

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

**Dr. Renan Orsati Clara**

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

São Paulo

2019

---

Dr. Renan Orsati Clara

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

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

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÓES .....	4
SUMÁRIO EXECUTIVO .....	8
1. ANÁLISE ECONÔMICA.....	9
1.1. Objetivo .....	9
5.2 População-alvo.....	9
5.3 Horizonte da análise.....	9
5.4 Perspectiva .....	9
5.5 Comparadores.....	9
5.6 Taxa de desconto .....	9
5.7 Desfechos considerados .....	10
5.8 Modelo econômico .....	10
5.9 Dados de acurácia.....	12
5.10 Tratamento oncológico na primeira linha (1L).....	13
5.11 Modelo de Markov .....	13
5.12 Dados de eficácia .....	14
5.13 Curva de sobrevida .....	14
5.14 Dados epidemiológicos .....	15
5.15 Incidência de eventos adversos .....	15
5.16 Dados de custo.....	17
5.16.1 Procedimento de diagnóstico .....	17
5.16.2 Tratamento medicamentoso.....	18
5.16.3 Custo de progressão. ....	19
5.16.4 Custo do tratamento de eventos adversos.....	19
5.17 Resultados.....	20
5.18 Análise de sensibilidade .....	23
5.18.1 Análise de sensibilidade univariada .....	23
5.18.2 Análise de sensibilidade probabilística.....	24
5.18.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	25
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	27
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

**ALK** Anaplastic Lymphoma Kinase

**ANS** Agência Nacional de Saúde Suplementar

**ASU** Análise de Sensibilidade Univariada

**AUC** Área abaixo da curva

**CBHPM** Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

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

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

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

**CNVs** Copy-number Variation

**CPPC** Câncer de Pulmão de Pequenas Células

**CRD** Centre for Reviews and Dissemination

**ctDNA** DNA circulante tumoral

**DNA** Deoxyribonucleic acid

**DP** Desvio-padrão

**EAs** Evento adversos

**EGFR** Epidermal Growth Factor Receptor

**FISH** Teste de Fluorescência in-situ

**FN** Falso Negativo

**FP** Falso Positivo

**HR** Hazard ratio

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

**IC** Intervalo de confiança

**IHC** Imunohistoquímica

**INCA** Instituto Nacional do Câncer

**KRAS** Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**MSI** Instabilidade de Microssatélites

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network

**NGS** Next-generation Sequencing

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**PCR** Polymerase Chain Reaction

**PET** Positron Emission Tomography

**QV** Qualidade de Vida

**RCEI** Razão de custo-efetividade incremental

**ROC** Receiver-operating characteristics

**SG** Sobrevida Global

**SLP** Sobrevida Livre de Progressão

**SSS** Sistema de saúde suplementar

**SNVs** Single Nucleotide Variants

**VAF** Frações de Alelos Variantes

**VN** Verdadeiro Negativo

**VP** Verdadeiro Positivo

**VPP** Valor preditivo positivo

**VPN** Valor preditivo negativo

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Duração do uso das terapias de 1L. ....	11
Tabela 2. Sensibilidade e especificidade das tecnologias de diagnóstico avaliadas. ....	12
Tabela 3. Terapias de primeira linha (1L) usadas no modelo. ....	13
Tabela 4. Estudos usados para a curva de SLP e SG. ....	14
Tabela 5. Prevalência dos biomarcadores na população brasileira ....	15
Tabela 6. Eventos adversos.....	15
Tabela 7. Código CBHPM do procedimento de NGS. ....	17
Tabela 8. Custo unitário dos procedimentos de diagnóstico usado no modelo ....	18
Tabela 9. Custo dos medicamentos.....	18
Tabela 10. Posologia das terapias de 1L.....	18
Tabela 11. Custo dos procedimentos. ....	19
Tabela 12. Custo unitário dos eventos adversos. ....	19
Tabela 13. Relação das terapias alvo aprovadas e o Rol de cobertura para CPNPC. ....	21
Tabela 14. Resultados de custo-efetividade: painel NGS ctDNA vs. EGFR ctDNA (terapias EGFR e ALK no rol). ....	22
Tabela 15. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada.....	23
Tabela 16. Distribuição de probabilidade para cada parâmetro avaliado na análise de sensibilidade probabilística. ....	25
Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade probabilística ....	25

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação dos cenários com teste de diagnóstico molecular por ctDNA.....	11
Figura 2. Modelo de decisão dos possíveis resultados dos testes de EGFR ctDNA e painel de NGS.....	12
Figura 3. Modelo de Markov com os seus estados de transição.....	13
Figura 4. Curvas de Kaplan Meier do estudo PROFILE 1014 e curva paramétrica com distribuição Weibull para SLP e SG. ....	14
Figura 5. Diagrama de tornado. ....	24
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: SLP. ....	26

## SUMÁRIO EXECUTIVO

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

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



# **1. ANÁLISE ECONÔMICA**

## **1.1. Objetivo**

Avaliar o impacto clínico e econômico do painel de NGS do ctDNA na escolha do tratamento oncológico de 1L dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático e não-escamoso que não tenham material tecidual suficiente para detecção das mutações oncogênicas.

## **5.2 População-alvo**

Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas metastático e não escamoso quando o material tecidual é insuficiente para avaliação das mutações oncogênicas.

## **5.3 Horizonte da análise**

O horizonte de tempo considerado na análise foi de 1 ano.

## **5.4 Perspectiva**

A perspectiva adotada foi a Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

## **5.5 Comparadores**

O comparador incluído na análise foi selecionado com o intuito de refletir a realidade do SSS. O diagnóstico disponível para avaliar as mutações nos pacientes com CPNPC metastático com material tecidual insuficiente para avaliação do perfil molecular é o teste de EGFR ctDNA, único teste de biópsia líquida disponível para as terapias alvo que tem cobertura obrigatória no SSS para CPNPC.

## **5.6 Taxa de desconto**

Como o horizonte de tempo foi de um ano, a taxa de desconto a custos e desfechos não se aplica (5).

## **5.7 Desfechos considerados**

Os desfechos de saúde considerados foram:

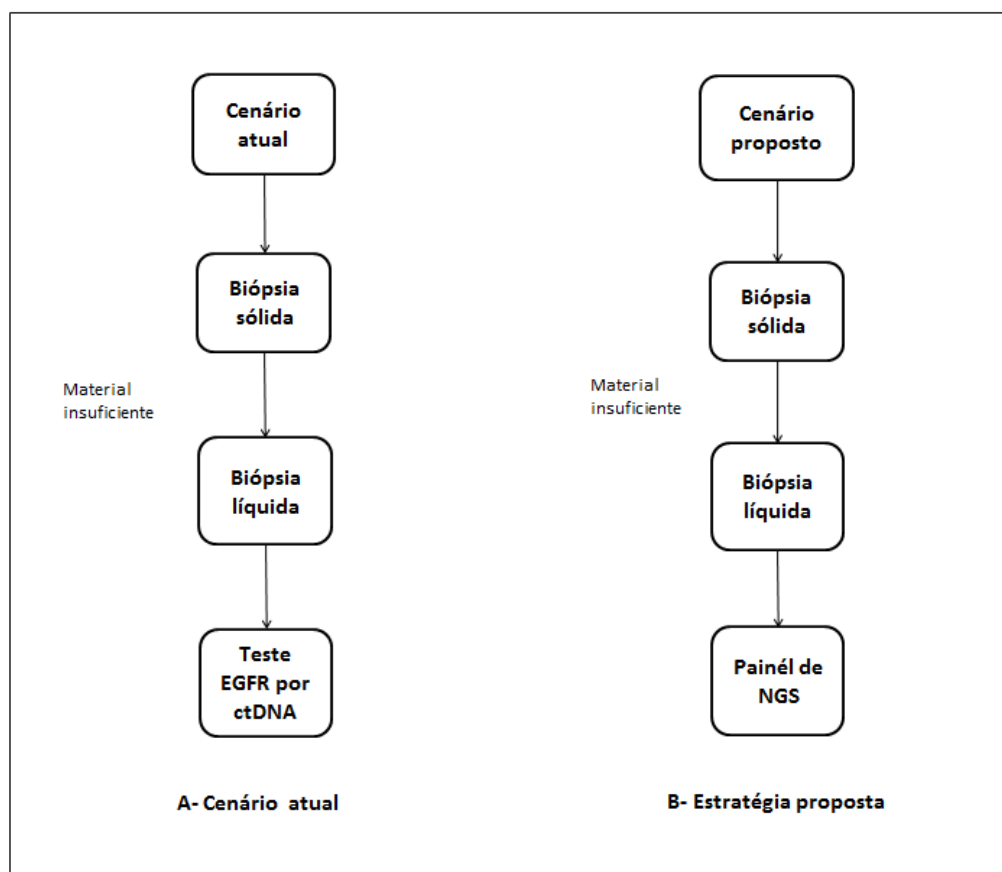
- Meses de sobrevida livre de progressão (SLP)
- Meses de sobrevida global (SG)

Os desfechos econômicos contemplados foram os custos diretos médicos (procedimento de diagnóstico do perfil molecular, aquisição dos medicamentos, eventos adversos (EAs), custo de progressão) na análise. Os custos indiretos não foram contemplados.

## **5.8 Modelo econômico**

A análise de custo-efetividade foi o tipo de análise econômica selecionada, já que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos clínicos de saúde.

A análise avaliou a relação de custo efetividade do painel de NGS em pacientes com CPNPC metastático e não escamoso quando o material tecidual é insuficiente para avaliação das mutações oncogênicas comparado ao teste de EGFR de ctDNA , na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (Figura 1). O teste de EGFR de ctDNA é o único teste disponível para biópsia líquida que apresenta terapia alvo com cobertura obrigatória no SSS. Como as terapias alvos de ROS1 e BRAF não estão na lista dos medicamentos antineoplásicos orais de cobertura obrigatória, a análise foi realizada considerando somente as terapias alvos de EGFR e ALK.



**Figura 1. Comparação dos cenários com teste de diagnóstico molecular por ctDNA**

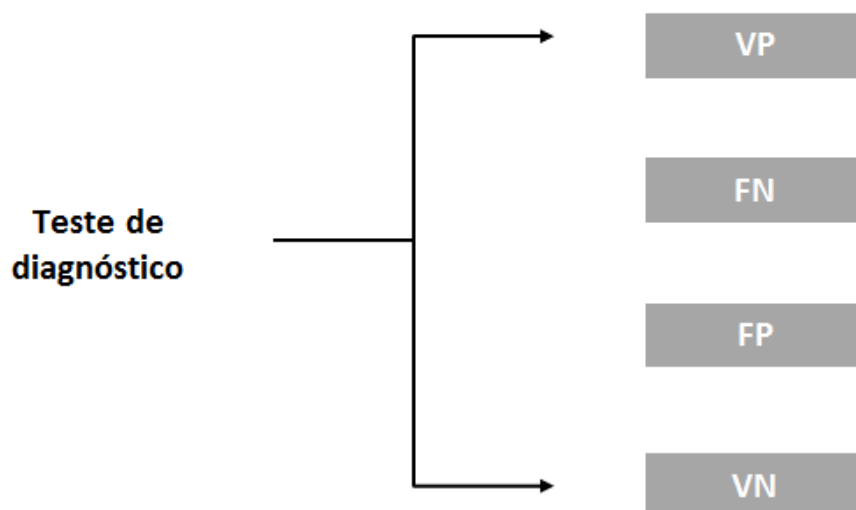
A análise foi baseada em um modelo de decisão e de Markov. O horizonte de tempo considerado foi de 1 ano, devido a mediana de duração do tratamento não ser superior a 12 meses nos estudos clínicos (Tabela 1).

**Tabela 1. Duração do uso das terapias de 1L.**

Terapias 1L	Duração de uso (meses)	Estudos clínicos
Gefitinibe	5,6 <sup>a</sup>	(6)
Crizotinibe (ALK)	10,9 <sup>a</sup>	(7)
Pembro + QT	7,4 <sup>b</sup>	(8)

<sup>a</sup> Mediana da duração de uso; <sup>b</sup> Média da duração de uso; TKI = inibidores da tirosina quinase; QT=quimioterapia

A Figura 2 representa graficamente os possíveis resultados dos testes de diagnóstico em relação a cada mutação avaliada.



VP = Verdadeiro positivo; FN = Falso negativo; FP = Falso positivo; VN = Verdadeiro negativo.

**Figura 2. Modelo de decisão dos possíveis resultados dos testes de EGFR ctDNA e painel de NGS.**

## 5.9 Dados de acurácia

Os valores de sensibilidade e especificidade dos testes comparados no modelo estão representados na Tabela 2. Os valores foram usados para cálculo do VP, FN, FP e VN da árvore de decisão.

**Tabela 2. Sensibilidade e especificidade das tecnologias de diagnóstico avaliadas.**

Tecnologia	Mutações	Sensibilidade	Especificidade	Referência
Teste de EGFR por ctDNA	EGFR	62%	95,9%	(9)
Painel de NGS ctDNA	EGFR	79%	100%	(10)
Painel de NGS ctDNA	ALK	75%	100%	(10)

### 5.10 Tratamento oncológico na primeira linha (1L)

O tratamento usado foi baseado nas recomendações do NCCN (2) e no resultado do teste diagnóstico (Tabela 3).

**Tabela 3. Terapias de primeira linha (1L) usadas no modelo.**

Resultado	EGFR	ALK
VP	Gefitinibe	Crizotinibe
FN	Pembro + QT	Pembro + QT
FP	Gefitinibe	Crizotinibe
VN	Pembro + QT	Pembro + QT

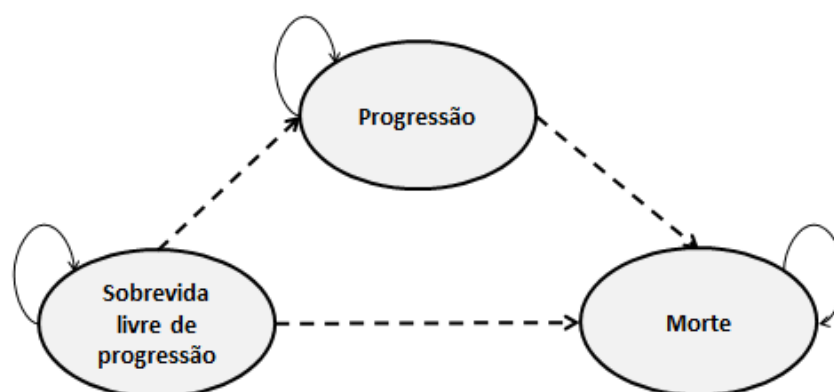
Pembro = Pembrolizumabe; QT = Quimioterapia (pemetrexato +carboplatina).

A quimioterapia combinada ao pembrolizumabe foi o pemetrexato e carboplatina. A cisplatina não foi considerada devido a sua bula não ter indicação de uso para CPNPC (11).

Para o tratamento alvo de EGFR foi considerado no modelo a terapia com gefitinibe devido ao seu estudo IPASS ter apresentado os resultados de SLP e SG tanto em pacientes selvagens quanto em paciente com a mutação.

### 5.11 Modelo de Markov

O modelo de Markov foi particionado em três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), progressão e morte (Figura 3). Assumiram-se ciclos mensais de transição entre os estados de saúde.



**Figura 3. Modelo de Markov com os seus estados de transição.**

## 5.12 Dados de eficácia

Como ocorre no desenvolvimento de modelos de custo-efetividade, os dados de entrada do modelo - chamados de parâmetros - foram coletados, quando possível, dos seus estudos pivotais. Neste caso, os dados de eficácia foram extraídos dos estudos representados na Tabela 4.

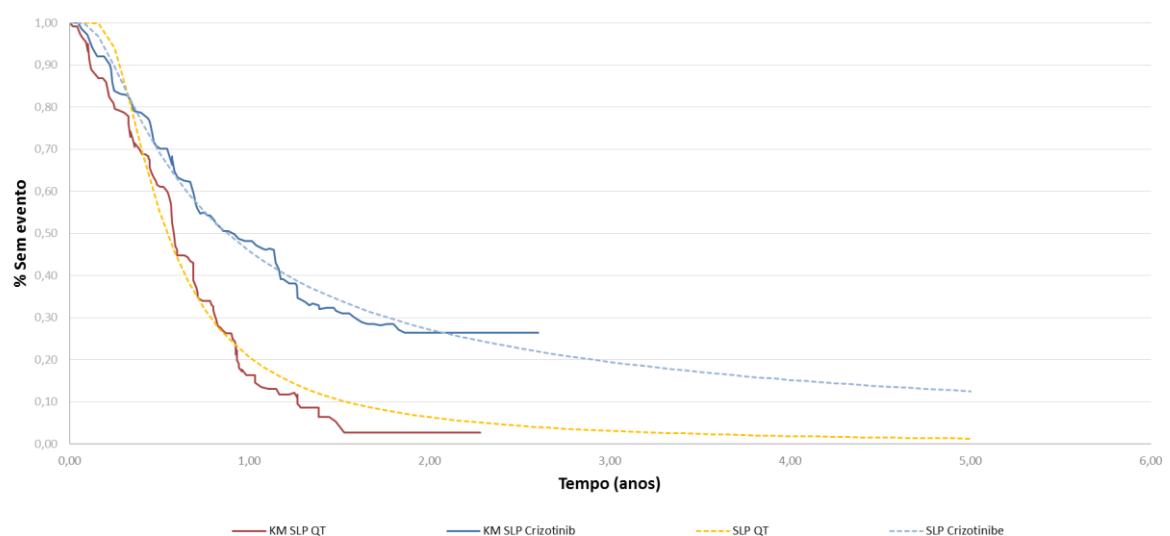
**Tabela 4. Estudos usados para a curva de SLP e SG.**

Terapias 1L	Estudos clínicos
Gefitinibe	(6) (12)
Crizotinibe (ALK)	(7) (13)
Pembro + QT	(8)

<sup>a</sup>Curva de SLP; <sup>b</sup>Curva de SG; QT= quimioterapia

## 5.13 Curva de sobrevida

As curvas de Kaplan Meier de SLP e SG não paramétricas foram parametrizadas com distribuição Weibull. Exemplo: projeção das curvas de SG e SLP do estudo PROFILE 1014 (Figura 4).



**Figura 4. Curvas de Kaplan Meier do estudo PROFILE 1014 e curva paramétrica com distribuição Weibull para SLP e SG.**

Evidências têm demonstrado que pacientes com CPNPC e presença de mutação EGFR ou ALK apresentam benefício clínico limitado em relação aos pacientes que não apresentam essas mutações (14). O estudo Keynote-010 demonstrou que os pacientes com mutação EGFR tratados com pembrolizumabe não apresentam diferença estatisticamente significativa para os desfechos de sobrevida global (HR: 0,88; IC 95% 0,45 – 1,70) e sobrevida livre de progressão (HR: 1,79; IC 95% 0,94 – 3,42) em relação aos pacientes tratados com quimioterapia (15). Dessa forma, o modelo assumiu a premissa de que os pacientes tratados com pembrolizumabe + quimioterapia com mutação EGFR ou ALK não tivessem diferença de benefício clínico em relação ao braço da quimioterapia dos seus respectivos estudos IPASS (6) e Profile 1014 (7) (13).

## 5.14 Dados epidemiológicos

A prevalência das mutações de EGFR e ALK foram retiradas de estudos brasileiros (Tabela 5).

**Tabela 5. Prevalência dos biomarcadores na população brasileira**

Biomarcadores	Prevalência (%)	Referência
EGFR	25,5%	(17)
ALK	4,0%	(16)

## 5.15 Incidência de eventos adversos

Foi considerada a incidência dos eventos adversos (EAs) no modelo relacionados às terapias medicamentosas usadas. As frequências de ocorrência foram obtidas dos seus estudos clínicos (6) (7) (8). Somente os EAs de grau 3 ou maior foram incluídos ao custo de tratamento (Tabela 6).

**Tabela 6. Eventos adversos**

	Pembrolizumabe	Gefitinibe	Crizotinibe
Aminotransferases elevadas	0	0	24
Anemia	66	13	0
Artralgia	0	1	0
Astenia	25	2	0
Colite	0	0	0

Constipação	4	0	3
Diarréia	21	23	4
Dificuldades visuais	0	0	1
Dispneia	15	0	5
Dor abdominal (cólica)	0	0	0
Dor de cabeça	0	0	2
Dor nas extremidades	0	0	0
Edema periférico	1	0	1
Embolia pulmonar	0	0	0
Estomatite	0	1	1
Fadiga	23	0	5
Febre	1	1	0
Hipertensão	0	0	0
Hipotensão	0	0	0
Leucopenia	0	9	3
Linfocitopenia	0	0	0
Mialgia	0	3	0
Náusea	14	2	2
Neuropatia	0	0	2
Neutropenia	64	22	19
Parada cardíaca	0	0	0
Parada respiratória	0	0	0
Perda de apetite	6	9	4
Rash cutâneo	7	19	0
Reação a infusão	0	0	0
Tontura	0	0	0
Trombocitopenia	32	0	0
Vômito	15	1	3
Hiponatremia	0	0	0
Hiperglicemia	0	0	0
Hipofosfatemia	0	0	0
Aumento da creatinina sérica	0	0	0
Hemorragia gástrica	0	0	0
Toxicidade gastrointestinal	0	0	0



Trombose da artéria renal	0	0	0
Trombose esplênica	0	0	0
Pancitopenia	0	0	0
Múltiplas lesões	0	0	0

## 5.16 Dados de custo

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao procedimento de diagnóstico, tratamento medicamentoso, manejo dos eventos adversos (EAs) e custo do evento da progressão.

### 5.16.1 Procedimento de diagnóstico

O custo unitário do procedimento de diagnóstico usado incluiu somente o custo do painel de NGS de ctDNA. Nessa análise não foi considerado o custo com o procedimento de detecção da mutação de EGFR por ctDNA devido ao programa das indústrias farmacêuticas arcarem com o custo do teste para os pacientes com CPNPC. O código CBHPM do painel de NGS ainda não foi valorizado.(18) (Tabela 7). Dessa forma, foi realizado uma pesquisa de mercado levantando o custo dos painéis de NGS nos principais laboratórios. Para o cálculo do preço médio foi considerado somente as tecnologias que são realizadas em território nacional. Como não foi possível obter as informações do tamanho em par de bases de todas as tecnologias, a média foi calculada considerando todos os painéis de NGS levantados na pesquisa. O valor médio foi de R\$ 3.598,94 (Tabela 8).

**Tabela 7. Código CBHPM do procedimento de NGS.**

<b>Código CBHPM</b>	<b>Procedimento</b>
4.05.03.87-9	Captura/Amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por qualquer técnica de sequenciamento (Sanger ou qualquer forma de sequenciamento de nova geração – NGS) (valoração a ser definida)

**Tabela 8. Custo unitário dos procedimentos de diagnóstico usado no modelo**

Procedimento	Custo unitário
Teste EGFR ctDNA	R\$ 0,00
Painél de NGS ctDNA	R\$ 3.598,94

**5.16.2 Tratamento medicamentoso**

Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de dezembro de 2018 (Ministério da Saúde – Brasil, 2018), preço fábrica (PF) (19) (Tabela 9).

**Tabela 9. Custo dos medicamentos.**

Medicamentos	Apresentação	Preço (PF 18%)
Carboplatina	10 MG/ML SOL INJ IV CT FA VD AMB X 45 ML	R\$ 1.169,24
Crizotinibe	250 MG CAP DUR CT BL AL PLAS TRANS X 60	R\$ 29.720,41
Gefitinibe	250 MG COM REV CT ENV X BL AL/PLAS TRANSP X 30	R\$ 4.198,00
Pemetrexede	500 MG PO LIOF INJ IV CT 1 FA VD INC X 30 ML	R\$ 4.663,94
Pembrolizumabe	100 MG/ 4 ML SOL INJ CT FA VD INC X 4 ML	R\$ 14.507,04

As posologias dos medicamentos foram baseadas nas suas respectivas bulas. A posologia da bula da carboplatina foi ajustada com base no estudo KEYNOTE-189 (8) no qual faz o uso da terapia combinada ao pembrolizumabe a cada 3 semanas ao invés de 4 semanas conforme recomendado pela bula (20). A duração do tratamento das terapias foi até a progressão da doença.

**Tabela 10. Posologia das terapias de 1L**

Medicamentos	Posologia	Referência
Carboplatina	300 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas	(8) (21)
Crizotinibe	250 mg VO 2x/dias.	(22)
Gefitinibe	250 mg por dia	(23)
Pemetrexede	500 mg/m <sup>2</sup> a cada 3 semanas	(8) (20)
Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas	(24)

### 5.16.3 Custo de progressão.

O custo do evento de progressão foi calculado como a somatória dos procedimentos da Tabela 11.

**Tabela 11. Custo dos procedimentos.**

<b>Código</b>	<b>Descrição</b>	<b>Valor</b>	<b>Referência (25)</b>
4.07.08.12-8	PET dedicado oncológico	R\$ 3.272,49	CBHPM
4.10.01.22-2	TC para PET dedicado oncológico	R\$ 1.419,67	CBHPM
1.01.02.02-7	Visita ou consulta médica	R\$ 262,10	CBHPM

### 5.16.4 Custo do tratamento de eventos adversos

Como descrito anteriormente, o modelo considerou os custos dos EAs. O detalhamento dos custos estão descritos na Tabela 12.

**Tabela 12. Custo unitário dos eventos adversos.**

<b>Evento</b>	<b>Custo por evento</b>
Anemia	R\$ 1.229,97
Artralgia	R\$ 286,55
Astenia	R\$ 274,95
Aumento de aminotransferases	R\$ 463,18
Aumento de creatinina sérica	R\$ 5.131,65
Constipação	R\$ 488,66
Diarréia	R\$ 1.540,79
Dificuldades visuais	R\$ 224,62
Dispnéia	R\$ 1.612,46
Dor	R\$ 318,52
Edema periférico	R\$ 275,93
Estomatite	R\$ 1.524,95
Fadiga	R\$ 274,95
Febre	R\$ 1.528,76
Hemorragia gástrica	R\$ 2.324,95
Hepatite	R\$ 1.524,95
Hiperglicemia	R\$ 1.549,84

Hipofosfatemia	R\$ 698,63
Hiponatremia	R\$ 698,63
Hipotireoidismo	R\$ 1.524,95
Infecção do trato respiratório	R\$ 1.537,71
Insuficiência respiratória	R\$ 2.368,71
Leucopenia	R\$ 4.784,99
Múltiplas lesões	R\$ 2.324,95
Náusea	R\$ 1.546,01
Neuropatia periférica	R\$ 1.593,86
Neutropenia	R\$ 8.279,75
Pancitopenia	R\$ 1.813,07
Pancreatite	R\$ 1.524,95
Perda de apetite	R\$ 5.330,92
Pneumonia	R\$ 5.570,25
Rash Cutâneo	R\$ 277,74
Reação à infusão	R\$ 529,69
Toxicidade gastrointestinal	R\$ 2.324,95
Trombocitopenia	R\$ 1.078,37
Vômito	R\$ 1.550,25

## 5.17 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias propostas de diagnóstico foram medidos pela RCEI. Esta é definida pelas alternativas de tratamento específicas como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo, conforme a Equação 1.

### Equação 1. Definição da RCEI

$$RCEI = \frac{\Delta \text{Custo}}{\Delta \text{Efetividade}}$$

A análise apresenta os resultados do modelo para os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP). O horizonte temporal de 1 ano foi considerado adequado para

avaliar o impacto do teste de diagnóstico no direcionamento da 1L de tratamento, devido à mediana de uso das terapias alvos e imunoterapias consideradas no modelo como 1L não serem superior a 12 meses conforme mostrado na Tabela 1.

Atualmente, estão incorporadas as terapias alvos de EGFR e ALK no Rol (26) (Tabela 13). Análise de custo-efetividade foi realizado no cenário atual.

**Tabela 13. Relação das terapias alvo aprovadas e o Rol de cobertura para CPNPC.**

Biomarcadores	Terapias	Rol (26)
EGFR	Erlotinibe	Sim*
EGFR	Afatinibe	Sim*
EGFR	Gefitinibe	Sim*
EGFR	Osimertinibe	Não
ALK	Crizotinibe	Sim
ROS1	Crizotinine	Não
BRAF	Dabrafenibe + Trametinibe	Não

\*Pacientes com CPNPC não-escamoso; + pacientes com CPNPC com histologia de adenocarcinoma.

Os resultados de custo-efetividade do uso do painel de NGS ctDNA em comparação com o teste EGFR ctDNA, pode ser visto na Tabela 14. O uso do painel de NGS ctDNA demonstrou uma economia de -R\$ 2.315,08 e um aumento de SLP e SG de 0,269 e 0,0643 meses por paciente em um horizonte de tempo de 1 ano, respectivamente, comparado ao teste de EGFR ctDNA. O custo do painel de NGS ctDNA representa 1,04% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em 1 ano.

**Tabela 14. Resultados de custo-efetividade: painel NGS ctDNA vs. EGFR ctDNA (terapias EGFR e ALK no rol).**

	NGS ctDNA	EGFR ctDNA	Incremental
<b>Custos</b>			
<b>Procedimento de diagnóstico</b>	R\$ 3.598,94	R\$ 0	R\$ 3.598,94
<b>Tratamento 1L</b>	R\$ 340.060,33	R\$ 345.842,55	-R\$ 5.782,21
<b>Custo de progressão</b>	R\$ 2.394,97	R\$ 2.536,78	-R\$ 141,81
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 1.233,40	R\$ 1.223,40	R\$ 10,00
<b>Custo Total</b>	R\$ 347.287,65	R\$ 349.602,72	<b>-R\$ 2.315,08</b>
<b>Efetividade</b>			
<b>SLP (meses)</b>	7,843	7,575	0,269
<b>SG (meses)</b>	10,531	10,467	0,0643
<b>RCEI (R\$ / SLP)</b>			<b>-R\$ 8.615,10</b>
<b>RCEI (R\$ / SG)</b>			<b>-R\$ 36.015,03</b>

SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

O uso do painel de NGS de ctDNA apresentou ser uma **alternativa dominante** (mais efetivo e com menos custo) em relação ao teste de EGFR de ctDNA.

## 5.18 Análise de sensibilidade

Para as avaliações econômicas que suportam as tomadas de decisões é fundamental a quantificação das incertezas envolvidas nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. Uma análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada para o desfecho SLP.

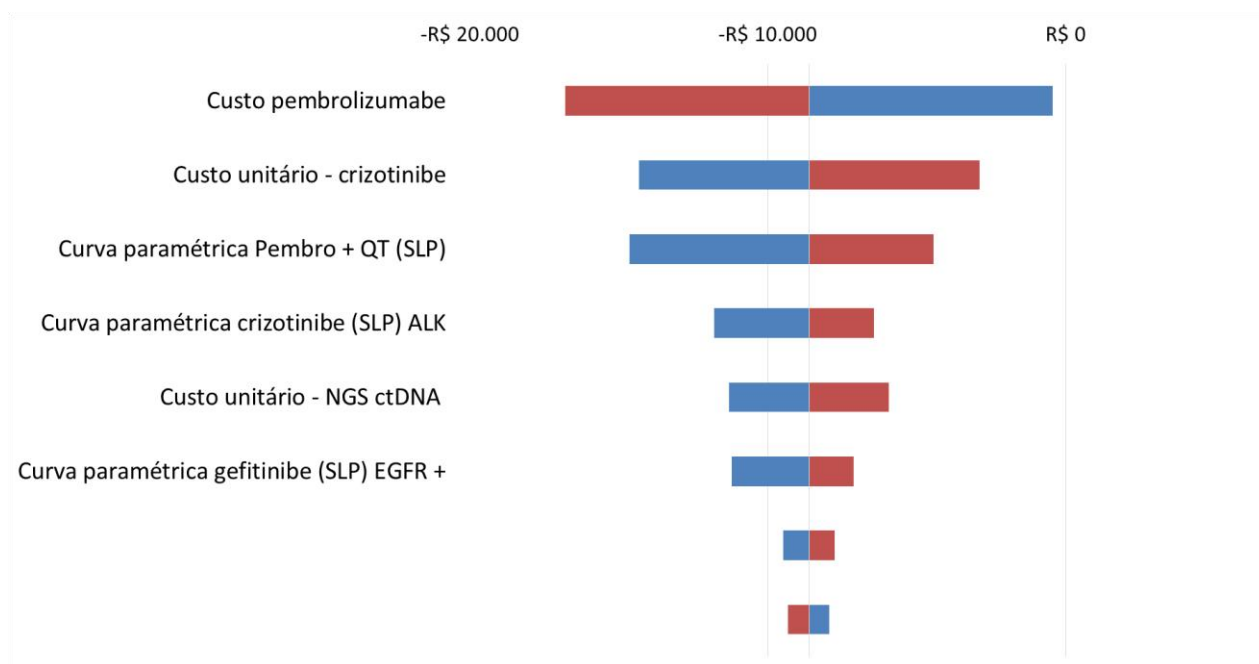
### 5.18.1 Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariada (ASU) consideram variações em um único parâmetro por vez. Os parâmetros foram variados  $\pm 20\%$ . Os resultados da análise de sensibilidade estão representados na Tabela 15.

**Tabela 15. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada**

Parâmetro	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Diferença (R\$)
Custo pembrolizumabe	-R\$ 434,80	-R\$ 16.795,40	R\$ 16.360,61
Custo unitário - crizotinibe	-R\$ 14.334,49	-R\$ 2.895,71	R\$ 11.438,79
Curva paramétrica Pembro + QT (SLP)	-R\$ 14.653,29	-R\$ 4.444,46	R\$ 10.208,83
Curva paramétrica crizotinibe (SLP) ALK	-R\$ 11.801,24	-R\$ 6.435,55	R\$ 5.365,69
Custo unitário - NGS ctDNA	-R\$ 11.293,65	-R\$ 5.936,55	R\$ 5.357,11
Curva paramétrica gefitinibe (SLP) EGFR +	-R\$ 11.202,90	-R\$ 7.127,20	R\$ 4.075,71
Custo unitário - gefitinibe	-R\$ 9.475,35	-R\$ 7.754,85	R\$ 1.720,51
Curva paramétrica gefitinibe (SLP) EGFR -	-R\$ 7.931,58	-R\$ 9.323,51	R\$ 1.391,92
Custo unitário do evento progressão	-R\$ 8.509,56	-R\$ 8.720,64	R\$ 211,09

SLP: sobrevida livre de progressão; QT: quimioterapia



**Figura 5. Diagrama de tornado.**

Os resultados da análise de sensibilidade univariada demonstraram que mesmo variando os parâmetros do modelo, o painel de NGS continua sendo uma opção econômica em comparação ao teste de EGFR de ctDNA..

#### 5.18.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera a variação de diversos parâmetros por vez. Os parâmetros foram variados conforme a Tabela 16. A análise considerou 1.000 simulações.



**Tabela 16. Distribuição de probabilidade para cada parâmetro avaliado na análise de sensibilidade probabilística.**

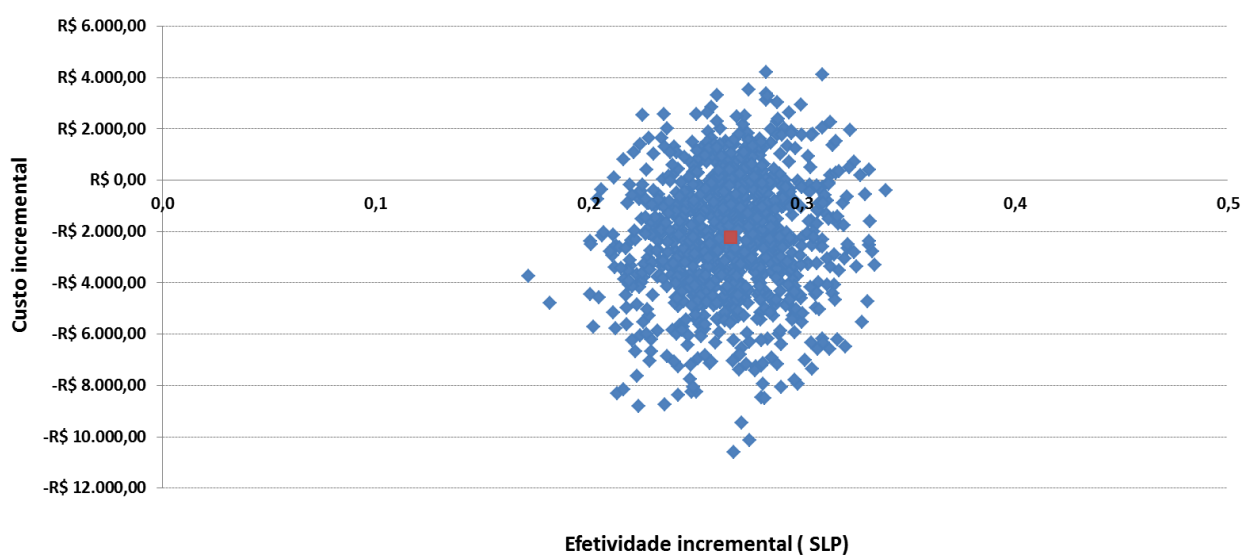
Parâmetro	Distribuição
<b>Custo unitário e uso de recursos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Custo unitário - pembrolizumabe</li> <li>• Custo unitário - crizotinibe</li> <li>• Custo unitário – gefitinibe</li> <li>• Custo unitário - painel de NGS ctDNA</li> </ul>	Gama
<b>Prevalência</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de EGFR</li> <li>• Prevalência de ALK</li> </ul>	Beta
<b>Função paramétrica</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curva paramétrica gefitinibe (SLP) EGFR –</li> <li>• Curva paramétrica gefitinibe (SLP) EGFR +</li> <li>• Curva paramétrica crizotinibe(SLP) ALK</li> <li>• Curva paramétrica pembrolizumabe + QT (SLP)</li> </ul>	Gama

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão representados na Tabela 17 e Figura 6.

### 5.18.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

**Tabela 17. Resultados da análise de sensibilidade probabilística .**

	Custo incremental	SLP (meses) incremental	RCEI por SLP (R\$)
<b>Teste EGFR ctDNA</b>	-	-	-
<b>Painel NGS ctDNA</b>	-R\$ 2.225,48	0,266	-R\$ 8.524,16



**Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: SLP.**

Os resultados representados na análise de sensibilidade demonstraram que 82,9% das simulações se apresentaram no quadrante II (maior efetividade e menor custo), enquanto 17,1% das simulações se apresentaram no quadrante I (maior efetividade e maior custo).

Portanto, os resultados confirmam que o uso do teste de NGS de ctDNA possibilita o melhor direcionamento das terapias oncológicas, levando a um aumento da SLP e uma redução nos custos com a primeira linha de tratamento. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística confirmam os resultados encontrados na análise determinística.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

A biópsia líquida tem demonstrado ser uma ferramenta promissora na melhora do manejo dos pacientes com CPNPC, oferecendo uma alternativa quando o material tecidual é insuficiente ou inviável para os procedimentos padrões, possibilitando auxiliar na escolha do tratamento oncológico (4,27).

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

Aprovação da indicação da terapia combinada de pembrolizumabe e quimioterapia para o CPNPC independente da expressão de PD-L1 na 1L é uma alternativa terapêutica para os pacientes que não apresentam as mutações EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF, segundo a recomendação do *guideline* NCCN (2,24). O custo de tratamento mensal da terapia combinada de pembrolizumabe e quimioterapia é de R\$ 41.448,69 (CMED PF 18). Avaliação das mutações oncogênicas pode direcionar os pacientes as terapias alvos e possivelmente reduzir o custo com a 1L de tratamento, conforme demonstrado na análise econômica.

Na perspectiva do SSS, o presente documento demonstrou que painel de NGS de ctDNA pode ser uma alternativa **dominante (maior efetividade e menor custo)** em relação ao teste de EGFR por ctDNA. A economia de –R\$ 2,4 mil por paciente provém do menor direcionamento à imunoterapia na primeira linha. A maior efetividade provém do ganho terapêutico com o direcionamento correto dos pacientes com mutações oncogênicas a suas terapias alvos correspondentes. Há evidências que pacientes com mutação no EGFR ou ALK apresentam baixa resposta à imunoterapia (14).

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

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

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

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araujo LHL et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. 2014;17(4):1001–14.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 6.2018 - Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidel. 2018;
3. Thompson JC, Yee SS, Troxel AB, Savitch SL, Fan R, Balli D, et al. Detection of Therapeutically Targetable Driver and Resistance Mutations in Lung Cancer Patients by Next-Generation Sequencing of Cell-Free Circulating Tumor DNA. Clin Cancer Res. 2016 Dec;22(23):5772–82.
4. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. J Thorac Oncol. 2018 Jun;
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
6. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2009 Aug 31;361(10):947–57. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
7. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK -Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2014;
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Apr 16;378(22):2078–92. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
9. Qiu M, Wang J, Xu Y, Ding X, Li M, Jiang F, et al. Circulating tumor DNA is effective for the detection of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Jan;24(1):206–12.

10. Paweletz CP, Sacher AG, Raymond CK, Alden RS, O'Connell A, Mach SL, et al. Bias-Corrected Targeted Next-Generation Sequencing for Rapid, Multiplexed Detection of Actionable Alterations in Cell-Free DNA from Advanced Lung Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb;22(4):915–22.
11. Accord Farmacêutica Ltda. Cisplatina. 2016;1–17.
12. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, 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*. 2011 Jul;29(21):2866–74.
13. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 16;36(22):2251–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>
14. Gainor JF, Shaw AT, Sequist L V, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016 Sep;22(18):4585–93.
15. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016 Apr;387(10027):1540–50.
16. Gomes JR, Amarante MPF, D'Alpino RD, Moreira RB, Sousa TTS de, Lino ADR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: Analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol*. 2015 May;33(15\_suppl):e19115–e19115.
17. Pontes LDB, Bacchi CE, Queiroga EM, Piha T, Miranda PA, Freire S, et al. EGFR mutation screening in non-small cell lung cancer: Results from an access program in Brazil. *J Clin Oncol*. 2014;
18. Associação Médica Brasileira (AMB). RESOLUÇÃO NORMATIVA CNHM Nº 038 / 2019. 2019;1–2.
19. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

- Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos [Internet] [Internet]. 2018.  
Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
20. Glenmark Farmacêutica Ltda. Pemetrexede. 2017;1–24.
  21. Accord Farmacêutica Ltda. Carboplatina. 2017;1–17.
  22. Laboratórios Pfizer Ltda. Xalkori (crizotinibe). 2018;p.1-30.
  23. AstraZeneca do Brasil Ltda. Iressa (gefitinibe). 2018;p.1-26.
  24. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. KEYTRUDA (pembrolizumabe) [bula]. 2018;p.1-32.
  25. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médico (CBHPM). 2018;
  26. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). PARECER TÉCNICO Nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 COBERTURA: MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS ORAIS. 2018;p.1-10.
  27. Clark TA, Chung JH, Kennedy M, Hughes JD, Chennagiri N, Lieber DS, et al. Analytical Validation of a Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Genomic Profiling of Cell-Free Circulating Tumor DNA. J Mol Diagn. 2018 Sep;20(5):686–702.