro clínico e morte dos pacientes.  
(Profissional da saúde)

Houve ainda contribuições relatando não ter aspectos negativos ou dificuldades associadas à tecnologia em avaliação.

### Experiência com outras tecnologias

A seguir, estão listadas as outras tecnologias mencionadas pelos participantes: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, biópsia líquida, painéis genéticos, exame anatomopatológico, teste molecular, imunohistoquímicos, larotrectinibe, simertinibe e paclitaxel.

Quanto aos aspectos positivos relacionados a outras tecnologias, os respondentes ressaltaram ganho de sobrevida e de qualidade de vida.

Ganho de sobrevida global, ganho de qualidade de vida.  
(Osimertinibe. Profissional da saúde)

Qualidade de vida. (Quimioterapia venosa. Profissional da saúde)

Melhor sobrevida dos pacientes. (Testes moleculares e terapia oncológica. Profissional da saúde)

Ganho de sobrevida, qualidade de vida. (Cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Profissional da saúde)

Ao apontarem os aspectos negativos vinculados ao uso de outras tecnologias, os respondentes relataram eventos adversos.

Náuseas, vômitos, fadiga, disfunção renal. (Quimioterapia. Profissional da saúde)

Toxicidade. (Quimioterapia, radioterapia. Profissional da saúde)

Os quimioterápicos convencionais apresentam maior número de efeitos colaterais e pacientes idosos, por vezes, não conseguem completar o esquema de tratamento. (Quimioterápicos. Profissional da saúde)

Além dos eventos adversos, os participantes da consulta também destacaram a dificuldade no acesso e o custo para os pacientes do SUS como um aspecto negativo em relação ao uso de outras tecnologias.

A falta de acesso, fica limitado e disponível para um baixo número de pessoas. (Painéis genéticos. Profissional da saúde)

Os custos elevados desses exames na rede privada limitam o acesso à pacientes do SUS. (Exames anatomopatológicos e imunohistoquímicos. Profissional da saúde)

Alguns participantes da consulta pública também declararam não ter aspectos negativos ou dificuldades relacionadas ao uso de outras tecnologias.

## Anexos

Foram encaminhados para a Consulta Pública nº 51/2023, dois anexos elaborados por organizações da sociedade civil. Os anexos enfatizam de modo geral a importância da participação social nos processos de avaliação de tecnologias em saúde, a fim da garantia do direito à saúde.

Por fim, os anexos manifestaram a concordância com a recomendação inicial da Conitec visando à incorporação do teste rt-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Nesse sentido, a incorporação do procedimento pode contribuir para o direcionamento mais eficiente do tratamento dos pacientes, conforme trecho a seguir:

Nesse sentido, a identificação da mutação possibilita o uso mais racional dos recursos do SUS, uma vez que previne a prescrição de medicamentos menos eficientes para o tratamento do paciente. O uso de medicamentos adequados à mutação específica, inclusive, evita o desgaste físico e emocional do paciente causado pela toxicidade de um tratamento inadequado. (Organização da sociedade civil)

Além da eficiência, foi citado o diagnóstico mais rápido e menos custoso quando comparado com tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS).

## Considerações finais

A partir das contribuições da consulta pública, foi possível observar o destaque dado pelos participantes à incorporação do rt-PCR, considerando a efetividade no direcionamento do tratamento de pacientes com câncer de pulmão. Foi apontado o seu

valor para o aumento da sobrevida, um ganho de qualidade de vida e segurança para o paciente, equipe médica e familiares, dada a possibilidade de maior agilidade no tratamento. Também foi abordado o alto custo do procedimento, bem como a diferença da disponibilidade da tecnologia em relação ao setor privado, o que repercutiria na equidade do acesso. Considerou-se a proposta de incorporação do teste rt-PCR um avanço na assistência à saúde, tendo em vista os princípios norteadores do SUS. Ademais, representaria uma inovação que pode colaborar na redução dos custos e na carga clínica, visto que não haverá tentativa de múltiplos tratamentos.



## 15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, no dia 02 de fevereiro de 2024, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de rt-PCR para identificação da mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 876/2024.

## 16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 8, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o RT-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Ref.: 25000.069724/2023-01.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o RT-PCR para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

## 16. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Ter do Câncer Pulmão. 2014;
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C PDM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 127((12)):2893–917.
3. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA/Ministério da Saúde; 2019. 120 p.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne, M Soerjomataram I, A J BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
5. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA/Ministério da Saúde. 2022 [cited 2023 Jan 19]. Câncer de pulmão: Estimativas de novos casos 2022. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
6. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol*. 2012 Jun;19(Suppl 1):S52–8.
7. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, et al. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:13.
8. Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluce F, Sgambato A, et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Apr;16(4):471–9.
9. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, Rosell R. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834017745012.
10. Knust RE. Estimativa dos custos diretos da assistência oncológica do câncer de pulmão não pequenas células avançado em um hospital público de referência. 2015;
11. Gori B, Ricciardi S, Fulvi A, Intagliata S, Del Signore E, de Marinis F. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:429–40.
12. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical development of nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Nov 16;11:1701–6.
13. Medical Services Advisory Committee. Australian Government Health Minister. MSAC Application 1173: Final Decision Analytical Protocol (DAP) to guide the assessment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gene mutation testing for eligibility for erlotinib treatment as a first-line therapy in patients with locally advanced or m. 2012 [cited 2022 May 10]. Application 1173: EGFR testing for erlotinib for advanced or metastatic NSCLC. Available from: [https://www1.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/F13A2682BC5A917OCA25801000123B94/\\$File/Final DAP 1173 - EGFR for erlotinib.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/F13A2682BC5A917OCA25801000123B94/$File/Final DAP 1173 - EGFR for erlotinib.pdf)
14. Ciardiello F TG. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358:1160–1174.
15. Meert AP, Martin B DP et al. T. The role of EGF-R expression on patient survival in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir J*. 2002;20:975–981.
16. Linardou H, Dahabreh IJ KD et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and

meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2008;9:962–972.

17. Cancer BJ. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for therapy. *Oncologist.* 2002;7((Suppl 4)):2–8.

18. Ciardiello F TG. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res.* 2001;7:2958–2970.

19. Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D MS. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: a systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 22(3):545–52.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA No 52, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013. Diário Oficial da União. 2013;Nº 218(sexta-feira, 8 de novembro de 2013):43.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. PORTARIA No 51, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2013. Diário Oficial da União. 2013;Nº 218(sexta-feira, 8 de novembro de 2013):42–3.

22. Ferreira CG. Lung cancer in developing countries: access to molecular testing. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;327–31.

23. Medical Services Advisory Committee. Australian Government. Public Summary Document. 2013. Application No. 1173 – Testing for epidermal growth factor receptor (EGFR) status in patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer (NSCLC) for access to erlotinib. Available from: <http://www.msac.gov.au/>

24. Section, Health Technology Assessment Division, Medical Development Malaysia M of H. MaHTAS 018/2013. 2013 [cited 2002 May 10]. EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION TEST FOR PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC). Available from: <http://www.moh.gov.my>

25. Excellence. NI for H and C. NICE guidance, Diagnostics guidance. 2013 [cited 2022 Apr 25]. p. 1–45 EGFR-TK mutation testing in adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (DG9). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg9>

26. Secretariat. MA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation(EGFR) Testing for prediction of response to EGF-Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in patients with advanced non-small-cell lung cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(24):1–48.

27. Ishibe, N, Carlson, J, Ramsey, SD, Freedman, A & Schully S 2011. Use of epidermal growth factor Erlotinib, receptor mutation analysis in patients with advanced non-small-cell lung cancer to determine use as first-line therapy. *PLoS Curr.* 3:RRN1245.

28. Pontes LB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA FS et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol.* 2014;32:15(1526).

29. Araujo LH, Baldotto C, De Castro G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2018;44(1):55–64.

30. Singh RR, Patel KP. Chapter 4 Emulsion PCR: Techniques and Appl. *Clinical Applications of PCR, Methods in Molecular Biology.* 2016;1392:33–42.

31. Green MR, Sambrook J. Quantification of DNA by real-time polymerase chain reaction (PCR). *Cold Spring Harb Protoc.* 2018;2018(10):843–6.

32. Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño MJ, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. *Clinica Chimica Acta*. 2015;439:231–50.
33. Kubista M, Andrade JM, Bengtsson M, Forootan A, Jonák J, Lind K, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med*. 2006;27(2–3):95–125.
34. Sequist, LV, Waltman, BA, Dias-Santagata, D, Digumarthy, S, Turke, AB, Fidias, P, Bergethon, K, Shaw AT, Gettinger, S, Cosper, AK, Akhavanfard, S, Heist, RS, Temel, J, Christensen, JG, Wain, JC, Lynch, TJ Vernovsky, K, Mark, EJ, Lanuti, M, Iafrate, AJ, Mi J. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(75, Mar 23):75ra26.
35. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A. Meta-DiSc: A software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2006 Jul 12 [cited 2023 Jan 18];6(1):1–12. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-6-31>
36. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy | Cochrane Training [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy>
37. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med* [Internet]. 2022 Jan 12;20(1):23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8753858>
38. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Aug;12(8):735–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21783417>
39. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Sep 3;361(10):947–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0810699>
40. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 [Internet]. Brasília; 2018. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas\\_SUS\\_perspectiva\\_contabilidade\\_internacional\\_2010\\_2014.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf)
41. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Sep 1;26(9):1877–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141208>
42. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jun 24;362(25):2380–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573926>
43. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with

- carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Jan;24(1):54–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22967997>
44. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jul 20;29(21):2866–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670455>
45. Instituto Brasileiro de Geografia e, Estatística. IBGE. Agência IBGE notícias. 2020 [cited 2022 Nov 16]. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>
46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
47. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2008 Oct 21;6:84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18939982>
48. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 8];38(1):97–108. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00845-x>
49. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)
50. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
51. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
52. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
53. John, T, Liu, G & Tsao M 2009. Overview of molecular testing in non-small-cell lung cancer: mutational analysis, gene copy number, protein expression and other biomarkers of EGFR for the prediction of response to tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28(Suppl 1, Aug):S14-23.
54. Clinical Trials. Database [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/>
55. Clarivate analytics. Cortellis. 2023 [cited 2023 May 15]; Available from: <https://www.cortellis.com>

56. Anvisa. Consulta – produtos para a saúde [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br>
57. U.S.FDA. Medical Devices [Internet]. 2023 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices>
58. Dono M, de Luca G, Lastraioli S, Anselmi G, Dal Bello MG, Coco S, et al. Tag-based next generation sequencing: a feasible and reliable assay for EGFR T790M mutation detection in circulating tumor DNA of non small cell lung cancer patients. *Molecular Medicine* [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2023 Jan 18];25(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6487061/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248706/)
59. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Plataformas de Pesquisa de Mutações Somáticas. 2021 [cited 2022 Apr 25]. p. 1–61 Emprego de Plataformas de Pesquisa de Mutações Somáticas em Tumores sólidos: Recomendações de um Painel de Especialistas. Available from: <https://sboc.org.br/servicos/consensos-e-guias>
60. SEQUIST LV et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Annals of Oncology*. 2011;22(12):2616–24.
61. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236–8.
62. WAGLE N et al. High-throughput Genomic, detection of actionable alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discov*. 2012;2(1):82–93.
63. YOHE, S.; THYAGARAJAN B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1544–57.
64. SAMORODNITSKY E et al. Evaluation of Hybridization Capture Versus Amplicon-Based Methods for Whole-Exome Sequencing. *Hum Mutat*. 2015;36(9):903–14.
65. Ghang F LM, F.; LI MM. Clinical application of Next-generation, Amplicon-based sequencing in cancer. *Genet*. 2013;206(12):413–9.
66. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
67. Whiting PF, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM, Rutjes AWSS, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):529–36.
68. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jan 17];122:129–41. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435619306730/fulltext>
69. Arcila ME, Yang SR, Momeni A, Mata DA, Salazar P, Chan R, et al. Ultrarapid EGFR Mutation Screening Followed by Comprehensive Next-Generation Sequencing: A Feasible, Informative Approach for Lung Carcinoma Cytology Specimens With a High Success Rate. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jan 18];1(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7839984/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3289984/)
70. Bocciarelli C, Cohen J, Pelletier R, Tran Van Nhieu J, Derman J, Favre L, et al. Evaluation of the Idylla system to detect the EGFR T790M mutation using extracted DNA. *Pathol Res Pract*. 2020 Jan 1;216(1):152773.
71. Chevalier LM, Billaud A, Passot C, Renoult A, Bigot F, Verrière V, et al. Caractérisation moléculaire de l'EGFR dans les cancers bronchiques non à petites



cellules : étude prospective comparative des technologies NGS et automate Idylla. *Ann Pathol*. 2020 Sep 1;40(5):389–400.

72. de Luca C, Rappa AG, Gragnano G, Malapelle U, Troncone G, Barberis M. Idylla assay and next generation sequencing: an integrated EGFR mutational testing algorithm. *J Clin Pathol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Jan 18];71(8):745–50. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/71/8/745>

73. Dono M, de Luca G, Lastraioli S, Anselmi G, Dal Bello MG, Coco S, et al. Tag-based next generation sequencing: a feasible and reliable assay for EGFR T790M mutation detection in circulating tumor DNA of non small cell lung cancer patients. *Molecular Medicine* [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2023 Jan 18];25(1). Available from: </pmc/articles/PMC6487061/>

74. Liang C, Wu Z, Gan X, Liu Y, You Y, Liu C, et al. Detection of Rare Mutations in EGFR-ARMS-PCR-Negative Lung Adenocarcinoma by Sanger Sequencing. *Yonsei Med J* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jan 18];59(1):13. Available from: </pmc/articles/PMC5725350/>

75. Li L, Zhang Z, Bie Z, Wang Z, Zhang P, Nie X, et al. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in cytological specimens and responsiveness to Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer patients. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2015;27(3):294–300.

76. Liu L, Shao D, Deng Q, Tang H, Wang J, Liu J, et al. Next generation sequencing-based molecular profiling of lung adenocarcinoma using pleural effusion specimens. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jan 18];10(5):2631–7. Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/20945/html>

77. Mehta A, Sharma SK, Kumar D, Vasudevan S. Plasma biopsy by Tag-sequencing: an acceptable alternative to tumor tissue profiling in non-small-cell lung cancer. *Polish Journal of Pathology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 18];72(2):117–25. Available from: <https://DOI.Org/10.5114/pjp.2021.109514>

78. O'Donnell P, Ferguson J, Shyu J, Current R, Rehage T, Tsai J, et al. Analytic performance studies and clinical reproducibility of a real-time PCR assay for the detection of epidermal growth factor receptor gene mutations in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens of non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2013 Apr 27 [cited 2023 Jan 18];13:210. Available from: </pmc/articles/PMC3660201/>

79. O'Donnell P, May T, DeMartin K, Ferguson J, Halait H, Wei W, et al. Performance Characteristics of a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Plasma Samples of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jan 18];24(4):451–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40291-020-00458-7>

80. Pepe F, de Luca C, Smeraglio R, Pisapia P, Sgariglia R, Nacchio M, et al. Performance analysis of SiRe next-generation sequencing panel in diagnostic setting: focus on NSCLC routine samples. *J Clin Pathol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 18];72(1):38–45. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/72/1/38>

81. Petiteau C, Robinet-Zimmermann G, Riot A, Dorbeau M, Richard N, Blanc-Fournier C, et al. Contribution of the idyllatm system to improving the therapeutic care of patients with nsclc through early screening of egfr mutations. *Current Oncology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 18];28(6):4432–45. Available from: </pmc/articles/PMC8628756/>

82. Sharma S, Satapathy A, Aggarwal A, Dewan A, Jain E, Katara R, et al. Comparison of epidermal growth factor receptor mutation detection turnaround times and concordance among real-time polymerase chain reaction, high-throughput next-generation sequencing and the Biocartis Idylla™ platforms in non-small cell lung carcinomas. *Pathol Res Pract*. 2021 Apr 1;220:153394.
83. Shen CI, Chiang CL, Shiao TH, Luo YH, Chao HS, Huang HC, et al. Real-world evidence of the intrinsic limitations of PCR-based EGFR mutation assay in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jan 18];12(1):13566. Available from: [/pmc/articles/PMC9363455/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/363455/)
84. Szpechcinski A, Bryl M, Wojcik P, Czyzewicz G, Wojda E, Rudzinski P, et al. Detection of EGFR mutations in liquid biopsy samples using allele-specific quantitative PCR: A comparative real-world evaluation of two popular diagnostic systems. *Adv Med Sci*. 2021 Sep 1;66(2):336–42.
85. Tuononen K, Mäki-Nevala S, Sarhadi VK, Wirtanen A, Rönty M, Salmenkivi K, et al. Comparison of Targeted Next-Generation Sequencing (NGS) and Real-Time PCR in the Detection of EGFR, KRAS, and BRAF Mutations on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tumor Material of Non-Small Cell Lung Carcinoma—Superiority of NGS. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Jan 18];52(5):503–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/gcc.22047>
86. Veldore VH, Choughule A, Routhu T, Mandloi N, Noronha V, Joshi A, et al. Validation of liquid biopsy: plasma cell-free DNA testing in clinical management of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* [Internet]. 2018 Jan 3 [cited 2023 Jan 18];9:1. Available from: [/pmc/articles/PMC5757203/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3057203/)
87. Xu X, Yang Y, Li H, Chen Z, Jiang G, Fei K. Assessment of the clinical application of detecting EGFR, KRAS, PIK3CA and BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. <https://doi.org/10.1080/0036551320161183813> [Internet]. 2016 Jul 3 [cited 2023 Jan 18];76(5):386–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365513.2016.1183813>

## APÊNDICE 1 – Métodos da síntese da evidência clínica

### Critérios de inclusão

#### População

Foram incluídos estudos envolvendo adultos de ambos os sexos e que apresentavam, como critério de inclusão, diagnóstico de CPNPC passíveis de tratamento com os inibidores de tirosina quinase erlotinibe e gefitinibe, conforme DDT do câncer de pulmão.

#### Teste Índice

A técnica de interesse é a reação em cadeia da polimerase em tempo real (rt-PCR, também chamada qPCR) para identificação de mutação do EGFR. A denominação qPCR é



proveniente da reação em cadeia da polimerase quantitativa, visto que a quantidade de fluorescência emitida é proporcional à quantidade de produto obtido.

Adicionalmente, foram incluídos estudos que utilizam o sistema de amplificação refratário a mutações ARMS rt-PCR.

A tecnologia em análise não foi limitada às marcas comercializadas no Brasil, com inclusão de todos os estudos em que se comparou rt-PCR com as técnicas de sequenciamento molecular.

### Teste de Referência

O sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês *Next-Generation Sequencing*) foi elencado pelos especialistas como o comparador para esta análise, pois, embora não seja definido como o “padrão ouro”, foi considerado o método de melhor acurácia para identificação de mutação do EGFR.

O NGS emergiu como uma estratégia confiável para testar simultaneamente várias alterações (inserções, deleções e rearranjos) a partir do uso de uma amostra única de tecido (59,60). Existem várias plataformas NGS diferentes com diversas tecnologias de sequenciamento. No entanto, todas realizam o sequenciamento de milhões de pequenos fragmentos de DNA em paralelo, permitindo a avaliação de dezenas ou milhares de genes simultaneamente (61). Assim, o NGS pode ser usado para sequenciar genomas inteiros ou restritos a áreas específicas de interesse, já que para se tornarem clinicamente úteis, os métodos de NGS foram progressivamente customizados para reduzir custos; priorizar genes associados ao câncer e alterações gênicas acionáveis, aplicáveis em amostras fixadas em formalina e embocadas em parafina; e fornecer resultados em tempo adequado (59,62).

Painéis de NGS comercialmente disponíveis podem ser didaticamente classificados em duas grandes estratégias, tecnicamente definidas pelo método de enriquecimento dos alvos: captura baseada em amplificação ou hibridização (63–65). As duas técnicas diferem-se quanto ao processo de sequenciamento e ao algoritmo de bioinformática. Dada a complexidade dos painéis o processo completo deve ser validado desde a extração do ácido nucleico do material biológico à sua análise final (59).

No entanto, nenhuma recomendação formal do Ministério da Saúde em relação às tecnologias para a identificação da mutação EGFR foi identificada na reunião de escopo realizada com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde.

Posteriormente à reunião, os pesquisadores identificaram o procedimento 02.02.10.011-1 (Identificação de mutação por sequenciamento por *amplicon* até 500 pares de bases) que consiste na extração de DNA seguido do sequenciamento bidirecional pelo método de Sanger de uma sequência de até 500 pares de bases, sendo que o método é utilizado

para identificação de mutações pontuais, deleções e duplicações de bases de Doença Raras. Como alguns estudos apresentavam a comparação entre rt-PCR e o sequenciamento de Sanger, os autores incluíram essa comparação como análise adicional.

Assim, foram incluídos estudos que pudessem ter as seguintes comparações:

- a) rt-PCR *versus* NGS;
- b) ARMS rt-PCR *versus* NGS;
- c) rt-PCR *versus* sequenciamento de Sanger;
- d) ARMS rt-PCR *versus* sequenciamento de Sanger.

## Desfechos

Para este relatório, foram elencados a priori, na reunião de escopo, cinco desfechos de interesse: sensibilidade e especificidade (elencados como desfechos primários); valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP) e sobrevida global (benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica) – como desfechos secundários.

A definição de cada um dos desfechos é apresentada a seguir:

Primários (críticos):

- Sensibilidade (S): capacidade de um teste ser positivo para a doença, nas pessoas que realmente são doentes (equação 1);
- Especificidade (E): capacidade do teste ser negativo nos indivíduos que não apresentam a doença (equação 2).

$$S = VP / (VP + FN) \quad (1)$$

$$E = VN / (FP + VN) \quad (2)$$

Sendo que:

- Verdadeiros positivos (VP): casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência;
- Verdadeiros negativos (VN): não casos de doença identificados pelo teste índice e pelo teste de referência;
- Falsos positivos (FP): casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice; e

- Falsos negativos (FN): não casos de doença classificados erroneamente pelo teste índice.

Tabela de contingência 2 x 2 para avaliação da relação teste-doença.

INTERPRETAÇÃO TESTE ÍNDICE	TESTE DE REFERÊNCIA	
	Doente	Não doente
Positivo	VP	FP
Negativo	FN	VN

Fonte: elaboração própria.

Secundários (importantes):

- Valor preditivo positivo (VPP): probabilidade da presença da doença quando o teste é positivo (equação 3);
- Valor preditivo negativo (VPN): probabilidade de ausência da doença quando o teste é negativo (equação 4);

$$VPP = VP / (VP+FP) \quad (3)$$

$$VPN = VN / (FN + VN) \quad (4)$$

- Sobrevida Global (SG): tempo desde o início do monitoramento específico até o óbito por qualquer causa, sendo este um desfecho considerado como um benefício indireto decorrente de mudança de conduta clínica.

## Tipos de estudos

Foram considerados para inclusão os seguintes delineamentos:

- revisões sistemáticas (com [RSMA] ou sem [RS] meta-análise) de acurácia diagnóstica;
- estudos primários de acurácia diagnóstica (ensaio clínico randomizado, transversal, coorte e caso-controle).

## Critérios de exclusão

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);

- Estudos que comparavam dados retrospectivos entre dois ou mais estudos independentes;
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Estudos que avaliaram a técnica rt-PCR combinada a outra técnica de detecção de mutação, visando aumentar a identificação da mutação;
- Estudos com menos de 10 amostras avaliáveis;
- Estudos que incluíram apenas pacientes com mutação EGFR positiva.

### Fontes de informações e estratégias de buscas

Com base na pergunta PIROS, anteriormente apresentada, uma busca foi realizada em dezembro de 2022 e compreendeu as seguintes plataformas de busca:

- PubMed Central (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<https://www.embase.com>)
- CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<http://www.cochranelibrary.com>)

No quadro a seguir são detalhadas as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Não houve restrição quanto à data de publicação dos registros. Os descritores utilizados referentes à condição clínica dos pacientes (câncer de pulmão de células não pequenas), ao receptor de mutação (EGFR) e à alternativa em análise (rt-PCR) foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados.

### Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
PubMed	<p><b>#1</b> ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (nslc[Title/Abstract]) OR (nslcs[Title/Abstract]) OR (((("carcinom*[Title/Abstract]) OR (cancer[Title/Abstract])) AND (lung[Title/Abstract]) AND ((("Non Small Cell"[Title/Abstract]) OR ("Non-Small-Cell"[Title/Abstract]) OR ("Non-Small Cell"[Title/Abstract]) OR ("Nonsmall Cell"[Title/Abstract])))) – 97.869</p> <p><b>#2</b> (((((((("ErbB Receptors"[Mesh])) OR ("Epidermal Growth Factor Receptor"[Title/Abstract])) OR ("Receptor, EGF"[Title/Abstract])) OR ("Receptors, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract])) OR ("EGF Receptor"[Title/Abstract])) OR ("Receptor, Epidermal Growth Factor"[Title/Abstract])) OR (EGFR[Title/Abstract])) OR (EGFR[Title/Abstract]) – 129.024</p> <p><b>#3</b> ("Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh]) OR ("Real Time Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract]) OR ("Real-Time PCR"[Title/Abstract]) OR ("PCR, Real-Time"[Title/Abstract]) OR ("PCRs, Real-Time"[Title/Abstract]) OR ("Real Time PCR"[Title/Abstract]) OR ("Real-Time</p>	403

	<p>PCRs"[Title/Abstract]) OR ("Kinetic Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract]) OR ("Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract]) OR ("Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction"[Title/Abstract]) OR ("Quantitative Real-Time PCR"[Title/Abstract]) OR ("PCR, Quantitative Real-Time"[Title/Abstract]) OR ("PCRs, Quantitative Real-Time"[Title/Abstract]) OR ("Quantitative Real Time PCR"[Title/Abstract]) OR ("Quantitative Real-Time PCRs"[Title/Abstract]) OR ("Real-Time PCR, Quantitative"[Title/Abstract]) OR ("Real-Time PCRs Quantitative"[Title/Abstract]) – 169.707</p> <p><b>#4 #1 AND #2 AND #3 – 403</b></p> <p>Data de acesso: 13 de dezembro de 2022</p>	
EMBASE	<p><b>#1</b> 'non small cell lung cancer'/exp OR nsclc:ti,ab OR nsclcs:ti,ab OR (('carcinom*':ti,ab OR cancer:ti,ab) AND lung:ti,ab AND ('non small cell':ti,ab OR 'non-small-cell':ti,ab OR 'non-small cell':ti,ab OR 'nonsmall cell':ti,ab)) – 219.181</p> <p><b>#2</b> 'epidermal growth factor receptor'/exp OR 'egf receptor':ti,ab OR 'epidermal growth factor receptor kinase':ti,ab OR 'epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase':ti,ab OR 'epidermal growth factor receptor tyrosine kinase':ti,ab OR 'epidermis growth factor receptor':ti,ab OR 'epidermis growth factor receptor kinase':ti,ab OR 'erbB receptor':ti,ab OR 'erbB receptors':ti,ab OR 'receptor, epidermal growth factor':ti,ab – 104.808</p> <p><b>#3</b> 'polymerase chain reaction'/exp OR 'real time polymerase chain reaction'/exp OR pcr:ti,ab OR 'qrt-pcr (real time)':ti,ab OR 'qrtPCR (real time)':ti,ab OR 'quantitative pcr':ti,ab OR 'quantitative polymerase chain reaction':ti,ab OR 'quantitative real time pcr':ti,ab OR 'quantitative real time polymerase chain reaction':ti,ab OR 'quantitative realtime pcr':ti,ab OR 'quantitative realtime polymerase chain reaction':ti,ab OR 'real time pcr':ti,ab OR 'real time qPCR':ti,ab OR 'real time quantitative pcr':ti,ab OR 'real time quantitative polymerase chain reaction':ti,ab OR 'real-time polymerase chain reaction':ti,ab OR 'realtime pcr':ti,ab OR 'realtime polymerase chain reaction':ti,ab OR 'realtime quantitative pcr':ti,ab OR 'realtime quantitative polymerase chain reaction':ti,ab OR 'rt pcr (real time)':ti,ab OR 'rt-qPCR (real time)':ti,ab OR 'rtPCR (real time)':ti,ab OR 'rtq-pcr (real time)':ti,ab OR 'rtqPCR (real time)':ti,ab – 1.402.866</p> <p><b>#4 #1 AND #2 AND #3 – 4.247</b></p> <p><b>#5</b> #4 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT abstract conference - 842</p> <p>Data de acesso: 13 de dezembro de 2022</p>	842
Cochrane	<p><b>#1</b> MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees 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 Nonsmall Cell Lung Cancer OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma OR Non Small Cell Lung Carcinoma OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung OR Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw – 15.346</p> <p><b>#2</b> MeSH descriptor: [ErbB Receptors] explode all trees OR (Epidermal Growth Factor Receptor Kinase OR Epidermal Growth Factor Receptor Protein-Tyrosine Kinase OR Epidermal Growth Factor Receptor Protein Tyrosine Kinase OR Epidermal Growth Factor Receptor OR Receptor, EGF OR Receptors, Epidermal Growth Factor OR EGF Receptor OR Receptor, Epidermal Growth Factor OR (EGFR or EGFR TK)):ti,ab,kw – 15.315</p> <p><b>#3</b> MeSH descriptor: [Real-Time Polymerase Chain Reaction] explode all trees OR (Real Time Polymerase Chain Reaction"OR "eal-Time PCR OR PCR, Real-Time OR PCRs, Real-Time OR Real Time PCR OR Real-Time PCRs OR Kinetic Polymerase Chain Reaction OR Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction OR Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction OR</p>	6

	Quantitative Real-Time PCR OR PCR, Quantitative Real-Time OR PCRs, Quantitative Real-Time OR Quantitative Real Time PCR OR Quantitative Real-Time PCRs OR Real-Time PCR, Quantitative OR Real-Time PCRs, Quantitative):ti,ab,kw – 1.058.651 #4 #1 AND #2 AND #3 – 2.572 “reviews” – 4; “protocols” - 2 Data de acesso: 13 de dezembro de 2022	
<b>Total</b>		<b>1.251</b>

Fonte: Elaboração própria.

### Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção dos estudos elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o *software* Rayyan® (66) e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o *software* Rayyan®, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Excel. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

### Extração dos estudos

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel, sendo que tanto a extração dos dados quanto a avaliação da qualidade metodológica foram realizadas por dois avaliadores com checagem de um terceiro. Na extração dos dados, os resultados foram coletados em número absoluto e porcentagem, bem como, medida de efeito (HR [*hazard ratio* – razão de risco] e medida de variabilidade (IC 95% [intervalo de confiança a 95%] ou faixa). Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* (36), sempre que possível.

Foram extraídas as seguintes informações:

- Características dos estudos e intervenções: ano da publicação; tipo de estudo; país; características do teste-índice e do teste de referência; tipo de amostra coletada; conhecimento do status mutacional;
- Características dos participantes: número de participantes total, incluído na análise e segundo o sexo; idade média;
- Resultados: sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, VP, VN, FP, FN, concordância entre os testes e desfechos indiretos decorrente da mudança de conduta clínica. Em alguns casos foi necessário recorrer a cálculos para obter valores de verdadeiros e falsos, os

quais são necessários para desenvolvimento das meta-análises e cálculo dos desfechos priorizados.

### Avaliação do Risco de viés e da qualidade da evidência

O risco de viés dos estudos de acurácia foi avaliado utilizando a ferramenta *A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) (67). A qualidade ou certeza da evidência para os desfechos relacionados à acurácia diagnóstica foi avaliada considerando recomendações do *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para estudos de acurácia (68). Os desfechos foram graduados em alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

### Síntese e análise dos dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição narrativa dos resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos.

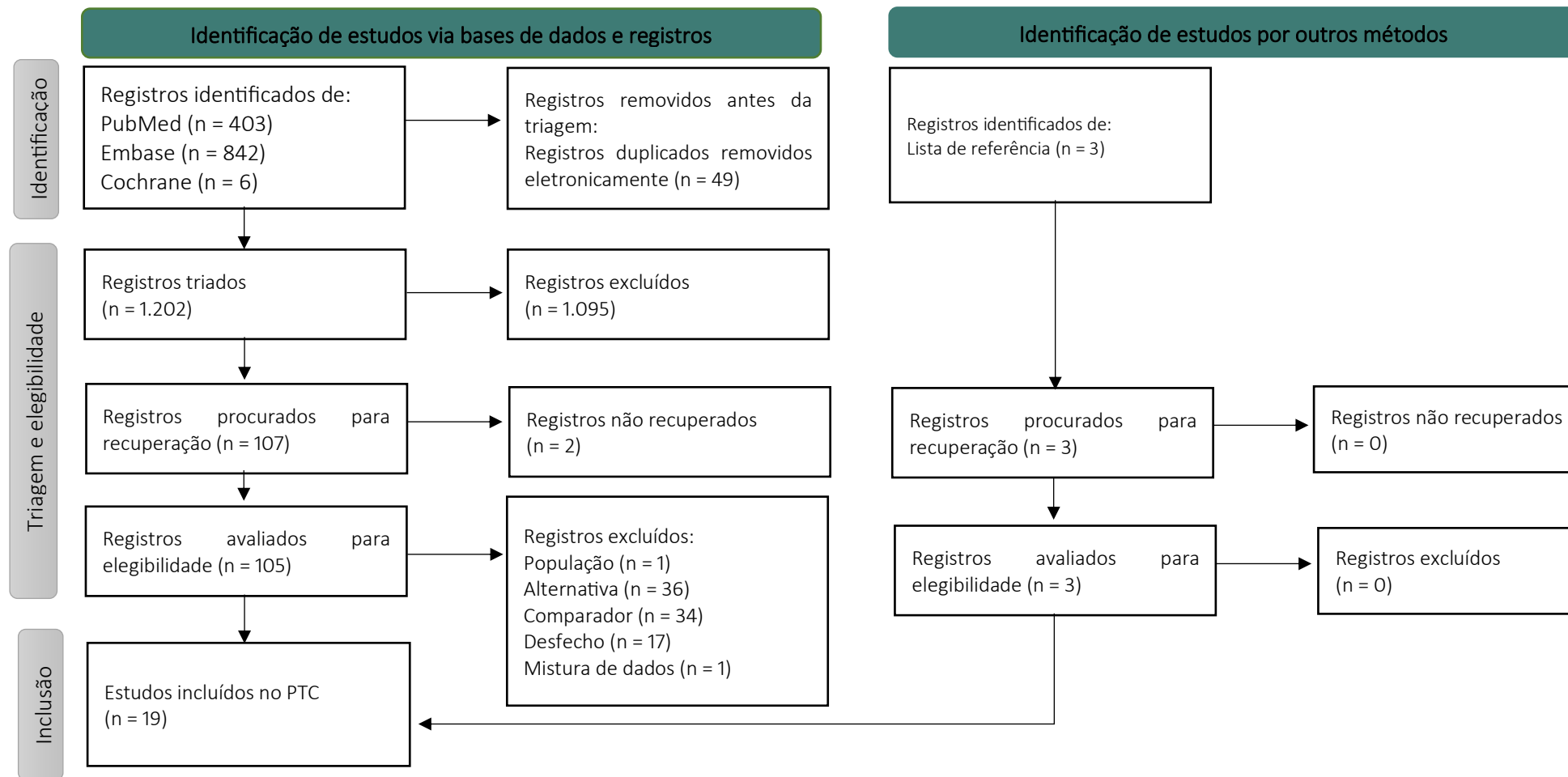
Para a comparação de rt-PCR com NGS, a síntese e análise dos dados foi feita por meta-análises conduzidas no *MetaDisc (a software for meta-analysis of test accuracy data)* (35) considerando os parâmetros de acurácia (verdadeiros e falsos). Para condução das meta-análises, previamente a avaliação de homogeneidade foi realizada por meio da comparação do acrônimo PIROS de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população e características dos testes), enquanto posteriormente, a heterogeneidade foi avaliada utilizando a estatística do  $I^2$ , sendo que  $I^2$  entre 0 e 40% pode não ser importante; entre 30% e 60% pode representar uma heterogeneidade moderada; entre 50% e 90% pode representar uma heterogeneidade substancial; e entre 75% e 100% observa-se heterogeneidade considerável. Destaca-se que embora alguns softwares reportem dados de  $I^2$ , essa estatística não é recomendada para quantificar heterogeneidade de sensibilidade e especificidade, sendo, portanto, utilizada no contexto deste PTC como balizador da discussão, mas não podendo ser interpretado como um *cut-off* de similaridade. Assim, a análise qualitativa das características dos estudos, testes e participantes, bem como análise visual dos gráficos foram consideradas para complementar a discussão de heterogeneidade. Após a identificação de discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises. Análises de sensibilidade, utilizando a metodologia de subgrupo, foram realizadas,

considerando como principais fatores modificadores de resposta o tipo de amostra utilizada e as diferenças nas técnicas do teste índice. Análises de metarregressão foram previstas, se identificação de possíveis modificadores de acurácia.

Os resultados foram apresentados por curvas *summary receiver operating characteristic* (SROC), gráficos de floresta e tabelas.



## APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos estudos



Fluxograma de seleção dos estudos.

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



## APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Al-Turkmani, 2020	Rapid EGFR mutation testing in lung cancer tissue samples using a fully automated system and single-use cartridge	Sem desfecho de interesse
Beau-Faller, 2019	Clinical Relevance of EGFR- or KRAS-mutated Subclones in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Receiving Erlotinib in a French Prospective Cohort (IFCT ERMETIC2 Cohort - Part 2)	Sem comparador
Billaud, 2020	Non-small-cell lung cancer-sensitive detection of the p.Thr790Met EGFR alteration by preamplification before pna-mediated PCR clamping and pyrosequencing	Sem desfecho de interesse
Bondgaard, 2014	High specificity but low sensitivity of mutation-specific antibodies against EGFR mutations in non-small-cell lung cancer.	Sem alternativa de interesse
Bourelle, 2020	Rapid detection of EGFR mutations in decalcified lung cancer bone metastasis	Mistura de dados
Carvalho, 2021	Digital PCR detection of EGFR somatic mutations in non-small-cell lung cancer formalin fixed paraffin embedded samples.	Sem desfecho de interesse
Chabot-Richards, 2015	Detection of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 E746-A750 deletion and EGFR exon 21 point mutations in lung adenocarcinoma by immunohistochemistry: A comparative study to EGFR exons 19 and 21 mutations analysis using PCR followed by high-resolution melting and pyrosequencing	Sem alternativa de interesse
Cheng, 2019	Real-time PCR and targeted next-generation sequencing in the detection of low level EGFR mutations: Instructive case analyses.	Sem desfecho de interesse
Chen, 2019	Effect of icotinib on advanced lung adenocarcinoma patients with sensitive EGFR mutation detected in ctDNA by ddPCR	Sem comparação de interesse
Chen, 2016	Distinct epithelial growth factor receptor mutation profile in non-small-cell lung cancer patients from the Xuanwei area of China	Sem comparador
Cho, 2012	Direct sequencing in cytological specimens as a useful strategy for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients.	Sem alternativa de interesse
Colling, 2019	Fully automated real-time PCR for EGFR testing in non-small cell lung carcinoma.	População (somente 6 amostras)
Cushman-Vokoun, 2013	Comparison study of the performance of the QIAGEN EGFR RGQ and EGFR pyro assays for mutation analysis in non-small cell lung cancer.	Sem comparação de interesse
Esteva-Socias, 2020	Detection of the EGFR G719S Mutation in Non-small Cell Lung Cancer Using Droplet Digital PCR	Sem alternativa de interesse
Fang, 2013	Efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for chinese patients with squamous cell carcinoma of lung harboring EGFR mutation	Sem desfecho de interesse
Fan, 2020	Comparison detection methods for EGFR in formalin-fixed paraffin-embedded tissues of patients with NSCLC.	Sem desfecho de interesse
Feng, 2018a	A comparison of QuantStudio™ 3D Digital PCR and ARMS-PCR for measuring plasma EGFR T790M mutations of NSCLC patients	Sem comparação de interesse
Feng, 2018b	Comparison of the SuperARMS and Droplet Digital PCR for Detecting EGFR Mutation in ctDNA From NSCLC Patients	Sem comparação de interesse
Fu, 2021	Advanced NSCLC Patients With EGFR T790M Harboring TP53 R273C or KRAS G12V Cannot Benefit From Osimertinib Based on a Clinical Multicentre Study by Tissue and Liquid Biopsy	Sem desfecho de interesse

<b>González de Aledo-Castillo, 2021</b>	Molecular characterization of advanced non-small cell lung cancer patients by cfDNA analysis: experience from routine laboratory practice.	Sem comparador
<b>Gu, 2017</b>	Evaluation of digital PCR for detecting low-level EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma patients: A cross-platform comparison study	Sem alternativa de interesse
<b>Guo, 2017</b>	216G/T (rs712829), a functional variant of the EGFR promoter, is associated with the pleural metastasis of lung adenocarcinoma	Sem comparação de interesse
<b>Guo, 2019</b>	Detection of plasma EGFR mutations in NSCLC patients with a validated ddPCR lung cfDNA assay	Sem comparação de interesse
<b>Hou, 2022</b>	Performance of different methods for detecting T790M mutation in the plasma of patients with advanced NSCLC after developing resistance to first-generation EGFR-TKIs in a real-world clinical setting	Sem desfecho de interesse
<b>Jin, 2022</b>	Comparison of EGFR mutations detected by LNA-ARMS PCR in plasma ctDNA samples and matched tissue sample in non-small cell lung cancer patients	Sem alternativa de interesse
<b>Ji, 2019</b>	Efficient ten-gene analysis of NSCLC tissue samples by next-generation sequencing.	Sem desfecho de interesse
<b>Joy, 2020</b>	Somatic mutation detection efficiency in EGFR: a comparison between high resolution melting analysis and Sanger sequencing.	Sem alternativa de interesse
<b>Khode, 2013</b>	Comparative study of epidermal growth factor receptor mutation analysis on cytology smears and surgical pathology specimens from primary and metastatic lung carcinomas.	Sem comparação de interesse
<b>Kim, 2022</b>	Application of CRISPR/Cas9-based mutant enrichment technique to improve the clinical sensitivity of plasma EGFR testing in patients with non-small cell lung cancer.	Sem comparação de interesse
<b>Kim, 2012</b>	Detection and comparison of peptide nucleic acid-mediated real-time polymerase chain reaction clamping and direct gene sequencing for epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer.	Sem alternativa de interesse
<b>Kim, 2020</b>	Evaluation of two egfr mutation tests on tumor and plasma from patients with non-small cell lung cancer	Sem comparação de interesse
<b>Kimura, 2016</b>	Rapid and Sensitive Method for Detection of the T790M Mutation of EGFR in Plasma DNA.	Sem comparador
<b>Kobayashi, 2018</b>	Comparison of detection methods of EGFR T790M mutations using plasma, serum, and tumor tissue in EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer	Sem comparação de interesse
<b>Kumari, 2019</b>	Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Frequency in Squamous Cell Carcinoma and Its Diagnostic Performance in Cytological Samples: A Molecular and Immunohistochemical Study.	Sem alternativa de interesse
<b>Lee, 2013</b>	Comparison of Direct Sequencing, PNA Clamping-Real Time Polymerase Chain Reaction, and Pyrosequencing Methods for the Detection of EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Carcinoma and the Correlation with Clinical Responses to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment.	Sem alternativa de interesse
<b>Lee, 2022a</b>	The High Proportion of Discordant EGFR Mutations among Multiple Lung Tumors.	Sem comparador
<b>Lettig, 2019</b>	EGFR T790M detection rate in lung adenocarcinomas at baseline using droplet digital PCR and validation by ultra-deep next generation sequencing.	Sem desfecho de interesse
<b>Lewandowski, 2015</b>	The use of a two-tiered testing strategy for the simultaneous detection of small EGFR mutations and EGFR amplification in lung cancer.	Sem comparação de interesse

Li, 2019	Ultra-deep next-generation sequencing of plasma cell-free DNA in patients with advanced lung cancers: results from the Actionable Genome Consortium	Sem alternativa de interesse
Li, 2021	Presentation of EGFR mutations in 162 family probands with multiple primary lung cancer	Sem alternativa de interesse
Liu, 2015	A mutation-sensitive switch assay to detect five clinically significant epidermal growth factor receptor mutations.	Sem desfecho de interesse
Li, 2019	Comprehensive analysis of EGFR T790M detection by ddPCR and ARMS-PCR and the effect of mutant abundance on the efficacy of osimertinib in NSCLC patients	Sem comparação de interesse
Matsubara, 2022	Investigation of EGFR mutations in non-small cell lung cancer usually undetectable by PCR methods	Sem comparador
Maturu, 2016	Relationship of epidermal growth factor receptor activating mutations with histologic subtyping according to International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society 2011 adenocarcinoma classification and their impact on overall survival	Sem comparador
Mellert, 2021	Targeted next-generation sequencing of liquid biopsy samples from patients with NSCLC	Sem alternativa de interesse
Nakashima, 2018	Automated DNA extraction using cellulose magnetic beads can improve EGFR point mutation detection with liquid biopsy by efficiently recovering short and long DNA fragments.	Sem desfecho de interesse
Nakajima, 2019	Frequency and significance of epidermal growth factor receptor mutations detected by pcr methods in patients with non-small cell lung cancer	Sem desfecho de interesse
Nishikawa, 2018	Selective gene amplification to detect the T790M mutation in plasma from patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have developed epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) resistance.	Sem comparação de interesse
Papadopoulos, 2015	Determination of EGFR and KRAS mutational status in Greek non-small-cell lung cancer patients	Sem alternativa de interesse
Pennycuik, 2012	Routine EGFR and KRAS mutation analysis using COLD-PCR in non-small cell lung cancer	Sem alternativa de interesse
Quan, 2018	Epidermal growth factor receptor somatic mutation analysis in 354 Chinese patients with non-small cell lung cancer	Sem comparador
Qu, 2014	Quantum dots immunofluorescence histochemical detection of EGFR gene mutations in the non-small cell lung cancers using mutation-specific antibodies.	Sem alternativa de interesse
Rana, 2018	A study of therapy targeted EGFR/ALK mutations in Indian patients with lung adenocarcinoma: A clinical and epidemiological study	Sem comparador
Roma, 2013	Detection of EGFR mutations by TaqMan mutation detection assays powered by competitive allele-specific TaqMan PCR technology.	Sem desfecho de interesse
Saito, 2021	Comparative study of the loop-mediated isothermal amplification method and the QIAGEN therascreen PCR kit for the detection of EGFR mutations in non-small cell lung cancer	Sem comparação de interesse
Sakamoto, 2015	A novel point-of-care system for high-speed real-time polymerase chain reaction testing for epidermal growth factor receptor mutations in bronchial lavage fluids after transbronchial biopsy in patients with non-small cell lung cancer.	Sem alternativa de interesse
Sesé, 2019	Validation of Cell-Free DNA Collection Tubes for Determination of EGFR Mutation Status in Liquid Biopsy from NSCLC Patients	Sem comparador
Shepherd, 2017	Lung cancer mutation testing: a clinical retesting study of agreement between a real-time PCR and a mass spectrometry test.	Sem comparação de interesse

<b>Shin, 2020</b>	Brief report a highly sensitive next-generation sequencing-based genotyping platform for egfr mutations in plasma from non-small cell lung cancer patients	Sem alternativa de interesse
<b>Shin, 2017</b>	Assessment of real-time PCR method for detection of EGFR mutation using both supernatant and cell pellet of malignant pleural effusion samples from non-small-cell lung cancer patients.	Sem comparação de interesse
<b>Shulkla, 2022</b>	Epidermal growth factor receptor mutations in adenocarcinoma lung: Comparison of techniques for mutation detection.	Sem comparação de interesse
<b>Siggillino, 2020</b>	Detection of EGFR Mutations in Plasma Cell-Free Tumor DNA of TKI-Treated Advanced-NSCLC Patients by Three Methodologies: Scorpion-ARMS, PNAclamp, and Digital PCR.	Sem alternativa de interesse
<b>Simarro, 2022</b>	Technical Validation and Clinical Implications of Ultrasensitive PCR Approaches for EGFR-Thr790Met Mutation Detection in Pretreatment FFPE Samples and in Liquid Biopsies from Non-Small Cell Lung Cancer Patients.	Sem alternativa de interesse
<b>Song, 2010</b>	Low correspondence of EGFR mutations in tumor tissue and paired serum of non-small-cell lung cancer patients	Sem comparador
<b>Sousa, 2020</b>	Detection of rare and novel EGFR mutations in NSCLC patients: Implications for treatment-decision.	Sem alternativa de interesse
<b>Steendam, 2019</b>	Plasma cell-free DNA testing of patients with EGFR mutant non-small-cell lung cancer: Droplet digital PCR versus next-generation sequencing compared with tissue-based results	Sem alternativa de interesse
<b>Sung, 2017</b>	Detection of somatic variants and EGFR mutations in cell-free DNA from non-small cell lung cancer patients by ultra-deep sequencing using the ion ampliseq cancer hotspot panel and droplet digital polymerase chain reaction	Sem alternativa de interesse
<b>Suryavanshi, 2018</b>	The detection of primary and secondary EGFR mutations using droplet digital PCR in patients with nonsmall cell lung cancer	Sem alternativa de interesse
<b>Tsou, 2020</b>	A CRISPR test for rapidly and sensitively detecting circulating EGFR mutations	Sem alternativa de interesse
<b>Thomas de Montpréville, 2017</b>	EGFR and KRAS molecular genotyping for pulmonary carcinomas: Feasibility of a simple and rapid technique implementable in any department of pathology.	Sem comparação de interesse
<b>Verdu, 2016</b>	EGFR mutations in lung cancer: A morphological, immunohistochemical and molecular study of lung adenocarcinoma	Sem comparação de interesse
<b>Visser, 2013</b>	Up-front mutation detection in circulating tumor DNA by droplet digital PCR has added diagnostic value in lung cancer	Sem alternativa de interesse
<b>Vliegen, 2015</b>	Validation of a locked nucleic acid based wild-type blocking PCR for the detection of EGFR exon 18/19 mutations.	Sem alternativa de interesse
<b>Wang, 2021</b>	Performance comparison of commercial kits for isolating and detecting circulating tumor DNA.	Sem comparação de interesse
<b>Wong, 2013</b>	Evaluation of 2 real-time PCR assays for in vitro diagnostic use in the rapid and multiplex detection of EGFR gene mutations in NSCLC.	Sem desfecho de interesse
<b>Xiang, 2018</b>	Highly sensitive and specific real-time PCR by employing serial invasive reaction as a sequence identifier for quantifying EGFR mutation abundance in cfDNA.	Sem desfecho de interesse
<b>Xu, 2021</b>	A large-scale, multicentered trial evaluating the sensitivity and specificity of digital PCR versus ARMS-PCR for detecting ctDNA-based EGFR p.T790M in non-small-cell lung cancer patients	Sem alternativa de interesse
<b>Xu, 2017</b>	Cross-Platform Comparison of Four Leading Technologies for Detecting EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA from Non-Small Cell Lung Carcinoma Patient Plasma.	Sem comparação de interesse
<b>Yang, 2017</b>	The detection and significance of EGFR and BRAF in cell-free DNA of peripheral blood in NSCLC	Sem alternativa de interesse

<b>Yeo, 2013</b>	Detection and comparison of EGFR mutations in matched tumor tissues, cell blocks, pleural effusions, and sera from patients with NSCLC with malignant pleural effusion, by PNA clamping and direct sequencing.	Sem alternativa de interesse
<b>Yoon, 2015</b>	Peptide Nucleic Acid Clamping Versus Direct Sequencing for the Detection of EGFR Gene Mutation in Patients with Non-small Cell Lung Cancer.	Sem comparação de interesse
<b>Young, 2013</b>	A comparison of methods for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer.	Sem desfecho de interesse
<b>Zhang, 2019</b>	Accurate classification of non-small cell lung cancer (NSCLC) pathology and mapping of EGFR mutation spatial distribution by ambient mass spectrometry imaging	Sem alternativa de interesse
<b>Zhang, 2019</b>	Isolation of circulating tumor cells and detection of EGFR mutations in patients with non-small-cell lung cancer	Sem alternativa de interesse
<b>Zhang, 2018</b>	Diagnostic accuracy of droplet digital PCR for detection of EGFR T790M mutation in circulating tumor DNA	Sem comparação de interesse
<b>Zhang, 2017</b>	A comparison of ARMS-Plus and droplet digital PCR for detecting EGFR activating mutations in plasma	Sem alternativa de interesse
<b>Zhao, 2009</b>	A phase II clinical trial of celecoxib combined with platinum-based regimen as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients with cyclooxygenase-2 positive expression	Sem alternativa de interesse
<b>Zhou, 2018</b>	A digital PCR assay development to detect EGFR T790M mutation in NSCLC patients	Sem alternativa de interesse
<b>Zhu, 2018</b>	A novel ARMS-based assay for the quantification of EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma	Sem alternativa de interesse

## APÊNDICE 4 – Caracterização dos estudos incluídos

Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de amostra	População	N*	Idade	Sexo (% masculino)	Teste índice	Teste referência	Status mutacional conhecido	Desfechos reportados no estudo
<b>Arcila, 2020</b> (69)	NR	tecido	Pacientes com CPCNP	222 (159)	NR	NR	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade e concordância geral
<b>Bocciarelli, 2020</b> (70)	Série retrospectiva	tecido	Pacientes com CPCNP	47	NR	NR	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade e concordância geral
<b>Chevalier, 2020</b> (71)	Observacional prospectivo	tecido	Pacientes com CPCNP	100 (93)	NR	NR	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN
<b>De Luca, 2018</b> (72)	Série retrospectiva	tecido	Pacientes com CPCNP	68 (43)	NR	NR	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN
<b>Dono, 2019</b> (73)	Série retrospectiva	ambos**	Pacientes com CPCNP	42	NR	NR	rt-PCR (Qiagen)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, especificidade, concordância geral, SG e SLP
<b>Liang, 2018</b> (74)	NR	ambos**	Pacientes com CPCNP confirmado radiologicamente e patologicamente	200	48 - 87	54,0%	ARMS qPCR	Sanger	Sim	VP, VN, FP, FN e VPP
<b>Li, 2015</b> (75)	NR	plasma	Pacientes com CPCNP avançado	210	68 (v.33-91)	56,2%	ARMS rt-PCR	Sanger	Não	VP, VN, FP, FN e SLP
<b>Liu, 2018</b> (76)	NR	ambos**	Pacientes com CPCNP com derrame pleural maligno no diagnóstico	30	60	57,0%	ARMS rt-PCR	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade, VPP e concordância geral
<b>Mehta, 2021</b> (77)	NR	ambos**	Pacientes com CPCNP	47 (21)	53 - 83	66,7%	rt-PCR (Qiagen)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral



Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de amostra	População	N*	Idade	Sexo (% masculino)	Teste índice	Teste referência	Status mutacional conhecido	Desfechos reportados no estudo
O'Donnell, 2013 (78)	NR	tecido	Espécimes de tumores de pacientes CPCNP	201 (152)	NR	NR	rt-PCR (Cobas)	Sanger	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral
O'Donnell, 2020 (79)	NR	plasma	Espécimes de plasma de pacientes CPCNP	74	NR	NR	rt-PCR (Cobas)	NGS	Sim	VP, VN, FP, FN e concordância geral
Pepe, 2018 (80)	Observacional prospectivo	ambos**	Pacientes com CPCNP	322 (75)	NR	64,0%	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral
Petiteau, 2021 (81)	Observacional prospectivo	ambos**	Pacientes com CPCNP	225 (194)	65,4 (DP $\pm 9,8$ )	56,5%	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral
Sharma, 2021 (82)	Série retrospectiva	tecido	Pacientes com CPCNP	38 (15)	65,5	43,0%	rt-PCR (Idylla)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade e concordância geral
Shen, 2022 (83)	Observacional retrospectivo	ambos**	Pacientes com CPCNP estadio IV com mutação duplo EGFR/ALK	87 (62)	60 (v. 35 - 86)	66,1%	rt-PCR (Cobas)	NGS	Sim	VP, VN, FP, FN
Szpechcinski, 2021 (84)	NR	tecido	Pacientes com CPCNP	90 (14)	65,5 (v. 33 - 88)	38,0%	qPCR (Cobas)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral
Tuononen, 2013 (85)	NR	tecido	Espécimes de tecido tumoral de pacientes com CPCNP operados	81	NR	NR	rt-PCR (Qiagen)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN e concordância geral
Veldore, 2018 (86)	NR	ambos**	Pacientes com CPCNP virgens de tratamento	163 (45)	NR	NR	rt-PCR (Qiagen)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e concordância geral

Autor, ano	Tipo de estudo	Tipo de amostra	População	N*	Idade	Sexo (% masculino)	Teste índice	Teste referência	Status mutacional conhecido	Desfechos reportados no estudo
Xu, 2016 (87)	Observacional prospectivo	tecido	Pacientes com CPCNP	188	NR	49,5%	rt-PCR (Cobas)	NGS	Não	VP, VN, FP, FN, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e concordância geral

**Fonte:** Elaboração própria. **Notas:** \*N inicial (N com dados passíveis de análise: amostras comparadas com os testes de interesse); \*\*Estudo inclui amostra de tecido e/ou plasmas. **Legenda:** ARMS: Sistema de amplificação refratário a mutações; CPCNP: Câncer de pulmão de células não-Pequenas; FN: falso negativo; FP: falso positivo; NGS: Sequenciamento de Nova Geração; NR: não reportado; qPCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa; rt-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

## APÊNDICE 5 – Parâmetros de interesse reportados pelos estudos para comparação rt-PCR *versus* NGS

Autor, ano	VP	VN	FP	FN
Arcila, 2020 (69)	43	107	0	9
Bocciarelli, 2020 (70)	39	7	0	1
Chevalier, 2020 (71)	7	83	0	3
De Luca, 2018 (72)	24	19	0	0
Dono, 2019 (58)	26	6	0	10
Liu, 2018 (76)	24	2	2	2
Mehta, 2021 (77)	6	13	0	0
O'Donnell, 2020 (79)	34	37	2	1
Pepe, 2018 (80)	43	31	0	1
Petiteau, 2021 (81)	19	169	0	6
Sharma, 2021 (82)	23	23	0	0
Shen, 2022 (83)	24	31	0	7
Szpechcinski, 2021 (84)	13	1	0	0
Tuononen, 2013 (85)	15	63	3	0
Veldore, 2018 (86)	41	87	4	0
Xu, 2016 (87)	89	78	10	2

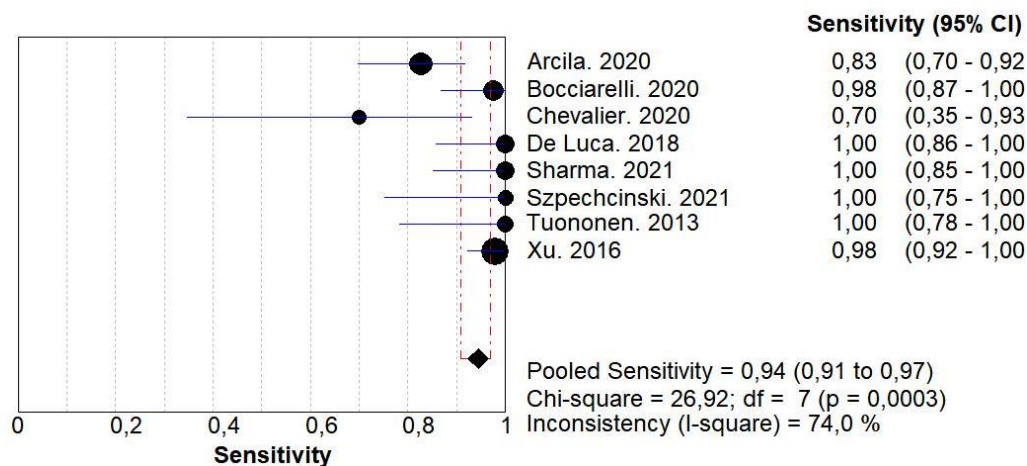
**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** FN: falso negativo; FP: falso positivo; rt-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo.

## APÊNDICE 6 – Resultados de interesse reportados pelos estudos para comparação rt-PCR *versus* NGS

Autor, ano	Sensibilidade <sup>a</sup>	Especificidade <sup>a</sup>	VPP <sup>a</sup>	VPN <sup>a</sup>	SG
Arcila, 2020 (69)	82,7%	100,0%	100,0%	92,2%	NR
Bocciarelli, 2020 (70)	97,5%	100,0%	100,0%	87,5%	NR
Chevalier, 2020 (71)	70,0%	100,0%	100,0%	96,5%	NR
De Luca, 2018 (72)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	NR
Dono, 2019 (58)	72,2%	100,0%	100,0%	37,5%	19,2 vs 11,6 meses (p=0,143) <sup>b</sup>
Liu, 2018 (76)	92,3%	50,0%	92,3%	50,0%	NR
Mehta, 2021 (77)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	NR
O'Donnell, 2020 (79)	97,1%	94,9%	94,4%	97,4%	NR
Pepe, 2018 (80)	97,7%	100,0%	100,0%	96,9%	NR
Petiteau, 2021 (81)	76,0%	100,0%	100,0%	96,6%	NR
Sharma, 2021 (82)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	NR
Shen, 2022 (83)	77,4%	100,0%	100,0%	81,6%	NR
Szpechcinski, 2021 (84)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	NR
Tuononen, 2013 (85)	100,0%	95,5%	83,3%	100,0%	NR
Veldore, 2018 (86)	100,0%	95,6%	91,1%	100,0%	NR
Xu, 2016 (87)	97,8%	88,6%	89,9%	97,5%	NR

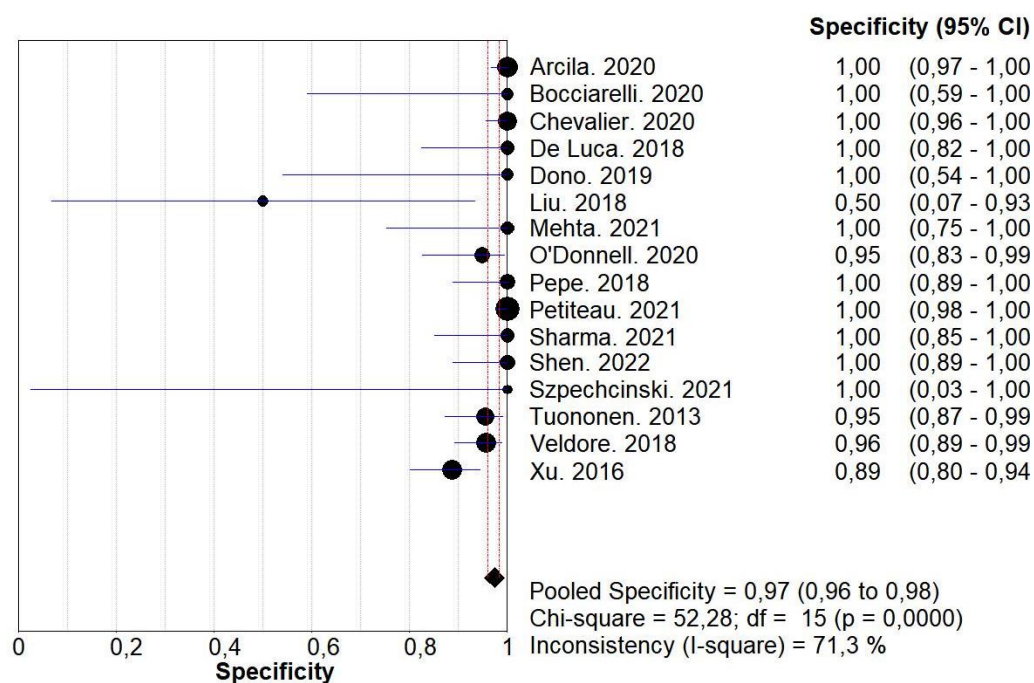
**Fonte:** Elaboração própria. **Notas:** **a** - Quando não reportado para a comparação de interesse, os desfechos foram calculados, baseados nos valores de VP, VN, FP, FN. **b** - rt-PCR positivo versus rt-PCR negativo. **Legenda:** FN: falso negativo; FP: falso positivo; NR: não reportado; rt-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; SG: sobrevida global; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

## APÊNDICE 7 – Análises de sensibilidade da síntese de evidências clínicas



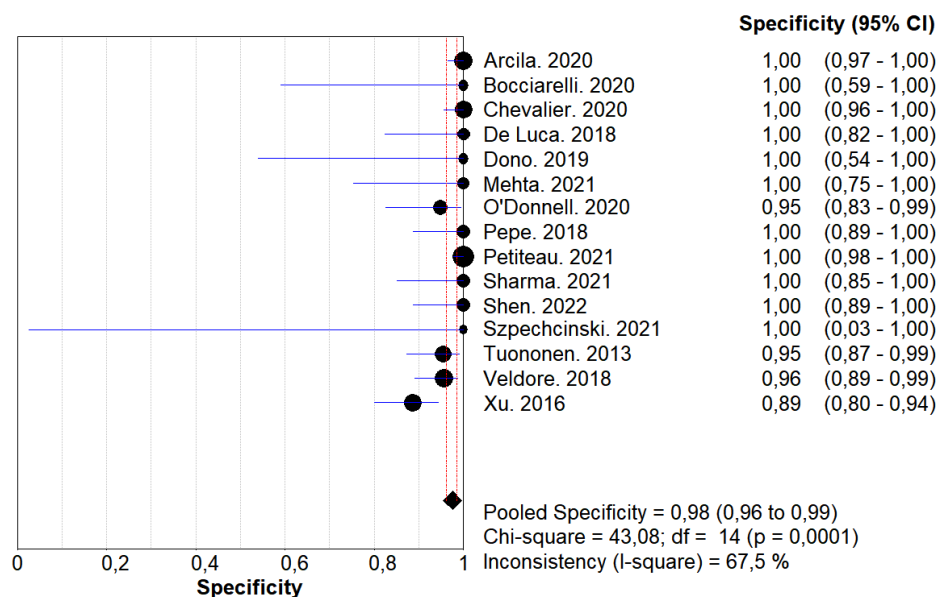
Sensibilidade de rt-PCR versus NGS, somente amostras de tecido.

Fonte: Elaboração própria.



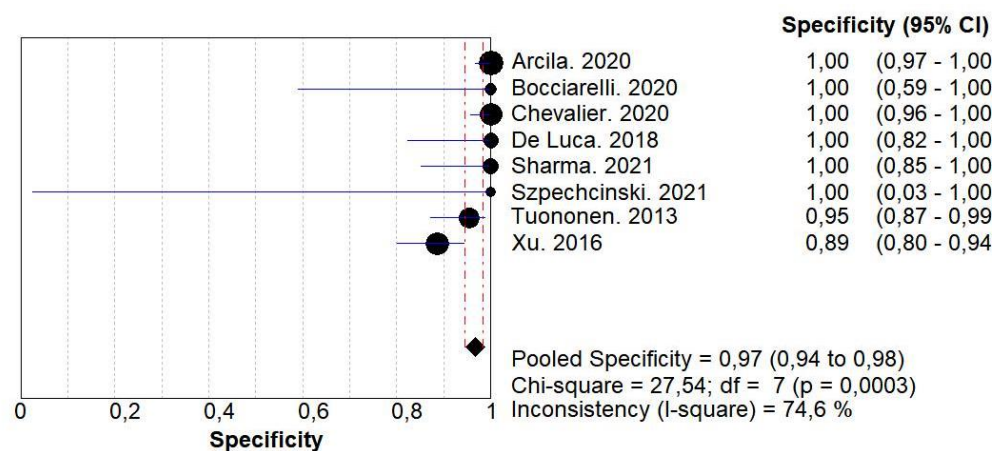
Especificidade de rt-PCR versus NGS.

Fonte: Elaboração própria.



Especificidade de rt-PCR versus NGS retirando o estudo que utilizou ARMS (Liu et al. 2018).

Fonte: Elaboração própria.



Especificidade de rt-PCR versus NGS, somente amostras de tecido.

Fonte: Elaboração própria.

## APÊNDICE 8 – Resultados de rt-PCR versus sequenciamento de Sanger

Autor, ano	Sensibilidade <sup>a</sup>	Especificidade <sup>a</sup>	VPP <sup>a</sup>	VPN <sup>a</sup>	SG
Liang, 2018 (74)	90,0%	97,0%	96,8%	90,7%	NR
Li, 2015 (75)	100,0%	76,7%	63,2%	100,0%	NR
O'Donnell, 2013 (78)	95,8%	97,5%	97,2%	96,3%	NR

**Fonte:** Elaboração própria. **Nota:** a - Quando não reportado para a comparação de interesse, os desfechos foram calculados, baseados nos valores de VP, VN, FP, FN. **Legenda:** FN: falso negativo; FP: falso positivo; HR: NR: não reportado; rt-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real; SG: sobrevida global; VN: verdadeiro negativo; VP: verdadeiro positivo; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

## APÊNDICE 9 – Avaliação da qualidade metodológica

Para a comparação entre rt-PCR e NGS, de modo geral, todos os estudos apresentaram algum domínio com alto risco de viés, no entanto, nenhuma preocupação quanto à aplicabilidade foi identificada, conforme apresentado no quadro a seguir.

Para o domínio 1, relacionado à seleção de pacientes, apenas o estudo conduzido por O'Donnell *et al*, 2020 (79), apresentou risco de viés incerto, pois não foi possível avaliar a inclusão de amostras consecutivas ou randomizadas, visto que as amostras foram obtidas de fornecedores comerciais.

O domínio 2, que avalia o risco de viés relacionado ao teste índice, foi avaliado com alto risco de viés para todos os estudos, visto que nenhum limiar pré-especificado foi identificado nos estudos e, exceto para Xu *et al*, 2016 (87), não foi possível identificar se os resultados do teste índice foram interpretados sem o conhecimento do teste de referência. Da mesma forma, exceto para Xu *et al*, 2016 (87), para o domínio 3, que avalia o risco de viés relacionado ao teste de referência, permanece a incerteza da interpretação dos resultados sem o conhecimento do resultado do teste índice.

Para o domínio 4, relacionado ao fluxo e temporalidade, para os estudos em que o domínio foi avaliado com alto risco de viés, não foram incluídos todos os pacientes na análise, devido aos resultados inválidos ou à escassez de amostra que não foi passível de análise. Para os estudos avaliados com risco incerto, não foi possível identificar se houve um intervalo apropriado entre o teste índice e o teste de referência.

### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos – QUADAS-2 para a comparação rt-PCR versus NGS.

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de paciente	Teste-índice	Teste de referência	Fluxo e Temporalidade	Seleção de paciente	Teste-índice	Padrão de referência
Arcila, 2020 (69)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Bocciarelli, 2020 (70)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Chevalier, 2020 (71)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
De Luca, 2018 (72)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Dono, 2019 (58)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Liu, 2018 (76)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Mehta, 2021 (77)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
O'Donnell, 2020 (79)	?	😞	?	?	😊	😊	😊
Pepe, 2018 (80)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊



Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de paciente	Teste-índice	Teste de referência	Fluxo e Temporalidade	Seleção de paciente	Teste-índice	Padrão de referência
Petiteau, 2021 (81)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Sharma, 2021 (82)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Shen, 2022 (83)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Szpechcinski, 2021 (84)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Tuononen, 2013 (85)	😊	😞	?	😞	😊	😊	😊
Veldore, 2018 (86)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
Xu, 2016 (87)	😊	😞	😊	😞	😊	😊	😊

Fonte: Elaboração própria. Legenda: 😊: baixo risco de viés; ?: Risco incerto de viés; 😞: alto risco de viés.

Para a comparação rt-PCR *versus* sequenciamento de Sanger, de modo geral, todos os estudos apresentaram pelo menos um domínio com alto risco de viés, conforme apresentado no quadro a seguir. As mesmas justificativas, apresentadas anteriormente para a comparação rt-PCR *versus* NGS se aplicam para a comparação rt-PCR *versus* Sanger.

#### Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos – QUADAS-2 para a comparação rt-PCR *versus* Sanger.

Estudo	Risco de viés				Aplicabilidade		
	Seleção de paciente	Teste-índice	Padrão de referência	Fluxo e Temporalidade	Seleção de paciente	Teste-índice	Padrão de referência
Liang, 2018 (74)	?	😞	?	?	😊	😊	😊
Li, 2015 (75)	😊	😞	?	?	😊	😊	😊
O'Donnell, 2013 (78)	?	😞	?	😞	😊	😊	😊

Fonte: Elaboração própria. Legenda: 😊: baixo risco de viés; ?: Risco incerto de viés; 😞: alto risco de viés.

## APÊNDICE 10 – Custos utilizados no modelo econômico

Recursos	Valor utilizado (em R\$)	Fonte
rt-PCR para identificação de mutação do EGFR Idylla™ EGFR Mutation Test (1 amostra de tecido) Cobas (1 amostra de tecido)	1.250,00 1,054,48	Biocarts Roche
Quimioterapia – MENSAL Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado - 1ª linha (03.04.02.021-4)	1.100,00	SIGTAP/ Datusus
Eventos adversos grau ≥ 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3)	45,93	SIGTAP/ Datusus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento – MENSAL Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2) Dosagem de Transaminase glutâmico-oxalacética (02.02.01.064-3) Dosagem de Transaminase glutâmico-piruvica (02.02.01.065-1) Dosagem de bilirrubina total e fracos (02.02.01.020-1) Dosagem de desidrogenase lática (02.02.01.036-8) Dosagem de gama-glutamyl-transferase (02.02.01.046-5_ Dosagem de 5-nucleotidase (02.02.01.009-0) Hemograma completo (02.02.02.038-0) Dosagem de cálcio (02.02.01.021-0) Dosagem de sódio (02.02.01.063-5) Dosagem de fósforo (02.02.01.043-0) Dosagem de amilase (02.02.01.018-0) Determinação de tempo e atividade da protrombina (02.02.02.014-2) TC de tórax, a cada seis meses (02.06.02.003-1)	10,00 2,01 2,01 2,01 3,68 3,51 3,51 4,11 1,85 1,85 1,85 2,25 2,73 22,74	SIGTAP/ Datusus
Acompanhamento adicional do paciente durante a progressão – MENSAL TC de crânio, cada seis meses (02.06.01.007-9) Radioterapia de traqueia, brônquio, pulmão, pleura e mediastino (03.04.01.038-3) Pesquisa de antígeno carcinoembrionário, trimestral (02.02.03.096-2) Tratamento clínico de paciente oncológico, hospitalização (03.04.10.002-1)	16,24 1.781,50 3,34 367,44	SIGTAP/ Datusus
Erlotinibe – MENSAL Dosagem: 150mg/dia (comprimido)	127,94x30=3838,20	BPS/ SIASG
Gefitinibe – MENSAL Dosagem: 250mg/dia (comprimido)	74,54x30=2236,20	BPS/ SIASG

Fonte: elaboração própria. Legenda: rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico.

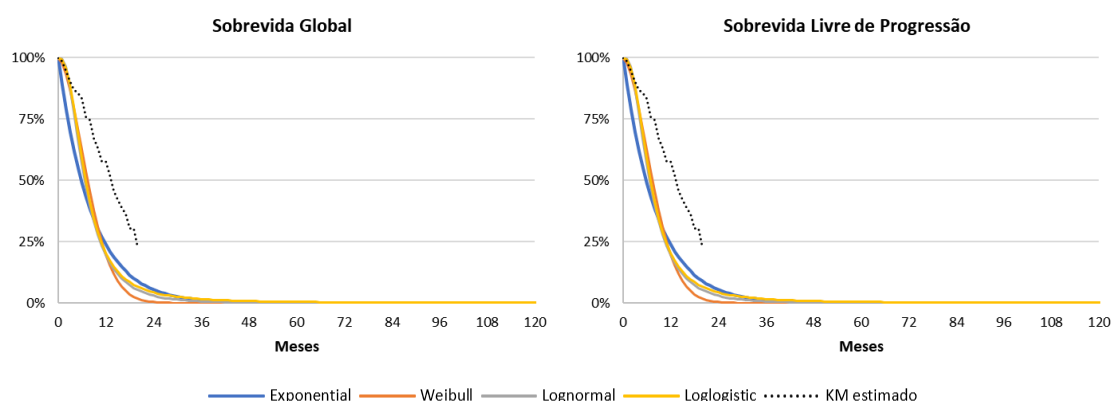
## APÊNDICE 11 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida por tipo de distribuição de probabilidade

Distribuição	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
<b>SG – Quimioterapia independente do resultado do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,6667	2,7564	2,3494	2,4076
Escala	1,0000	0,7126	0,8730	0,5092
AIC	-77288,95	-75659,35	-76553,97	-76955,61
BIC	-77281,67	-75652,07	-76546,69	-76948,34
Lambda	0,0695	0,0209	0,0678	0,0088
Gamma	1,0000	1,4033	1,1455	1,9640
<b>SLP – Quimioterapia independente do resultado do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	1,5477	1,6582	1,3568	1,3661
Escala	1,0000	0,5782	0,6178	0,3654
AIC	-15601,37	-14391,56	-14126,90	-14293,00
BIC	-15595,32	-14385,51	-14120,85	-14286,95
Lambda	0,2127	0,0568	0,1112	0,0238
Gamma	1,0000	1,7294	1,6185	2,7368
<b>SG – Quimioterapia para resultado negativo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,5266	2,6134	2,2021	2,2446
Escala	1,0000	0,7341	0,8667	0,5099
AIC	-8864,53	-8696,55	-8742,39	-8803,91
BIC	-8859,38	-8691,40	-8737,24	-8798,75
Lambda	0,0799	0,0284	0,0788	0,0122
Gamma	1,0000	1,3622	1,1539	1,9613
<b>SLP – Quimioterapia para resultado negativo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	1,4638	1,5771	1,2947	1,3058
Escala	1,0000	0,5276	0,5844	0,3483
AIC	-1990,544	-1790,247	-1770,803	-1795,802
BIC	-1986,516	-1786,218	-1766,775	-1791,773
Lambda	0,2314	0,0503	0,1091	0,0236
Gamma	1,0000	1,8954	1,7110	2,8707
<b>SG – Erlotinibe para resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,8745	2,9635	2,5847	2,6462
Escala	1,0000	0,6624	0,8340	0,4824
AIC	-11763,19	-11411,93	-11592,10	-11633,53
BIC	-11757,77	-11406,51	-11586,68	-11628,11
Lambda	0,0564	0,0114	0,0451	0,0041
Gamma	1,0000	1,5096	1,1990	2,0728
<b>SLP – Erlotinibe para resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,1180	2,2155	1,9043	1,9394
Escala	1,0000	0,5612	0,6768	0,4001
AIC	-4028,88	-3752,02	-3783,33	-3816,14
BIC	-4024,30	-3747,43	-3778,74	-3811,56
Lambda	0,1203	0,0193	0,0600	0,0078
Gamma	1,0000	1,7820	1,4775	2,4995
<b>SG – Gefitinibe para resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,9812	3,0810	2,7072	2,7845
Escala	1,0000	0,6298	0,8262	0,4738
AIC	-20074,17	-19368,95	-19846,29	-19894,69
BIC	-20068,26	-19363,04	-19840,38	-19888,78
Lambda	0,0507	0,0075	0,0378	0,0028
Gamma	1,0000	1,5879	1,2103	2,1106
<b>SLP – Gefitinibe para resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR</b>				
Intercepto	2,3020	2,3815	2,0392	2,0734
Escala	1,0000	0,6200	0,7463	0,4416
AIC	-6076,91	-5789,04	-5821,45	-5870,64
BIC	-6071,93	-5784,06	-5816,47	-5865,65

Lambda	0,1001	0,0215	0,0651	0,0091
--------	--------	--------	--------	--------

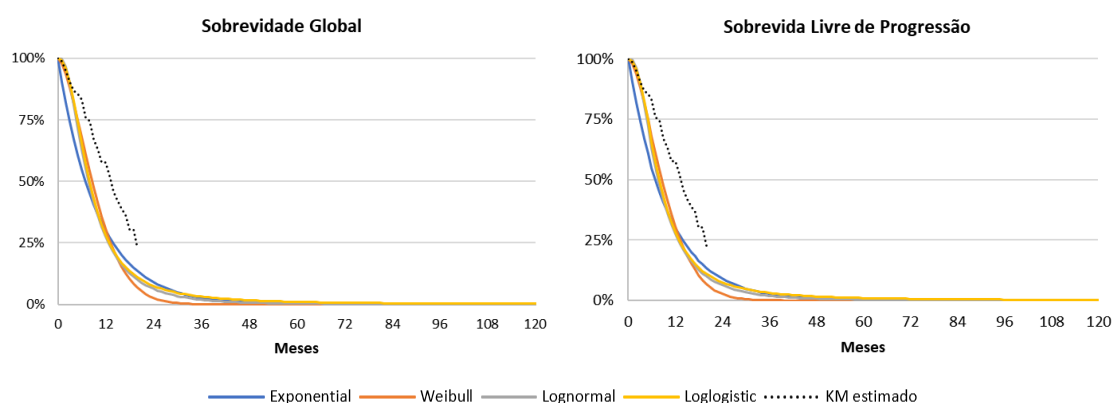
**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** SG= Sobrevida Global; SLP= Sobrevida Livre de Progressão; rt-PCR= teste diagnóstico molecular por reação em cadeia da **polimerase** em tempo real; EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico; AIC= Critério de informação de Akaike; BIC= Critério Bayesiano de Schwarz.

## APÊNDICE 12 – Curvas de extrapolação de sobrevidas



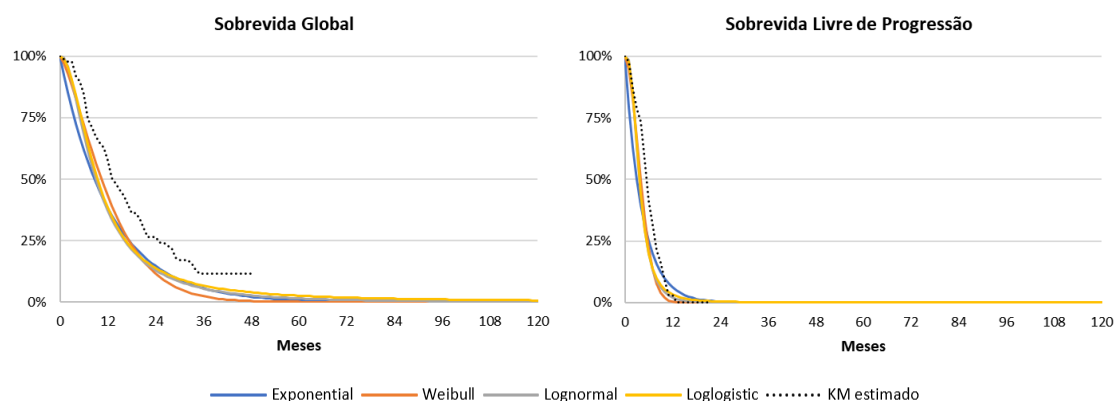
Curvas de extrapolação para sobrevidas global e livre de progressão para pacientes com CPCNP com resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR e tratados com erlotinibe.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** KM=curva de Kaplan-Meier. CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico.



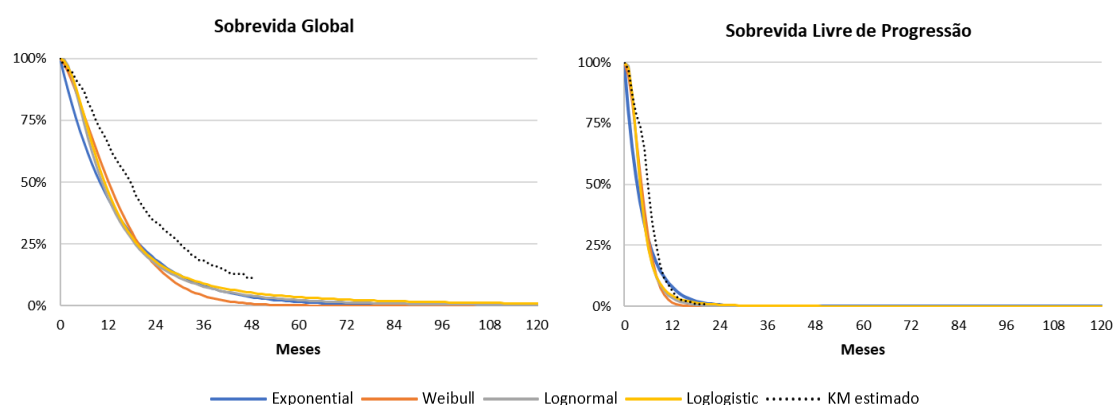
Curvas de extrapolação para sobrevidas global e livre de progressão para pacientes com CPCNP com resultado positivo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR e tratados com gefitinibe.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** KM=curva de Kaplan-Meier. CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico



Curvas de extrapolação para sobrevidas global e livre de progressão para pacientes com CPCNP com resultado negativo do rt-PCR para identificação de mutação do EGFR e tratados com quimioterapia padrão.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** KM=curva de Kaplan-Meier. CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico



Curvas de extrapolação para sobrevidas livre de progressão e global para pacientes com CPCNP tratados com quimioterapia padrão, independente do resultado da rt-PCR para identificação de mutação do EGFR.

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** KM=curva de Kaplan-Meier. CPCNP= Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas. EGFR= receptor do fator de crescimento epidérmico

## APÊNDICE 13 – Análises de sensibilidade da avaliação econômica

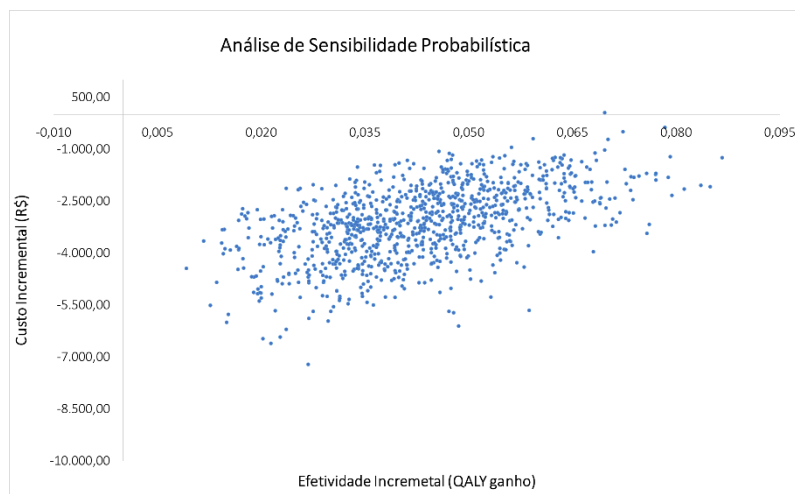


Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

**Fonte:** elaboração própria.

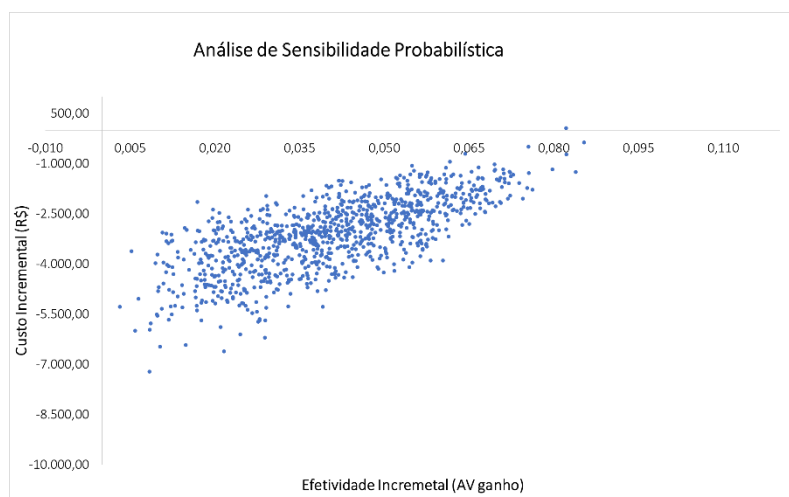
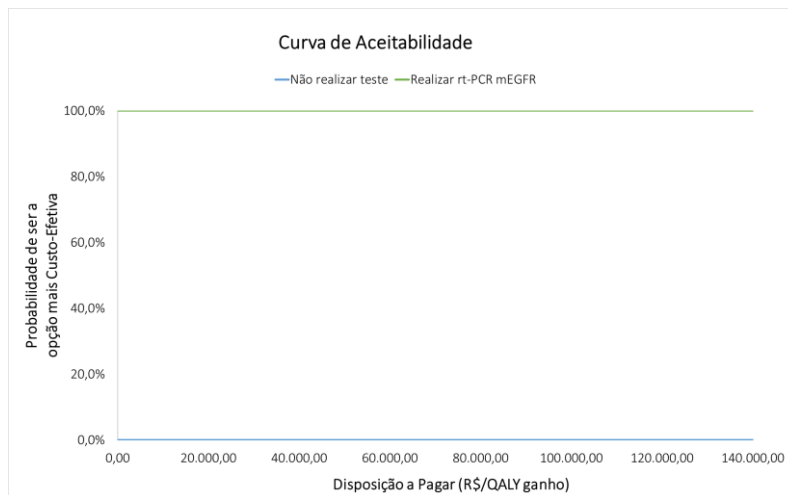


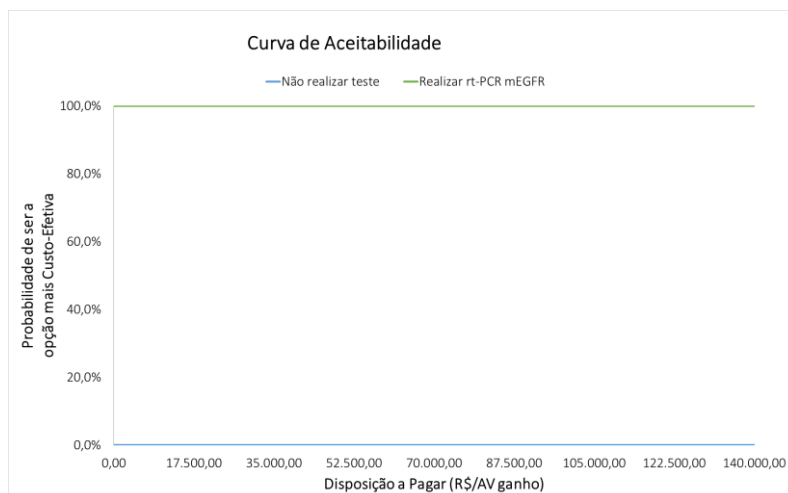
Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida - AV).

**Fonte:** elaboração própria.



Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustados pela qualidade – QALY).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR mEGFR= reação de cadeia da polimerase em tempo real para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.



Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ganhos– AV).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR mEGFR= reação de cadeia da polimerase em tempo real para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.



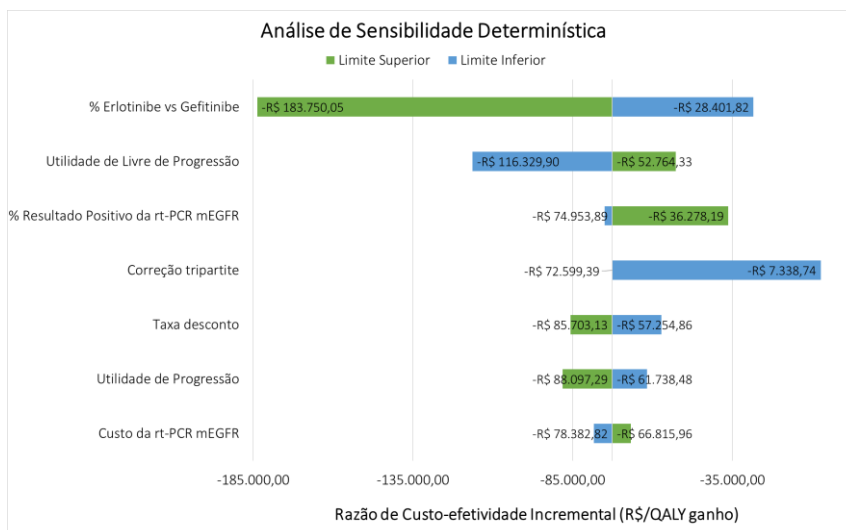


Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR mEGFR= reação de cadeia da polimerase em tempo real para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

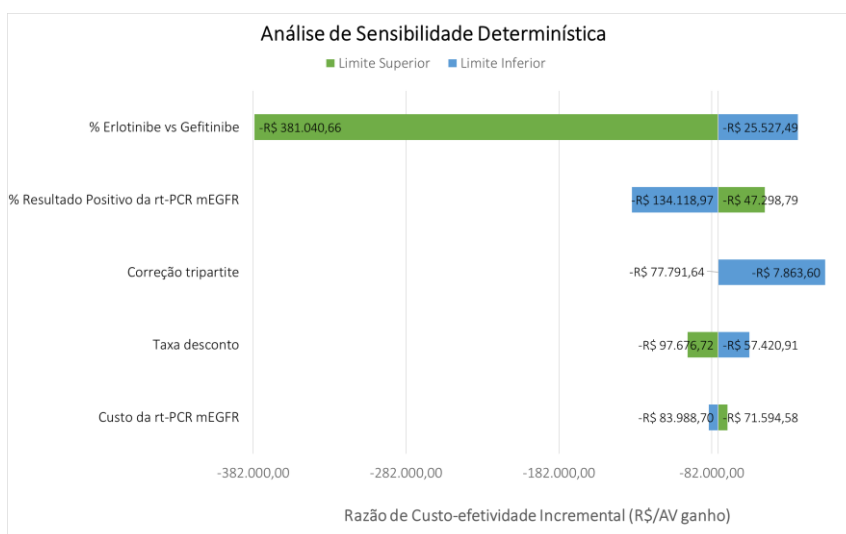


Diagrama de tornado (desfecho: Anos de vida ganho).

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** rt-PCR mEGFR= reação de cadeia da polimerase em tempo real para identificação de mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**