

Análise de custo-efetividade do painel de sequenciamento de nova geração do DNA circulante tumoral no diagnóstico dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células não escamoso metastático

Cost-effectiveness analysis of next generation sequencing panel of circulating tumor DNA in the diagnosis of patient with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer

Luiz Henrique de Lima Araujo¹, Renata Coudry², Clarissa Seródio Baldotto^{1,3}, Mariana Mioti Sebastião⁴, Marisa D’Innocenzo⁴, Micha Nussbaum⁴, Rodrigo Shimabukuro Ho⁴

DOI: 10.21115/JBES.v11.n3.p221-30

Palavras-chave:

NGS, CPNPC, custo efetividade

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto clínico e econômico do uso do perfil genômico utilizando *Next Generation Sequencing* (NGS) em DNA circulante tumoral (ctDNA) na escolha do tratamento de primeira linha (1L) dos pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, não escamoso, metastático e que não apresentam material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de árvore de decisão e um modelo de Markov para simular os resultados dos testes diagnósticos e consequentemente o seu impacto clínico e econômico na primeira linha de tratamento. O comparador da análise foi o teste de mutações específicas no gene EGFR por ctDNA. As terapias medicamentosas incluídas na análise foram as terapias-alvo de EGFR e ALK, que estão incorporadas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar, e a imunoterapia pembrolizumabe combinada à quimioterapia. Os desfechos clínicos foram retirados dos estudos clínicos das terapias avaliadas no modelo. **Resultados:** O uso do painel de NGS em ctDNA demonstrou uma economia de -R\$ 2.076,35 por paciente em um ano, e os resultados de RCEI foram: -R\$ 7.652,56 (R\$/SLP) e -R\$ 33.742,14 (R\$/SG). **Conclusão:** O painel de NGS em ctDNA demonstrou ser uma alternativa dominante em relação ao teste de EGFR em ctDNA.

Keywords:

NGS, NSCLC, cost-effectiveness

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical and economic impact of the next generation sequencing (NGS) panel of circulating tumor DNA (ctDNA) in the clinical decision of first line treatment for patients with metastatic non-squamous non-small cell lung cancer who lack of tissue material for evaluation of oncogenic driver mutations. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed based on a decision tree model and a Markov model in order to simulate the results of diagnostic tests and therefore its clinical and economic impact in the first line of treatment. The comparators were the single EGFR mutation detection methodologies in ctDNA. The analysis included the anti-EGFR and anti-ALK target therapies; and the combined therapy of pembrolizumab plus chemotherapy. Clinical outcomes were derived from clinical trials of the therapies included in the model. **Results:** The use of the NGS ctDNA panel showed a saving of -R\$ 2,076.35 and the results of the ICER were -R\$ 7,652.56 (R\$/SLP) and -R\$ 33,742.14 (R\$/SG). **Conclusion:** The NGS panel demonstrated to be a dominant alternative in comparison to ctDNA EGFR testing.

Recebido em: 30/10/2019. Aprovado para publicação em: 13/11/2019.

1. Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. UnitedHealth Group, Minnetonka, Minnesota, EUA.

3. Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino, São Paulo, SP, Brasil.

4. Roche Diagnóstica Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Roche Diagnóstica do Brasil Ltda.

Financiamento: Este estudo não teve financiamento.

Autor correspondente: Rodrigo Shimabukuro Ho. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP. CEP: 05321-900.

E-mail: rodrigo.ho@roche.com

Introdução

O câncer de pulmão é o câncer de maior incidência no mundo (11,6% de todos os casos), além de representar a principal causa de morte por câncer (Bray *et al.*, 2018). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (Inca), foram estimados 31.270 novos casos de câncer de pulmão em 2018, sendo 18.740 em homens e 12.530 em mulheres, o que corresponde a 8,7% e 6,2% de todos os casos de câncer no país, respectivamente (Inca, 2017).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o câncer de pulmão primário reconhece quatro principais tipos histológicos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células grandes; os três últimos tipos são conhecidos como carcinomas de células não pequenas (CPNPCs) (Brambilla *et al.*, 2001). Entre os tipos histológicos, o CPNPC é o mais comum, representando 85% de todos os casos (Barros *et al.*, 2006; Navada *et al.*, 2006; Sher *et al.*, 2008). Para fins práticos, o CPNPC é comumente dividido em dois tipos histológicos principais: carcinoma de células escamosas e carcinoma de células não escamosas (Travis *et al.*, 2011). O carcinoma de células não escamosas representa aproximadamente 80% do CPNPC (Baldotto *et al.*, 2018).

O CPNPC é considerado uma doença heterogênea com diversas características moleculares (Chouaid *et al.*, 2014). Na era da medicina personalizada, a classificação histológica e a caracterização molecular são fundamentais para a decisão terapêutica (Travis *et al.*, 2013). O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda que os pacientes com CPNPC metastático sejam testados para avaliar a presença de alterações genômicas (mutação ou fusão) nos genes *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*, *BRAF* e *NTRK*, e para avaliar a expressão de PD-L1. O NCCN aconselha que o teste seja realizado, sempre que possível, com uma avaliação ampla do perfil molecular do tumor, com o intuito de identificar as mutações ativadoras menos frequentes, para as quais os medicamentos eficazes possam estar disponíveis, dentro ou fora de estudos clínicos (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

No Brasil, a maioria dos pacientes com CPNPC é diagnosticada em estágio avançado ou irremediável. Geralmente, a investigação é realizada por meio de procedimentos de broncoscopia com biópsia (endobrônquicas ou transbrônquicas) ou biópsia por agulha guiada por tomografia computadorizada (Baldotto *et al.*, 2018). A biópsia tecidual é o padrão-ouro para a realização dos testes moleculares, porém a baixa qualidade e a quantidade inadequada de tecido obtido podem tornar os testes para avaliação das mutações oncogênicas inexequíveis (Liu *et al.*, 2018). Estudos têm demonstrado que aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com CPNPC apresentam falta de material tecidual para avaliação das mutações oncogênicas (Thompson *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2018).

Para casos em que o material tecidual é insuficiente ou inacessível, a avaliação de alterações moleculares utilizando DNA tumoral circulante (ctDNA), também chamada de biópsia líquida, é o procedimento recomendado pelo *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) para orientação do tratamento clínico dos pacientes com CPNPC avançado (Rolfo *et al.*, 2018).

O ctDNA no sangue é derivado de células tumorais e é, geralmente, liberado por células apoptóticas ou necróticas, ou pela destruição de células tumorais circulantes (CTCs) por apoptose, sistema imunológico ou *anoikis*. O ctDNA é considerado uma fração do DNA total livre circulante (cfDNA) derivado de eventos de remodelação fisiológica dos tecidos (Hong & Zu, 2013; Dive & Brady, 2017; Han *et al.*, 2017). A variabilidade da abundância de ctDNA está associada a carga tumoral, estágio da doença, vascularização, renovação celular e resposta à terapia (Diehl *et al.*, 2008). As alterações no ctDNA podem ser avaliadas por uma variedade de técnicas, incluindo reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica, PCR digital e sequenciamento de segunda geração (NGS) (Han *et al.*, 2017).

Os painéis de NGS são plataformas confiáveis e preferíveis por conseguirem detectar, além de mutações comuns, outras alterações com acurácia como: inserções, deleções, alterações no número de cópias e translocações (Plagnol *et al.*, 2018). Os painéis de NGS podem alcançar níveis aceitáveis de sensibilidade e níveis ótimos de especificidade, inclusive no caso de biópsia líquida (Müller *et al.*, 2017).

A IASLC recomenda que seja iniciado o tratamento de primeira linha nos casos em que o NGS em ctDNA seja positivo para alterações nos genes *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* ou *BRAF* (Rolfo *et al.*, 2018).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade do painel de NGS em ctDNA (NGS ctDNA) versus teste de mutações específicas no gene *EGFR* em ctDNA (EGFR ctDNA) na escolha do tratamento oncológico de primeira linha (1L) dos pacientes com CPNPC não escamoso, metastático e que não apresentam material tecidual suficiente para avaliação das mutações oncogênicas.

O estudo buscou representar a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS). O teste *EGFR* ctDNA é o único marcador disponível para biópsia líquida que apresenta terapia-alvo na lista dos medicamentos antineoplásicos orais com cobertura obrigatória no SSS (Tabela 1).

Métodos

O estudo foi conduzido com o intuito de estimar o impacto clínico e econômico da detecção de alterações nos genes *EGFR* e *ALK* pelo painel de NGS em ctDNA versus teste de mutações específicas no gene *EGFR* em ctDNA.

Dados de acurácia

Os dados de acurácia do *EGFR* ctDNA foram retirados de uma metanálise que avaliou diversos métodos de detecção do *EGFR* em ctDNA. As tecnologias consideradas no estudo estão descritas na Tabela 2.

Tabela 1. Relação das terapias de alvo molecular aprovadas e o rol de cobertura para CPNPC

Biomarcadores	Terapias	Rol (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018)
<i>EGFR</i>	Erlotinibe	Sim*
<i>EGFR</i>	Afatinibe	Sim+
<i>EGFR</i>	Gefitinibe	Sim*
<i>EGFR</i>	Osimertinibe	Não
<i>ALK</i>	Crizotinibe	Sim
<i>ALK</i>	Alectinibe	Não
<i>ROS1</i>	Crizotinibe	Não
<i>BRAF</i>	Dabrafenibe + Trametinibe	Não
<i>NTRK</i>	Larotrectinibe	Não

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

Tabela 2. Metodologias avaliadas na metanálise (Qiu *et al.*, 2015)

Estudo	Métodos de detecção	TP	FP	FN	TN
Siriam KB	ME-PCR	3	0	3	58
He C	ME-PCR	8	0	1	9
Young TK	Digital PCR	11	1	0	17
Jiang B	<i>Mutant-enriched sequencing</i>	14	0	4	40
Hu C	HRM	22	2	0	0
Huang Z	DHPLC	188	81	108	445
Xu F	ARMS	4	0	4	26
Yam I	AS-APEX	30	1	0	4
Jing CW	HRM	29	2	16	73
Liu X	ARMS	27	0	13	46
Lv C	DHPLC	0	0	3	3
Zhang H	MEL	15	0	7	64
Zhao X	ME-PCR	16	3	29	63
Wang S	ARMS	15	2	53	64
Kimura H	ARMS	6	1	2	2
Kimura H	ARMS	6	1	2	33
Taniguchi K	BEAMing	32	0	12	0
Goto K	AS-APEX	22	0	29	35
Nakamura T	<i>Inhibiting PCR-quenching probe method</i>	21	0	26	23
Kim HR	PNAclamp	6	0	29	5
Kim ST	PNA-LNA PCR clamp	8	3	4	42
Kuang Y	ARMS	21	2	9	11
Brevet M	Sequenom	8	2	10	11
Li X (plasma)	ARMS	27	3	29	62
Li X (serum)	ARMS	19	2	29	42
Douillard JY	ARMS	69	1	36	546
Weber B	<i>Cobas EGFR blood test</i>	17	6	11	162

HRM: *high-resolution melting*; PNA-LNA: *peptide nucleic acid-locked nucleic acid*; AS-APEX: *allele-specific arrayed primer extension*; ME-PCR: *mutant-enriched-PCR*; DHPLC: *denaturing high-performance liquid chromatography*; BEAMing: *beads, emulsion, amplification, and magnetics*; ARMS: *amplification refractory mutation system*; MEL: *mutant-enriched liquid chip*.

Até o presente momento, não foi publicada uma meta-análise para avaliar a sensibilidade e a especificidade do painel de NGS em ctDNA para pacientes com câncer de pulmão em estágio avançado. Os dados de acurácia do painel de NGS em ctDNA foram retirados de um estudo que avaliou as alterações nos genes *EGFR* ou *ALK* nesses pacientes (Paweletz *et al.*, 2016) (Tabela 3).

Modelo

A análise foi baseada em um modelo de árvore de decisão e um modelo de sobrevida compartimentado (modelo de Markov).

O modelo de árvore de decisão foi selecionado para simular os possíveis resultados dos testes de diagnóstico em relação a cada mutação avaliada, bem como quais terapias de primeira linha (1L) seriam recomendadas de acordo com o *guideline* do NCCN (Figura 1) (National Comprehensive Cancer Network, 2019).

A quimioterapia combinada ao pembrolizumabe foi o pemetrexato e a carboplatina. A cisplatina não foi considerada na análise pelo fato de sua bula não ter indicação de uso para CPNPC (Accord Farmacêutica Ltda., 2016). O tratamento com gefitinibe foi considerado na análise como terapia-alvo de *EGFR*, devido ao fato de o seu estudo IPASS ser o único a avaliar a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida global (SG) em pacientes com CPNPC tanto mutados quanto selvagens para *EGFR* (Mok *et al.*, 2009; Fukuoka *et al.*, 2011).

Modelo de Markov

O modelo de Markov foi usado com o intuito de acompanhar os pacientes que receberam o tratamento após o direcionamento do diagnóstico. O modelo de sobrevida foi particionado em três estados de saúde: SLP, progressão e morte (Figura 2). Assumiram-se ciclos mensais de transição entre os estados de saúde.

Tabela 3. Sensibilidade e especificidade das metodologias de diagnóstico avaliadas

Metodologia	Gene	Sensibilidade	Especificidade	Referência
Teste-alvo em ctDNA	<i>EGFR</i>	62%	95,9%	(Qiu <i>et al.</i> , 2015)
Painel de NGS em ctDNA	<i>EGFR</i>	79%	100%	(Paweletz <i>et al.</i> , 2016)
Painel de NGS em ctDNA	<i>ALK</i>	75%	100%	(Paweletz <i>et al.</i> , 2016)

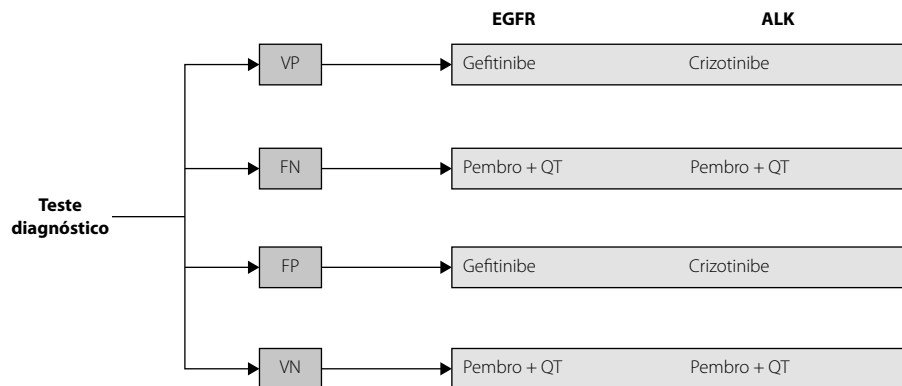


Figura 1. Modelo de árvore decisão.

VP: verdadeiro-positivo; FN: falso-negativo; FP: falso-positivo; VN: verdadeiro-negativo; QT: quimioterapia; Pembro: pembrolizumabe.

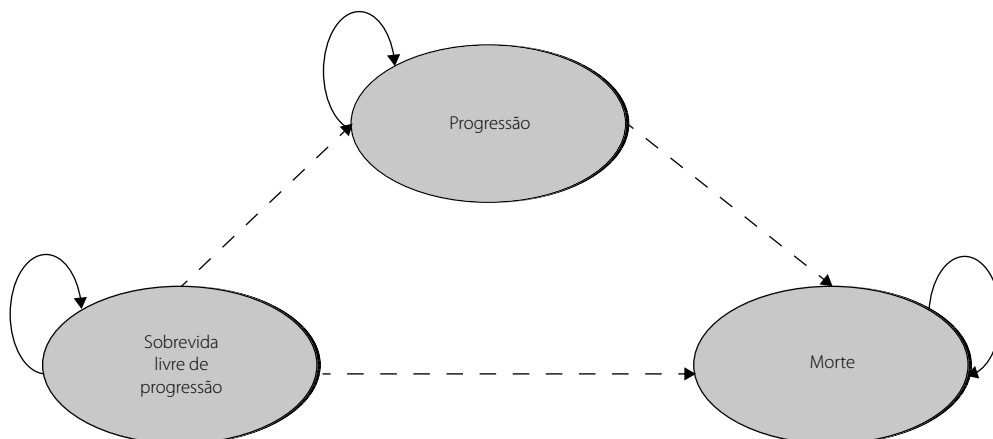


Figura 2. Modelo de Markov.

Probabilidade de transição

As probabilidades de transição foram extraídas, quando possível, dos seus estudos pivotais. Os dados de eficácia foram extraídos dos estudos representados na Tabela 4.

O horizonte de tempo da análise foi de um ano, uma vez que nenhuma das terapias utilizadas apresentou duração de tratamento superior a esse período (Tabela 5) (Mok *et al.*, 2009; Solomon *et al.*, 2014; Gandhi *et al.*, 2018).

As curvas foram parametrizadas com base no melhor ajuste dos dados, conforme a Tabela 6.

Evidências têm demonstrado que os pacientes com CPNPC e presença de alterações gênicas nos genes *EGFR* ou *ALK* apresentam benefício clínico limitado para as imunoterapias anti-PD-1 e anti-PD-L1, comparado aos pacientes selvagens para essas alterações (Gainor *et al.*, 2016). O estudo KEYNOTE-010 demonstrou que os pacientes com CPNPC e presença de mutações em *EGFR* que foram tratados com pembrolizumabe não apresentaram diferença estatisticamente significativa para os desfechos de SG [hazard ratio (HR): 0,88; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,45 a 1,70] e SLP (HR: 1,79; IC de 95%: 0,94 a 3,42) em relação aos pacientes tratados com quimioterapia (Herbst *et al.*, 2016). Dessa forma, o modelo assumiu a premissa de que os pacientes com CPNPC e presença de alterações genômicas em *EGFR* ou *ALK* tratados com pembrolizumabe + quimioterapia não apresentaram di-

ferença na SG e SLP em relação ao braço da quimioterapia dos seus respectivos estudos IPASS (Mok *et al.*, 2009; Fukuoka *et al.*, 2011) e Profile 1014 (Solomon *et al.*, 2014, 2018).

Dados epidemiológicos

A prevalência das alterações nos genes *EGFR* e *ALK* em pacientes com CPNPC foi retirada de estudos brasileiros, sendo 25,5% e 4%, respectivamente (Pontes *et al.*, 2014; Gomes *et al.*, 2015).

Uso de recursos e custos

No estudo, foram considerados somente os custos médicos diretos [procedimento de diagnóstico, aquisição de medicamento, manejo dos eventos adversos (EAs) e progressão]. Os custos indiretos não foram incluídos.

Procedimento de diagnóstico

O custo unitário do procedimento de diagnóstico considerou somente o custo do painel de NGS em ctDNA. O custo com o procedimento de detecção de mutações no gene *EGFR* por ctDNA é arcado pelos programas de suporte ao paciente das indústrias farmacêuticas. Portanto, o seu custo não foi considerado. Já o procedimento relacionado ao painel de NGS, apesar de apresentar o código CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos), ainda não teve definida sua valoração (Associação Médica Brasileira, 2019b).

Tabela 4. Estudos considerados na análise

Terapias 1L	Estudos clínicos
Gefitinibe	(Mok <i>et al.</i> , 2009; Fukuoka <i>et al.</i> , 2011)
Crizotinibe (ALK)	(Solomon <i>et al.</i> , 2014; Solomon <i>et al.</i> , 2018)
Pembro + QT	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018)

Tabela 5. Duração do uso das terapias de 1L

Terapias 1L	Duração de uso (meses)	Estudos clínicos
Gefitinibe	5,6 ^a	(Mok <i>et al.</i> , 2009)
Crizotinibe (ALK)	10,9 ^a	(Solomon <i>et al.</i> , 2014)
Pembro + QT	7,4 ^b	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018)

^a Mediana da duração de uso. ^b Média da duração de uso. TKI: inibidores da tirosina quinase; QT: quimioterapia.

Tabela 6. Distribuição paramétrica das curvas de sobrevida

	Distribuição paramétrica (SLP)	Distribuição paramétrica (SG)
Crizotinibe (ALK+)	Log-logistic	Weibull
Gefitinibe (EGFR+)	Gompertz	Log-logistic
Gefitinibe (EGFR-)	Log-logistic	Log-logistic
Pembro + QT (EGFR- e ALK-)	Gompertz	Gompertz
Pembro + QT EGFR+	Log-logistic	Log-logistic
Pembro + QT ALK+	Gompertz	Weibull

Dessa forma, foi realizada uma pesquisa de mercado com o intuito de levantar o custo dos painéis de NGS nos principais laboratórios. Para o cálculo do preço médio, foram consideradas somente as metodologias que são realizadas em território nacional. Como não foi possível obter as informações do tamanho em pares de bases de todas as metodologias, a média foi calculada considerando todos os painéis de NGS levantados na pesquisa. O valor médio foi de R\$ 3.598,94 (Tabela 8).

Tratamento medicamentoso

Os custos unitários dos medicamentos foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de julho de 2019, considerando o preço

fábrica (PF 18%) (Ministério da Saúde (Brasil), 2019). As posologias dos medicamentos foram baseadas nas suas respectivas bulas, listadas também na Tabela 8. A posologia da bula da carboplatina foi ajustada com base no estudo KEYNOTE-189 (Gandhi *et al.*, 2018), no qual faz o uso da terapia combinada ao pembrolizumabe a cada três semanas, em vez de quatro semanas, conforme recomendado pela bula (Glenmark Farmacêutica Ltda., 2017). A duração do tratamento considerada foi até a progressão da doença.

Custo de progressão

O custo do evento de progressão foi calculado como o somatório dos procedimentos relacionado à progressão, conforme a Tabela 10.

Tabela 7. Código CBHPM do procedimento de NGS

Código CBHPM	Procedimento
4.05.03.87-9	Captura/amplificação e subsequente sequenciamento de regiões genômicas DE 20 KILOBASES A 1 MEGABASE DE DNA TUMORAL PARA ANÁLISE DE MUTAÇÕES SOMÁTICAS por 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
EGFR ctDNA	R\$ 0,00
NGS ctDNA	R\$ 3.598,94

Tabela 9. Custo e posologia dos medicamentos das terapias de 1L

Medicamentos	Posologia	Referência	Preço (PF 18%)
Carboplatina	300 mg/m ² a cada 3 semanas	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018) (Accord Farmacêutica Ltda., 2017)	R\$ 1.219,87
Crizotinibe	250 mg VO 2x/dia	(Laboratórios Pfizer Ltda., 2018)	R\$ 31.007,30
Gefitinibe	250 mg/dia	(AstraZeneca do Brasil Ltda., 2018)	R\$ 4.379,77
Pemetrexede	500 mg/m ² a cada 3 semanas	(Gandhi <i>et al.</i> , 2018) (Glenmark Farmacêutica Ltda., 2017)	R\$ 4.865,89
Pembrolizumabe	200 mg a cada 3 semanas	(Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2018)	R\$ 15.135,19

VO: via oral.

Tabela 10. Custo dos procedimentos relacionados à progressão

Código	Descrição	Valor	Referência
4.07.08.12-8	PET dedicado oncológico	R\$ 3.272,49	(Associação Médica Brasileira, 2019 ^a)
4.10.01.22-2	TC para PET dedicado oncológico	R\$ 1.419,67	(Associação Médica Brasileira, 2019 ^a)
1.01.02.02-7	Visita ou consulta médica	R\$ 262,10	(Associação Médica Brasileira, 2019 ^a)

Custo unitário dos EAs

Foi considerada, no estudo, a incidência dos EAs das terapias medicamentosas utilizadas em cada caso, bem como os seus custos. As frequências de ocorrência de cada evento foram obtidas a partir de seus estudos clínicos (Mok *et al.*, 2009; Solomon *et al.*, 2014; Gandhi *et al.*, 2018). Somente os EAs de grau 3 ou maior foram incluídos no custo de tratamento (Tabela 11).

Análise de sensibilidade

Para as avaliações econômicas que suportam as tomadas de decisões, são fundamentais a quantificação das incertezas envolvidas nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essas incertezas. Análise de sensibilidade univariada (ASU) e probabilística foi realizada para o desfecho de SLP.

Para a ASU, os parâmetros foram variados em $\pm 10\%$. Em relação à análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 iterações, e os parâmetros foram variados conforme a Tabela 12.

Resultados

Os resultados de custo-efetividade do uso do painel de NGS em ctDNA em comparação com o teste de *EGFR* em ctDNA podem ser vistos na Tabela 12. O uso do painel de NGS em

ctDNA demonstrou economia de -R\$ 2.076,35 e aumento de SLP e SG de 0,271 e 0,0615 meses por paciente em um ano, respectivamente, comparado ao teste de *EGFR* em ctDNA. O custo do painel de NGS em ctDNA representa 0,99% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em um ano.

Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade estão representados no diagrama de tornado apresentado na Figura 3.

Os resultados da ASU demonstraram que, mesmo variando os parâmetros do modelo, o painel de NGS em ctDNA continua sendo uma alternativa econômica em relação ao teste de *EGFR* em ctDNA. Os parâmetros que apresentaram maior influência na RCEI foram: o custo do pembrolizumabe, o custo do crizotinibe e a curva paramétrica de pembrolizumabe mais quimioterapia (SLP) entre casos *ALK+*.

Tabela 12. Distribuição de probabilidade para cada parâmetro avaliado na análise de sensibilidade probabilística

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

Tabela 11. Custo unitário dos eventos adversos

Evento	Custo por evento
Aminotransferases elevadas	R\$ 489,16
Anemia	R\$ 1.255,95
Artralgia	R\$ 325,52
Astenia	R\$ 313,92
Constipação	R\$ 514,64
Diarreia	R\$ 1.579,76
Dificuldades visuais	R\$ 250,60
Dispneia	R\$ 1.661,29
Dor de cabeça	R\$ 357,49
Edema periférico	R\$ 314,90
Estomatite	R\$ 1.563,92
Fadiga	R\$ 313,92
Febre	R\$ 1.567,73
Leucopenia	R\$ 4.823,96
Mialgia	R\$ 357,49
Náusea	R\$ 1.584,98
Neuropatia	R\$ 1.632,83
Neutropenia	R\$ 8.318,72
Perda de apetite	R\$ 5.356,90
<i>Rash</i> cutâneo	R\$ 316,71
Trombocitopenia	R\$ 1.117,34
Vômito	R\$ 1.589,22

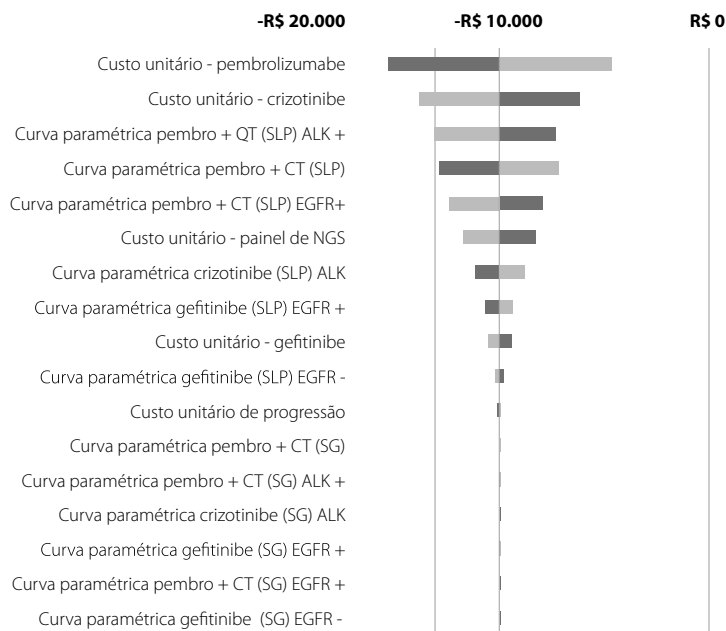


Figura 3. Diagrama de tornado.

Tabela 13. Resultados de custo-efetividade: painel NGS ctDNA versus teste EGFR ctDNA

	NGS ctDNA	Teste EGFR ctDNA	Incremental
Custos			
Procedimento de diagnóstico	R\$ 3.598,94	R\$ 0	R\$ 3.598,94
Tratamento 1L	R\$ 355.718,91	R\$ 361.246,38	-R\$ 5.527,48
Custo de progressão	R\$ 2.257,20	R\$ 2.416,10	-R\$ 158,90
Eventos adversos	R\$ 1.233,03	R\$ 1.221,95	R\$ 11,08
Custo total	R\$ 362.808,08	R\$ 364.884,44	-R\$ 2.076,35
Efetividade			
SLP (meses)	7,82	7,548	0,271
SG (meses)	10,40	10,34	0,0615
RCEI (R\$/SLP)			-R\$ 7.652,56
RCEI (R\$/SG)			-R\$ 33.742,14

Análise de sensibilidade probabilística

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão representados na Tabela 14 e no gráfico da Figura 4, e demonstram que 80% das simulações se apresentaram no quadrante II (maior efetividade e menor custo), enquanto 20% das simulações se apresentaram no quadrante I (maior efetividade e maior custo).

Discussão

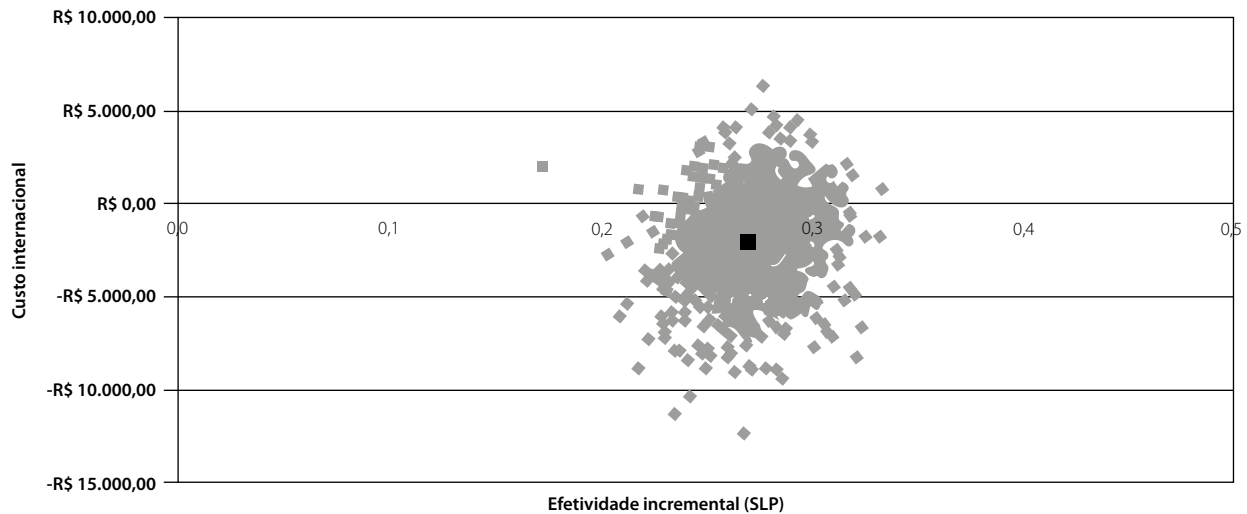
Estudos de modelagem econômica que avaliam o impacto dos testes diagnósticos nos desfechos clínicos e econômicos são escassos na literatura. O presente estudo buscou

mostrar a importância de um diagnóstico diferenciado por biópsia líquida, como o painel de NGS em ctDNA, em uma necessidade médica não atendida no CPNPC não escamoso e metastático. O uso do NGS em ctDNA possibilita direcionar os pacientes com material tecidual insuficiente de forma mais assertiva às terapias antineoplásicas, com base nas mutações oncogênicas avaliadas e nas terapias com indicação de bula no Brasil, recomendadas pelo *guideline* do NCCN.

Os gastos com imunoterapias podem ser mais bem direcionados com o uso do painel de NGS em ctDNA. Os pacientes com CPNPC e presença de alterações nos genes *EGFR* ou *ALK* têm benefício limitado às terapias anti-PD1 e anti-PD-L1,

Tabela 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

	Custo incremental	SLP (meses) incremental	RCEI por SLP (R\$)
EGFR ctDNA	-	-	-
NGS ctDNA	-R\$ 2.069,95	0,271	-R\$ 7.814,46

**Figura 4.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Desfecho: SLP.

em detrimento aos casos selvagens (Gainor *et al.*, 2016). Dessa forma, a avaliação dessas alterações utilizando painel de NGS em ctDNA possibilita reduzir a prescrição de imunoterapias para esses pacientes, por possibilitar o direcionamento destes para terapias-alvo.

O painel de NGS em ctDNA representa somente 0,99% do custo total do paciente na primeira linha de tratamento em 1 ano. Mesmo considerando que as farmacêuticas arquem com o custo do teste de *EGFR* por ctDNA, o painel de NGS em ctDNA possibilita gerar economia para o SSS.

Vale ressaltar, como limitação, a ausência de um valor referência na tabela CBHPM para o painel de NGS. Como o valor não foi definido, foi considerado o valor de R\$ 3.598,94 com base em uma pesquisa de mercado que levantou o valor dos painéis de NGS cobrados pelos laboratórios.

Conclusão

A presente análise concluiu que o painel de NGS em ctDNA é uma alternativa dominante (maior efetividade e menor custo) em relação ao teste de *EGFR* em ctDNA, na perspectiva do SSS. A economia de -R\$ 2 mil em um ano por paciente provém da redução da prescrição de imunoterapia na primeira linha de tratamento. A maior efetividade provém do ganho terapêutico com o direcionamento correto dos pacientes com mutações oncogênicas a suas terapias-alvo correspondentes.

Referências bibliográficas

- Accord Farmacêutica Ltda. (2016) 'Cisplatina', pp. 1–17.
- Accord Farmacêutica Ltda. (2017) 'Carboplatina', pp. 1–17.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 – Cobertura: medicamentos antineoplásicos orais. 2018. Available from: http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARECER_27-2018_MEDICAMENTOS%20ANTINEOPLSICOS%20ORAIS_VERSO%20FINAL_27122017.pdf.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo: AMB; 2019a.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Resolução Normativa CNHM nº 038/2019. São Paulo: AMB; 2019b.
- AstraZeneca do Brasil Ltda. (2018) Iressa (gefitinibe), pp. 1-26.
- Baldotto CSR, Julian GS, Mascarenhas E, Laloni MT, Azevedo CRAS, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(2):86-106.
- Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

- Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non-small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170-3.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med*. 2008;14(9):985-90.
- Dive C, Brady G. Snapshot: Circulating Tumor Cells. *Cell*. 2017;168(4):742-742.e1.
- 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*. 2011;29(21):2866-74.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, 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;22(18):4585-93.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al.; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
- Glenmark Farmacêutica Ltda. (2017) 'Pemetrexede', pp. 1-24. doi: 10.1360/zd-2013-43-6-1064.
- Gomes JR, Amarante MPF, D'Alpino R, Moreira RB, Sousa TTS, Lino AR, et al. Mutation profile in non-small cell lung cancer: Analysis of a Brazilian population. *J Clin Oncol*. 2015;33(15_Suppl):e19115.
- Han X, Wang J, Sun Y. Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Cancer Detection. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017;15(2):59-72.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics*. 2013;3(6):377-94.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018 – Incidência de câncer no Brasil. 2017. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp>.
- Laboratórios Pfizer Ltda. (2018) 'Xalkori (crizotinibe)', p. p.1-30.
- Liu L, Liu H, Shao D, Liu Z, Wang J, Deng Q, et al. Development and clinical validation of a circulating tumor DNA test for the identification of clinically actionable mutations in nonsmall cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(4):211-20.
- Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (2018) 'KEYTRUDA (pembrolizumabe) [bula]', p. p.1-32.
- Ministério da Saúde (Brasil) (2019). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
- Müller JN, Falk M, Talwar J, Neemann N, Mariotti E, Bertrand M, et al. Concordance between Comprehensive Cancer Genome Profiling in Plasma and Tumor Specimens. *J Thorac Oncol*. 2017;12(10):1503-11.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 5.2019 – Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guideline. 2019.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol*. 2006;24(18_Suppl):7082.
- 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;22(4):915-22.
- Plagnol V, Woodhouse S, Howarth K, Lensing S, Smith M, Epstein M, et al. Analytical validation of a next generation sequencing liquid biopsy assay for high sensitivity broad molecular profiling. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193802.
- 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;32(15_Suppl):1526.
- 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;24(1):206-12.
- Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, 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;13(9):1248-68.
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):355-67.
- Solomon BJ, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014.
- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, 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*. 2018;36(22):2251-8.
- 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;22(23):5772-82.
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85.
- Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.