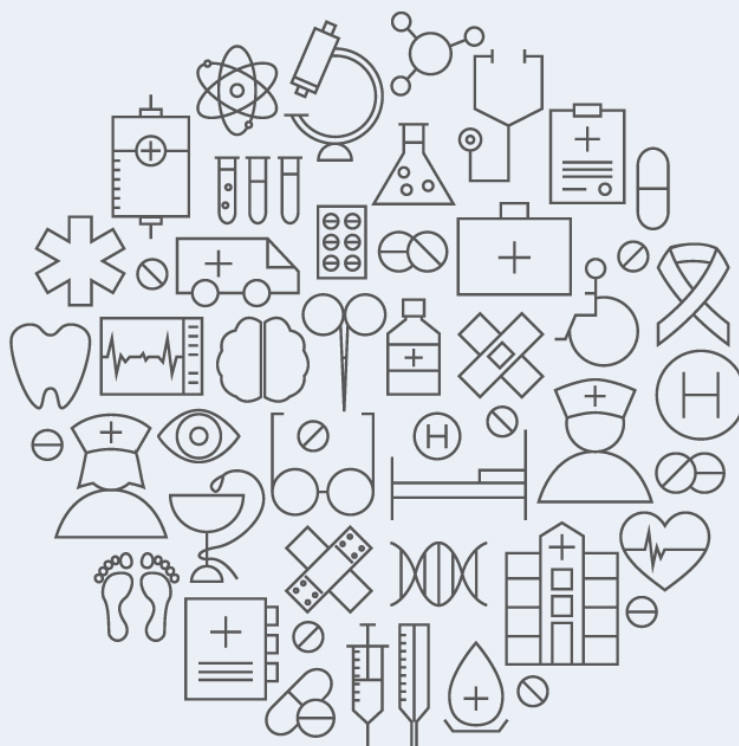


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Alectinibe para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Alectinibe para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2025

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	9
2. RESUMO EXECUTIVO .....	9
5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL .....	14
6. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	16
6.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	16
6.2. Tratamento recomendado .....	19
7. TECNOLOGIA.....	21
7.1. Fluxograma da linha de cuidado .....	21
7.2. Descrição .....	22
8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	27
8.1. Pergunta estruturada .....	27
8.2. Critérios de elegibilidade.....	28
8.3. Busca por evidências .....	29
8.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	32
8.5. Resultados .....	36
8.5.1 Características dos estudos incluídos.....	36
8.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	41
8.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	47
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	52
8.6 Discussão e conclusões .....	55
8.7 Elementos pós-texto .....	58
9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	59
9.1 Métodos .....	59
9.2 Resultados .....	63

9.3 Discussão e conclusões .....	65
9.4 Elementos pós-texto .....	65
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	67
10.1 Métodos .....	67
10.2 Resultados .....	72
10.3 Discussão e conclusões .....	76
10.4 Elementos pós-texto .....	77
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	78
11.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	78
11.2 Considerações sobre a implementação .....	81
11.3. Conclusões .....	81
13. REFERÊNCIAS .....	82

## **ANEXOS EXTERNOS**

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

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

Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

Declaração de potenciais conflitos de interesses.

Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma da linha de cuidado atual e com a inclusão do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado.

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 3.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Figura 5.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final.

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

**Quadro 5.** Classificação TNM de estadiamento do câncer de pulmão da American Joint Committee on Cancer – 8ª edição

**Quadro 6.** Classificação combinada de estadiamento do câncer de pulmão da American Joint Committee on Cancer – 8ª edição

**Quadro 7.** Ficha técnica da tecnologia.

**Quadro 8.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 12.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 13.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 15.** Características do estudo clínico incluído na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 16.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia– desfechos primários

**Quadro 18.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança– desfechos secundários

**Quadro 19.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 20.** Risco de viés do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS (RoB 2.0).

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

**Quadro 22.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS

**Quadro 23.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 24.** Componentes dos elementos pós-texto

**Quadro 25.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 26.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

**Quadro 27.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

**Quadro 28.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 29.** Elementos pós-texto

**Quadro 30.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 31.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 33.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 34.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Resumo dos resultados da AIO

**Quadro 36.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 37.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 38.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 39.** Componentes da discussão e das conclusões

**Quadro 40.** Elementos pós-texto

**Quadro 41.** Avaliação de outras agências de ATS

## **LISTA DE TABELAS**

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do ALECTINIBE PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (CPCNP), POSITIVO PARA QUINASE DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK+), NO ESTÁGIO IB a IIIA, COMPLETAMENTE RESSECADO, visando avaliar sua incorporação no Rol.

### Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2025.2.000279	UAT 173	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

## 2. RESUMO EXECUTIVO

### Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA
Cloridrato de alectinibe
INDICAÇÃO
Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado.
INTRODUÇÃO
O câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos histológicos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Aproximadamente 85% dos casos são CPCNP. É uma doença com alta incidência e letalidade mundialmente. No Brasil, estima-se que o risco de morte por câncer de pulmão varia entre 11,65 e 15,46 óbitos para cada 100 mil habitantes, sendo o tabagismo o principal fator de risco para a doença. Em fases iniciais, os sintomas do CPCNP se confundem com outras condições pulmonares e o prognóstico é diretamente relacionado ao estágio do diagnóstico. Dentre os portadores de CPCNP, até 5% apresentam positividade para rearranjos no gene que codifica a proteína quinase de linfoma anaplásico - ALK, tornando a doença mais agressiva e levando a um pior prognóstico, com maior risco de desenvolvimento de metástases cerebrais. O diagnóstico é baseado na correlação clínico-radiológica, na confirmação histopatológica e no estadiamento tumoral. O tratamento para estágios IB a IIIA, pode incluir a ressecção do tumor seguido de tratamento adjuvante, com quimioterapia ou terapias-alvo como alectinibe. Atualmente, na Saúde Suplementar está previsto tratamento com quimioterapia adjuvante baseada em platina após a ressecção do tumor. De acordo com a indicação proposta pelo demandante, o alectinibe seria uma opção à quimioterapia à base de platina para os



pacientes elegíveis. A tecnologia em análise já consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). A pesquisa de mutação para ALK também está coberta pelo Rol da ANS.	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
Proponente	Pareceristas
<p><b>P (população)</b> - Pacientes adultos com CPNPC, estágios IB a IIIA, ALK+</p> <p><b>I (intervenção)</b> - Alectinibe</p> <p><b>C (comparador)</b> - Quimioterapia convencional (adjuvância)</p> <p><b>O (desfecho)</b> Primário: • Sobrevida livre de doença (SLD)</p> <p>Secundários: • Sobrevida livre de doença (SLD) no sistema nervoso central • Taxa de resposta • Eventos adversos não graves e graves</p> <p><b>T (tipo de estudo)</b> - Ensaios clínicos randomizados</p>	<p><b>P (população)</b> – idem</p> <p><b>I (intervenção)</b> – idem</p> <p><b>C (comparador)</b> – idem</p> <p><b>O (desfecho)</b> – idem</p> <p><b>T (tipo de estudo)</b> – Ensaios clínicos randomizados de fase II ou III e revisões sistemáticas com ou sem metanálise</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
Proponente	Pareceristas
<p>Para avaliação da evidência científica, foi identificado um ensaio clínico randomizado – estudo pivotal ALINA. Após dois anos de acompanhamento, ficou evidente o benefício em sobrevida livre de doença (SLD) a favor do alectinibe com 93,8% dos pacientes vivos ou livres da doença versus 63% no grupo tratado com quimioterapia entre pacientes com doença em estágio II ou IIIA, reduzindo em 76% o risco de morte ou recidiva em comparação à quimioterapia (HR: 0,24; IC95%: 0,13 a 0,45; p &lt; 0,001). Na população compreendendo a intenção de tratamento, que inclui também pacientes em estágio IB, os resultados continuaram favoráveis ao grupo tratado com alectinibe (HR: 0,24; IC 95%: 0,13 a 0,43; p &lt; 0,001). O alectinibe foi associado a um benefício clinicamente significativo no que diz respeito à sobrevida livre de doença do sistema nervoso central (SNC) em comparação com a</p>	<p>Foi realizada nova busca nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library em 25/06/2025. Após o processo de seleção, uma publicação foi selecionada, sendo o mesmo ensaio clínico randomizado (ECR) apresentado pelo proponente – estudo ALINA (NCT03456076). Trata-se de um ECR de fase 3, multicêntrico, global, aberto, com pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), ALK positivo, apresentando tumores totalmente ressecáveis, nos estágios IB (tumores ≥ 4 cm), II ou IIIA. Os pacientes (n=257) foram randomizados para receber alectinibe 600 mg duas vezes ao dia por 24 meses ou até recorrência (n=130) ou quimioterapia (QT) intravenosa à base de platina por quatro ciclos de 21 dias (n=127).</p> <p>Para o desfecho primário de sobrevida livre de doença foram realizadas duas análises, uma para a população com doença em estágio II ou IIIA e</p>

quimioterapia, com redução de 78% no risco de morte ou recidiva no SNC (HR: 0,22; IC95%: 0,08 a 0,58). Além disso, o alectinibe mostrou-se seguro e bem tolerado pelos pacientes incluídos no estudo, sendo a maioria, eventos de grau I ou II, sem ocorrência de evento fatal.

*[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20252000279\_PTC - Revisão Sistemática – página 8]*

outra para a população com intenção de tratar (todos os pacientes randomizados). Para o **subgrupo de pacientes com a doença em estágio II ou IIIA**, após dois anos de seguimento, observou-se que 93,8% no grupo alectinibe e 63,0% no grupo quimioterapia estavam vivos e livres de doença. O *hazard ratio* (HR) para recorrência de doença ou morte do alectinibe *versus* quimioterapia nesse subgrupo foi de **HR = 0,24 (IC 95%: 0,13 a 0,45; p < 0,001)**, o que corresponde a uma estimativa pontual de **redução de risco de recorrência ou morte igual a 76% com alectinibe comparado com quimioterapia, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55 a 87%**. Este desfecho foi avaliado com certeza da evidência moderada.

**Na população por intenção de tratar**, a sobrevida livre de doença foi de 93,6% no grupo alectinibe e 63,7% no grupo quimioterapia. O *hazard ratio* (HR) para recorrência de doença ou morte do alectinibe *versus* quimioterapia nesse grupo foi de **HR = 0,24; IC 95% 0,13 a 0,43; p < 0,001**, correspondendo a uma estimativa pontual de **redução de risco de 76% com alectinibe adjuvante comparado com quimioterapia, com um intervalo de confiança compatível com redução de 57 a 87%** e certeza da evidência moderada. Uma maior porcentagem de pacientes também se manteve livre de doença em 3 anos no grupo com alectinibe, comparado à QT (intenção de tratar: 88,7% comparado a 54,0%).

No grupo alectinibe, 15 pacientes apresentaram recorrência da doença *versus* 49 (38,6%) no grupo QT. O local mais comum de recorrência foi o cérebro. **A razão de risco (HR) para recorrência da doença do sistema nervoso central ou morte foi de 0,22 (IC 95%; 0,08 a 0,58)** a favor do alectinibe; certeza da evidência: moderada. Isso correspondeu a uma estimativa pontual de redução de risco de 78% menor com alectinibe adjuvante comparado com QT, e com um intervalo de confiança compatível com redução de 42 a 92%. Após a recorrência da doença, pelo menos um tratamento subsequente foi administrado a 13 pacientes no grupo alectinibe e 43 pacientes no grupo quimioterapia.

A população de **segurança** foi de 128 pacientes no grupo alectinibe e 120 pacientes no grupo

	<p>quimioterapia, com mediana de tempo de tratamento igual a 23,9 meses no grupo alectinibe e 2,1 meses no grupo quimioterapia. Nenhum evento adverso de grau 3 foi relatado. Os eventos adversos mais comumente relatados foram aumento dos níveis de creatina quinase (43,0%) e constipação (42,2%) no grupo alectinibe; e náusea (72,5%) e diminuição do apetite (29,2%) no grupo QT. Apresentaram <b>eventos adversos de qualquer grau</b> 98,4% dos pacientes no grupo com alectinibe e 93,3% no grupo com QT, representando um <b>risco relativo RR de 1,05 (IC 95% 1,0 a 1,11)</b> e uma diferença de risco = 0,05 (IC 95% 0,0015 a 0,1006); certeza da evidência: moderada. Embora a duração do tratamento com alectinibe adjuvante tenha sido maior do que com quimioterapia (mediana de 2 anos comparada com 2 meses), observou-se frequência semelhante de eventos adversos nos dois grupos. A descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi menor no grupo com alectinibe em comparação à quimioterapia (alectinibe: 5,5% comparado com QT: 12,5%). O alectinibe adjuvante demonstrou um benefício significativo em relação à sobrevida livre de doença em comparação à quimioterapia, e um perfil de segurança adequado, com poucas descontinuações devido a eventos adversos.</p>
<b>AValiação Econômica</b>	
<p>O estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 315.449/QALY. Entretanto, diante da grande incerteza das probabilidades de transição relativas a tratamentos subsequentes, os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela.</p>	
<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	
Proponente	Pareceristas
<p>No cenário proposto 1, a incorporação do alectinibe, considerando um <i>market share</i> que inicia em 40% e atinge 80% no quinto ano, resultaria num incremento acumulado em cinco anos de R\$ 65,9 milhões (média anual: R\$ 21.989.761). Já no cenário 2, onde o <i>market share</i> se inicia em 40% e atinge 100% no quinto ano, o incremento acumulado em cinco anos seria de R\$ 76,8 milhões (média anual: R\$ 25.615.342).</p>	<p>Os pareceristas realizaram nova análise de impacto orçamentário utilizando a planilha padrão da ANS e considerando um <i>market share</i> que inicia em 40% e atinge 80% no quinto ano. O impacto orçamentário incremental total no cenário projetado em um horizonte temporal de cinco anos foi de R\$ 62.198.558,10 (média anual de R\$ 12.439.711,62) para uma população elegível de 34 pessoas, em média, ao ano.</p>
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
Proponente	Pareceristas
<p>Alectinibe foi recomendado para incorporação como tratamento adjuvante de CPNPC ALK+ de</p>	<p>As agências <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE - Inglaterra), <i>Scottish</i></p>

<p>estágio IB (tumores de 4 cm ou mais) a IIIA após ressecção completa do tumor em adultos pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE – Reino Unido), Scottish Medicines Consortium (SMC – Escócia), Canada’s Drug Agency (CDA – Canadá), Haute Autorité de Santé (HAS – França) e Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA – Alemanha).</p>	<p><i>Medicines Consortium</i> (SMC - Escócia), <i>Canada’s Drug Agency</i> (CDA - Canadá), <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS – França), <i>Federal Joint Committee</i> (G-BA – Alemanha) e ou pela <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC/PBS - Austrália) recomendam o uso do Alectinibe para o tratamento adjuvante de câncer do pulmão de células não pequenas ALK positivo em estágio IB (tumores de 4 cm ou mais) a IIIA, após ressecção completa do tumor em adultos.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
Proponente	Pareceristas
<p>O estudo ALINA demonstrou benefício de grande magnitude com o uso de alectinibe na adjuvância, em pacientes com CPNPC ALK+ ressecável. Esse é o primeiro estudo de terapia alvo para esse grupo de pacientes a mostrar benefício clínico, com alta certeza na evidência de melhora da sobrevida livre de doença. O estudo de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 315.449/QALY. No cenário proposto 1, a incorporação do alectinibe, considerando um market share que inicia em 40% e atinge 80% no quinto ano, resultaria num incremento acumulado em cinco anos de R\$ 65,9 milhões (média anual: R\$ 21.989.761). Já no cenário 2, onde o market share se inicia em 40% e atinge 100% no quinto ano, o incremento acumulado em cinco anos seria de R\$ 76,8 milhões (média anual: R\$ 25.615.342).</p>	<p>Os resultados do estudo ALINA demonstram que o uso de alectinibe como tratamento adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ALK-positivo, após a ressecção completa do tumor, proporciona benefícios clínicos relevantes em comparação à quimioterapia padrão. O alectinibe reduziu significativamente o risco de recorrência da doença, inclusive de metástase no sistema nervoso central, e apresentou um perfil de segurança aceitável, com baixa taxa de descontinuação por efeitos adversos, cerca de metade em comparação à quimioterapia padrão.</p> <p>O estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 315.449/QALY. Entretanto, diante da grande incerteza das probabilidades de transição relativas a tratamentos subsequentes, os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela. O impacto orçamentário incremental total no cenário projetado considerando a disponibilização do alectinibe em um horizonte temporal de cinco anos foi de R\$ 70.941.831, para uma população elegível de 23 pessoas, em média, ao ano.</p>

**Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final**

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>Reunião Técnica nº 43, em 27/08/2025.</p> <p>Gravação: <a href="https://www.youtube.com/live/_yQf8XTv_iQ?feature=shared">https://www.youtube.com/live/_yQf8XTv_iQ?feature=shared</a></p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 13ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada, em 05/09/2025.</p> <p>Gravação: <a href="https://www.youtube.com/live/jel7l9K59hw?feature=shared">https://www.youtube.com/live/jel7l9K59hw?feature=shared</a></p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Consulta Pública nº 161, aberta no período de 10 a 29/09/2025.</p> <p>Página: <a href="https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/161">https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/161</a></p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>Audiência Pública nº 59, em 19/09/2025, das 9h30 às 12h30.</p> <p>Gravação: <a href="https://www.youtube.com/live/GYWwEMxfg-Q?feature=shared">https://www.youtube.com/live/GYWwEMxfg-Q?feature=shared</a></p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
-----
RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS
-----

**5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL**
**Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras)**

<p><b>Por que este relatório foi feito?</b></p> <p>Este relatório foi elaborado para descobrir quais são os benefícios, riscos e custos do uso do cloridrato de alectinibe no tratamento adjuvante (que é um tratamento complementar após a</p>
---

cirurgia) de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado.

**O que é [condição clínica] e como ela é tratada?**

O câncer de pulmão se origina do crescimento desordenado das células pulmonares, podendo se apresentar como câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Em estágios iniciais, os pacientes podem ser assintomáticos, ao passo que estágios avançados podem levar a diversas complicações e à morte. A evolução da doença depende do estágio no momento do diagnóstico, que deve, preferencialmente, ocorrer em estágios iniciais da doença. O diagnóstico é realizado por meio de avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem. O tratamento pode incluir intervenção cirúrgica, seguida de quimioterapia.

**Como este relatório foi feito?**

Este relatório envolveu a avaliação de dados clínicos do uso do alectinibe provenientes de uma busca sistemática da literatura, bem como uma avaliação dos custos e do impacto no orçamento decorrentes da incorporação deste novo medicamento.

**Quais foram os principais resultados encontrados?**

Um estudo realizado em diferentes centros de pesquisa em vários países comparou dois tratamentos para pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) que tinham um tipo específico de marcador chamado ALK-positivo e que já haviam passado por cirurgia para remover o tumor. Os dois grupos do estudo foram alectinibe por via oral por até dois anos e quimioterapia (QT) padrão à base de platina por cerca de dois meses. O estudo mostrou que após dois anos de seguimento, aproximadamente 94% das pessoas que tomaram alectinibe estavam sem sinal de retorno da doença, em comparação a 63% no grupo que utilizou QT. Isso representou uma redução de risco de 76% de retorno da doença ou da pessoa morrer no grupo com alectinibe em comparação com o QT. Outro resultado importante foi a redução de risco de metástase no cérebro, sendo 78% menor no grupo com alectinibe comparado com QT. Sobre a segurança, apesar do tratamento com alectinibe durar mais tempo (2 anos vs. 2 meses), a quantidade de efeitos colaterais foi parecida nos dois grupos. Os efeitos colaterais mais comuns com alectinibe foram aumento da creatina quinase (um exame de sangue) e constipação; e com QT foram náusea e perda de apetite. Menos pessoas pararam o tratamento com alectinibe por causa dos efeitos adversos (5,5% contra 12,5%). Em suma, o alectinibe, quando usado após a cirurgia, foi mais eficaz do que a QT para impedir o retorno do câncer e teve um perfil de segurança aceitável, mesmo sendo usado por mais tempo. Caso este tratamento seja incorporado no setor de saúde suplementar, haverá um aumento de gastos de R\$ 70.941.831,78 em cinco anos.

## **6. CONDIÇÃO CLÍNICA**

### **6.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS**

O câncer de pulmão se origina da proliferação descontrolada de células no tecido pulmonar e pode se disseminar para linfonodos e outros órgãos, sendo classificado em dois grandes grupos histológicos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). O CPCNP representa aproximadamente 85% dos casos e inclui os subtipos adenocarcinoma, carcinoma escamoso (epidermoide), carcinoma adenoescamoso, carcinoma de grandes células (não neuroendócrino), carcinoma sarcomatoide e carcinoma NUT (1).

O câncer de pulmão é o segundo mais incidente no mundo, totalizando 2.206.771 novos casos estimados e tendo causado 1.796.144 mortes em 2020, correspondendo a um risco de 31,50 casos a cada 100 mil homens e 14,60 a cada 100 mil mulheres. O adenocarcinoma é o subtipo de CPCNP mais prevalente, correspondendo a 40-50% dos casos (2,3).

No Brasil, o número estimado de casos novos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 32.560 casos, sendo 18.020 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres, correspondendo a um risco estimado de 15,06 casos por 100 mil habitantes. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, em 2020, ocorreram cerca de 28 mil óbitos por câncer de pulmão no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 15,46 mortes para cada 100 mil homens e de 11,65 para cada 100 mil mulheres. O CPCNP representa aproximadamente 80%–85% dos casos de câncer de pulmão no país, sendo a forma mais comum o adenocarcinoma, seguida pelo carcinoma escamoso (4).

Pacientes com câncer de pulmão podem apresentar sintomas inespecíficos, que se confundem a outras condições pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose ou infecções respiratórias. Em estágios iniciais, a doença pode ser assintomática e ser descoberta incidentalmente por meio de exames de imagem. Os sintomas respiratórios mais comuns incluem tosse persistente, hemoptise, dispneia e dor torácica (5), podendo levar a sinais específicos, como rouquidão (compressão do nervo laríngeo recorrente), dispneia por paralisia do diafragma (compressão do nervo frênico) ou síndrome de Horner (invasão do simpático cervical), especialmente nos tumores apicais, como os de Pancoast (6).



Em estágios mais avançados, são comuns sintomas sistêmicos como perda de peso, anorexia, fadiga e febre de origem indeterminada. A presença de metástases cerebrais, hepáticas, ósseas ou suprarrenais pode causar cefaleia, alterações neurológicas, dor óssea, icterícia e alterações eletrolíticas, respectivamente (5).

Dentre os pacientes portadores de CPNPC, até 5% são positivos para rearranjos no gene que codifica a quinase de linfoma anaplásico (ALK, do inglês *anaplastic lymphoma kinase*), um receptor de tirosina quinase pertencente à superfamília do receptor de insulina, envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso (7). O gene que codifica o ALK pode sofrer rearranjos, resultando em desregulação e sinalização inadequada do receptor (8). O rearranjo mais comum do oncogene ALK é a sua fusão com outro gene parceiro, responsável pela expressão da proteína de equinoderme associada a microtúbulos 4 (EML4 - *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) (8,9).

A doença ALK+ apresenta características específicas, acometendo pacientes mais jovens (55 a 65 anos), não-fumantes ou com histórico de tabagismo leve, portadores do subtipo adenocarcinoma, cujo diagnóstico é obtido em estágio mais avançado em relação àqueles com outros tipos de CPNPC. Além disso, a doença ALK+ é mais agressiva e tem pior prognóstico, com maior risco de desenvolvimento de metástases cerebrais, identificadas em cerca de 50 a 60% dos casos no curso da doença, e com importante impacto na qualidade de vida dos pacientes (8).

O prognóstico do CPCNP depende diretamente do estágio do diagnóstico e do perfil molecular do tumor. Em estágios iniciais (I–II), a taxa de sobrevida em cinco anos pode ultrapassar 60% com tratamento cirúrgico. Em estágios localmente avançados (IIIA–IIIB), a sobrevida é de cerca de 13% a 36%. Em casos metastáticos (estágio IV), a mediana de sobrevida é inferior a um ano sem tratamento dirigido, mas pode ser prolongada com terapias-alvo ou imunoterapia (10,11).

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito (5). Já o diagnóstico definitivo do CNCNP é baseado na correlação clínico-radiológica, na confirmação histopatológica e no estadiamento tumoral. A tomografia computadorizada de tórax com contraste é o principal exame inicial para detecção e avaliação de extensão. A biópsia guiada por imagem, broncoscopia ou mediastinoscopia permite a análise histológica e imunohistoquímica, essencial para a subtipagem correta (12,13).



A classificação histológica dos tumores de pulmão segue os critérios da Organização Mundial da Saúde, sendo os principais marcadores utilizados na imunohistoquímica o TTF-1 e a napsina A para adenocarcinoma, e a p40 para carcinoma escamoso (13). A avaliação molecular, especialmente em adenocarcinomas, é fundamental para a escolha terapêutica e deve incluir testes para mutações em EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, entre outros, bem como a expressão de PD-L1 para indicação de imunoterapia (5,14).

O estadiamento segue a classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* (8ª edição), que considera o tamanho e a extensão do tumor primário (T), comprometimento linfonodal (N) e presença de metástases (M), que resultam no estadiamento combinado, conforme apresentado a seguir. O estadiamento orienta a estratégia terapêutica, que pode incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo e imunoterapia, isoladas ou combinadas (15).

**Quadro 5. Classificação TNM de estadiamento do câncer de pulmão da *American Joint Committee on Cancer* – 8ª edição**

Tamanho e a extensão do tumor primário	
Categoria	Descrição
<b>TX</b>	Tumor primário não avaliado ou evidência apenas por células tumorais em escarro/lavado brônquico
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	Tumor ≤3 cm, rodeado por pulmão ou pleura, sem invasão brônquica - T1a: ≤1 cm - T1b: >1 cm até 2 cm - T1c: >2 cm até 3 cm
<b>T2</b>	Tumor >3 cm até 5 cm, ou que invade brônquio principal, pleura visceral, ou causa atelectasia - T2a: >3 cm até 4 cm - T2b: >4 cm até 5 cm
<b>T3</b>	Tumor >5 cm até 7 cm, ou que invade parede torácica, nervo frênico, pleura parietal, pericárdio parietal ou nódulo(s) tumoral(is) separado(s) no mesmo lobo
<b>T4</b>	Tumor >7 cm, ou que invade estruturas como diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, carina, esôfago, corpo vertebral, ou com nódulo(s) tumoral(is) em lobo diferente do mesmo pulmão
Comprometimento linfonodal	
Categoria	Descrição

<b>N0</b>	Sem metástase linfonodal regional
<b>N1</b>	Linfonodos peribrônquicos ipsilaterais, hilares ou intrapulmonares
<b>N2</b>	Linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais
<b>N3</b>	Linfonodos mediastinais ou hilares contralaterais, ou supraclaviculares/escalares ipsi ou contralaterais
<b>Presença de metástases</b>	
<b>Categoria</b>	<b>Descrição</b>
<b>M0</b>	Sem metástase à distância
<b>M1a</b>	Derrame pleural/pericárdico maligno ou nódulos contralaterais/pulmonares adicionais
<b>M1b</b>	Uma única metástase em órgão extratorácico
<b>M1c</b>	Múltiplas metástases em um ou mais órgãos extratorácicos

**Quadro 6. Classificação combinada de estadiamento do câncer de pulmão da American Joint Committee on Cancer – 8ª edição**

Estágio	T (Tumor)	N (Linfonodos)	M (Metástases)
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA1</b>	T1a ( $\leq 1$ cm)	N0	M0
<b>IA2</b>	T1b ( $>1-2$ cm)	N0	M0
<b>IA3</b>	T1c ( $>2-3$ cm)	N0	M0
<b>IB</b>	T2a ( $>3-4$ cm)	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b ( $>4-5$ cm)	N0	M0
<b>IIB</b>	T1–T2	N1	M0
<b>IIB</b>	T3 ( $>5-7$ cm ou invasão local limitada)	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1–T2	N2	M0
<b>IIIA</b>	T3	N1–N2	M0
<b>IIIB</b>	T4 ( $>7$ cm ou invasão extensa)	N2	M0
<b>IIIB</b>	T3–T4	N3	M0
<b>IIIC</b>	T4	N3	M0
<b>IVA</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b
<b>IVB</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1c

## 6.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

As diretrizes terapêuticas para o tratamento do CPCNP variam conforme o estadiamento da doença, o perfil molecular tumoral, a expressão de biomarcadores e o estado funcional do paciente. Pacientes com tumores positivos para ALK (quinase de linfoma anaplásico) nos estágios IB a IIIA

representam uma população com potencial benefício de terapias-alvo na fase adjuvante, especialmente após ressecção cirúrgica completa.

Segundo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), para pacientes cuja doença encontra-se em Estágio IB (>4 cm) recomenda-se a ressecção do tumor, seguida de quimioterapia adjuvante; em estágios II e IIIA, recomenda-se a cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante. Em alguns casos, pode ser realizada terapia sistêmica pré-operatória ou quimiorradiação pré-operatória. Para pacientes ALK+, podem ser usados inibidores ALK adjuvantes após a ressecção total do tumor (16).

Segundo a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), para pacientes cuja doença encontra-se em Estágio IB a IIIA, recomenda-se a cirurgia com quimioterapia adjuvante com cisplatina (ou carboplatina) em combinação com vinorelbina, gemcitabina, docetaxel ou pemetrexede, para casos de tumor totalmente ressecável. Em casos de tumor  $\geq 4$  cm e N0 a quimioterapia indicada é carboplatina em combinação com paclitaxel (17).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde (5), o tratamento também varia em função do estágio da doença. Para o estágio I, recomenda-se ressecção cirúrgica conservadora (lobectomia, segmentectomia ou ressecção em cunha) ou radioterapia torácica radical para doentes com contraindicação médica para cirurgia.

Para o estágio II, recomenda-se ressecção cirúrgica (pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar) ou radioterapia torácica radical para doentes com contraindicação médica para cirurgia; seguida de quimioterapia adjuvante; ou ainda radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor de Pancoast ou invasão de parede torácica).

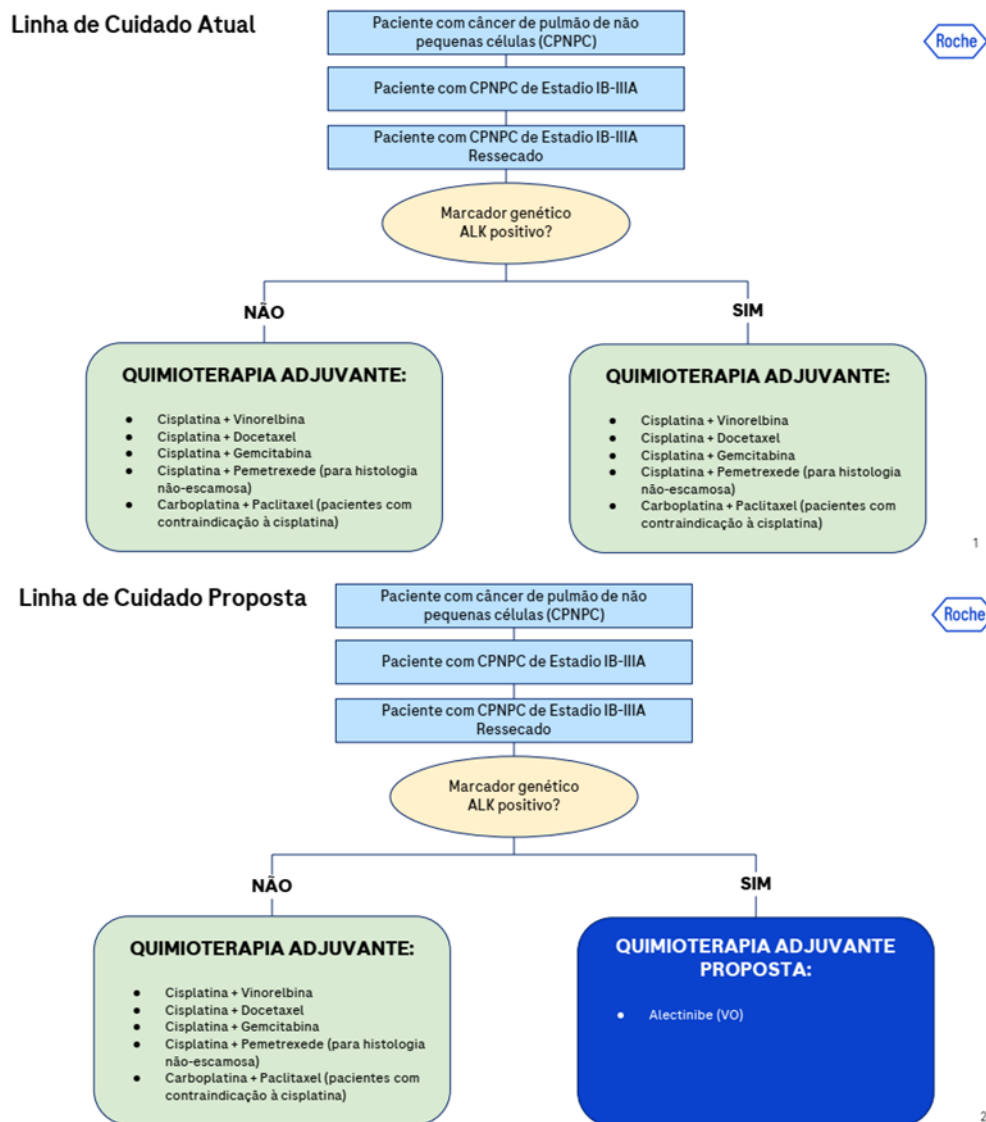
Para o estágio IIIA recomenda-se ressecção cirúrgica (pneumectomia, lobectomia ou ressecção segmentar pulmonar) ou radioterapia torácica radical associada à quimioterapia para doentes com invasão linfática N2 ou contraindicação médica para cirurgia; radioterapia torácica radical, para doentes com contraindicação médica para quimiorradiação; quimioterapia adjuvante, após cirurgia; ou ainda radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica (tumor de Pancoast ou invasão de parede torácica).

## **7. TECNOLOGIA**

### **7.1. FLUXOGRAMA DA LINHA DE CUIDADO**

O PROPONENTE apresentou em documento adicional o fluxograma da linha de cuidado atual do tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado e a linha de cuidado proposta com a inclusão do alectinibe como opção terapêutica em documento adicional [20252000279\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]. Atualmente, o tratamento com cobertura na Saúde Suplementar para os estágios iniciais da doença consiste na ressecção cirúrgica do tumor associada à quimioterapia adjuvante baseada em platina. De acordo com a indicação proposta pelo demandante, o alectinibe seria uma opção à quimioterapia à base de platina para os pacientes elegíveis (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma da linha de cuidado atual e com a inclusão do alectinibe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+), em estágio IB a IIIA, completamente ressecado.



## 7.2. DESCRIÇÃO

O alectinibe é um inibidor oral de tirosina quinase (ITQ) de segunda geração, altamente seletivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) e eficaz também contra mutações resistentes como ALK-G1202R. Foi desenvolvido para tratar pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) com translocação ALK positiva. Como mecanismo de ação, o alectinibe inibe a fosforilação da proteína ALK e a sinalização de *downstream*, interrompendo a proliferação de células tumorais ALK+. O fármaco atravessa a barreira hematoencefálica, sendo eficaz contra metástases no sistema nervoso central (SNC).

O alectinibe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (18) para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPNPC ALK+ localmente avançado ou metastático; para o tratamento de pacientes com CPNPC ALK+, localmente avançado ou metastático que sejam intolerantes ou que tenham progredido durante o uso de crizotinibe; e para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com CPNPC ALK+ em estágios iniciais (IB a IIIA) após ressecção do tumor. Na *Food and Drug Administration* – FDA (19), possui registro para o tratamento de adultos com CPNPC ALK+ metastático e para o tratamento adjuvante pós-ressecção de adultos com CPNPC ALK+ (tumor maior ou igual 4 cm ou com linfonodo positivo). Na *European Medicine Agency* – EMA (20), possui registro para uso em monoterapia no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC ALK+ avançado, inclusive aqueles previamente tratados com crizotinibe ou com alto risco de recorrência, após a ressecção completa do tumor.

A tecnologia em análise já consta no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK). A pesquisa de mutação para ALK também está disponível no Rol da ANS.

#### Quadro 7. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	ALECTINIBE
3	<b>Nome comercial</b>	Alecensa®
4	<b>Fabricante</b>	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
5	<b>Detentor do registro</b>	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
6	<b>Apresentação</b>	Comprimido (cápsula dura) de 150 mg
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p><b>Tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado ou metastático</b></p> <p>Alecensa® está indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) localmente avançado ou metastático.</p> <p>Alecensa® está indicado para o tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático positivo para ALK que tenham progredido durante o uso de crizotinibe, ou que sejam intolerantes a ele.</p> <p><b>Tratamento adjuvante de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) após cirurgia</b></p> <p>Alecensa® está indicado para o tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) no estágio IB (tumores ≥ 4 cm) até IIIA.</p>

8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	Tratamento adjuvante após ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) no estágio IB (tumores $\geq 4$ cm) até IIIA.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>A dose recomendada de <b>Alecensa</b><sup>®</sup> é de 600 mg (quatro cápsulas de 150 mg) administradas por via oral duas vezes ao dia (dose diária total de 1200 mg). Pacientes com insuficiência hepática grave subjacente devem receber a dose de 450 mg, administrada oralmente, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg).</p> <p>O tratamento deve ser continuado até a recorrência da doença, toxicidade não manejável ou por 2 anos, o que ocorrer primeiro.</p> <p>As cápsulas duras de <b>Alecensa</b><sup>®</sup> devem ser ingeridas com alimento, devem ser engolidas inteiras e não devem ser abertas ou dissolvidas.</p>
10	<b>Patente/ registro na ANVISA</b>	<p>Registro na ANVISA: 1010006680014 (18).</p> <p>Patente: número de depósito e data de concessão não são publicamente acessíveis.</p>
11	<b>Contraindicações</b>	<b>Alecensa</b> <sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a alectinibe ou a quaisquer de seus excipientes.
12	<b>Precauções</b>	<p><b>Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite:</b> Os pacientes devem ser monitorados em relação a sintomas pulmonares indicativos de pneumonite. <b>Alecensa</b><sup>®</sup> deve ser imediatamente interrompido em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite e deve ser definitivamente descontinuado se não for identificada nenhuma outra potencial causa de DPI/pneumonite.</p> <p><b>Hepatotoxicidade:</b> Função hepática, o que inclui ALT, AST e bilirrubina total deve ser monitorada no período basal e depois a cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento. Depois, o monitoramento deve ocorrer periodicamente, porque os eventos podem ocorrer depois dos três meses, com testes mais frequentes em pacientes que desenvolverem elevações de transaminase e bilirrubina. Com base na severidade da reação adversa à droga, suspenda <b>Alecensa</b><sup>®</sup> e reinicie com uma dose reduzida ou descontinue definitivamente <b>Alecensa</b><sup>®</sup>.</p> <p><b>Mialgia grave e elevação de creatina fosfoquinase (CPK):</b> Oriente os pacientes a reportarem qualquer dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicada. Avalie os níveis de CPK a cada duas semanas no primeiro mês de tratamento e de acordo com a indicação clínica em pacientes reportando sintomas. Com base na severidade da elevação de CPK, suspenda <b>Alecensa</b><sup>®</sup> e depois reinicie ou reduza a dose.</p> <p><b>Bradicardia:</b> A frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser monitoradas conforme indicação clínica. A modificação da dose não é necessária em caso de bradicardia assintomática. Se os pacientes apresentarem bradicardia sintomática ou eventos potencialmente fatais, as medicações concomitantes que reconhecidamente provocam bradicardia, bem como as medicações anti-hipertensivas devem ser avaliadas e o tratamento com <b>Alecensa</b><sup>®</sup> deve ser ajustado.</p> <p><b>Anemia hemolítica:</b> Se a concentração de hemoglobina estiver abaixo de 10 g/dL e houver suspeita de anemia hemolítica, suspenda <b>Alecensa</b><sup>®</sup> e inicie os testes laboratoriais apropriados. Se a anemia hemolítica for confirmada, retome com uma dose reduzida após a resolução ou descontinue <b>Alecensa</b><sup>®</sup> definitivamente.</p>

		<p><b>Fotossensibilidade:</b> Os pacientes devem ser orientados a evitar exposição prolongada ao sol enquanto estiverem tomando <b>Alecensa®</b> e durante pelo menos 7 dias depois da descontinuação do tratamento. Os pacientes também devem ser orientados a usar filtro solar de amplo espectro para ultravioleta A (UVA) / ultravioleta B (UVB) e protetor labial (FPS <math>\geq</math> 50) para ajudar na proteção contra potencial queimadura solar.</p> <p><b>Toxicidade embriofetal:</b> <b>Alecensa®</b> pode provocar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Quando administrado em ratas e coelhas prenhes, alectinibe causou toxicidade embriofetal. Recomendado que pacientes do sexo feminino férteis ou mulheres férteis que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino que recebem <b>Alecensa®</b> precisam utilizar métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e durante pelo menos três meses depois da última dose de <b>Alecensa®</b>.</p> <p><b>Abuso e dependência de drogas:</b> Não se aplica.</p> <p><b>Capacidade para dirigir e operar máquinas:</b> Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas. <b>Alecensa®</b> tem pequena influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas, pois os pacientes podem apresentar bradicardia sintomática (por exemplo, síncope, tontura, hipotensão) ou distúrbios de visão enquanto tomam <b>Alecensa®</b>.</p> <p><b>Intolerância à lactose:</b> Este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência congênita de lactase ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento.</p> <p><b>Teor de sódio:</b> A dose diária de 1200 mg de <b>Alecensa®</b> contém 48 mg de sódio, equivalente a 2,4% da dose máxima diária recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto. Uso em populações especiais:</p> <p><b>Mulheres e homens com potencial reprodutivo - Contracepção:</b> Pacientes do sexo feminino férteis ou mulheres férteis que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino recebendo <b>Alecensa®</b> precisam usar métodos contraceptivos altamente efetivos durante o tratamento e pelo menos 3 meses depois da última dose de <b>Alecensa®</b>.</p> <p><b>Gravidez:</b> Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Mulheres férteis precisam ser orientadas a evitar a gravidez enquanto estiverem recebendo <b>Alecensa®</b>. Não foram realizados estudos clínicos de <b>Alecensa®</b> em gestantes. Com base em seu mecanismo de ação, <b>Alecensa®</b> pode causar dano fetal quando administrado a uma gestante. Pacientes do sexo feminino ou mulheres que sejam parceiras de pacientes do sexo masculino que recebem <b>Alecensa®</b> que fiquem grávidas enquanto recebem <b>Alecensa®</b> ou durante os 3 (três) meses depois da última dose de <b>Alecensa®</b> precisam entrar em contato com seu médico e devem ser orientadas sobre o potencial dano ao feto.</p>
--	--	---



		<p><b>Trabalho de parto e parto:</b> A segurança de <b>Alecensa®</b> durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecida.</p> <p><b>Lactação:</b> Não se sabe se <b>Alecensa®</b> é excretado no leite materno. Não foram conduzidos estudos para avaliar o impacto de <b>Alecensa®</b> sobre a produção do leite ou sua presença no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite materno e por causa do potencial dano à criança, as mães devem ser orientadas a não realizar o aleitamento materno enquanto estiverem recebendo <b>Alecensa®</b>.</p> <p><b>Uso pediátrico:</b> A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.</p> <p><b>Uso geriátrico:</b> Não é necessário ajuste de dose de <b>Alecensa®</b> em pacientes <math>\geq</math> 65 anos de idade. A idade não tem um efeito sobre a exposição a <b>Alecensa®</b>.</p> <p><b>Insuficiência renal:</b> Nenhum estudo farmacocinético formal foi conduzido e não foi coletado nenhum dado de população PK em pacientes que apresentam insuficiência renal grave; no entanto, como a eliminação de alectinibe através do rim é insignificante, não é necessário nenhum ajuste de dose na insuficiência renal.</p> <p><b>Comprometimento hepático:</b> Nenhum ajuste de dose é requerido para <b>Alecensa®</b> em pacientes com insuficiência hepática subjacente leve ou moderada. Pacientes com insuficiência hepática subjacente grave devem receber uma dose de 450 mg administradas oralmente, duas vezes ao dia (dose diária total de 900 mg).</p>
13	Eventos adversos	<p><b>Reações adversas muito comuns (<math>\geq 1/10</math>):</b> Obstipação, náuseas, diarreia, vômitos, edema, mialgia, creatina fosfoquinase sérica aumentada, erupção, reação de fotossensibilidade, bilirrubina aumentada, AST aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina aumentada, anemia, distúrbios da visão, bradicardia.</p> <p><b>Reações adversas comuns (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>):</b> Estomatite, disgeusia, aumento de peso, creatinina sérica aumentada, hiperuricemia, doença pulmonar intersticial / pneumonite.</p> <p><b>Reações adversas incomuns (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>):</b> Lesão hepática induzida por droga, lesão renal aguda, gota</p>

Fonte: **Alecensa® (cloridrato de alectinibe). Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S** [bula profissional]. 2025. Disponível em:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/1256276?numeroRegistro=101000668>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
O PARECERISTA utilizou a bula do Alecensa®, consultada em julho de 2025, para obter as informações do Quadro 7.

## 8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

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

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

☒ Revisão sistemática.

☐ Parecer técnico-científico (PTC).

☐ Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Nenhum comentário adicional.

### 8.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

Alectinibe é eficaz e seguro no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células ressecado com alteração do gene ALK?

**Quadro 8. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)**

Componente	Proponente	Pareceristas
<b>População</b>	Pacientes adultos com CPNPC, estágios IB a IIIA, ALK+	idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Alectinibe	idem
<b>Comparador</b>	Quimioterapia convencional (adjuvância)	idem

<b>Desfechos (outcomes)</b>	Primário: • Sobrevida livre de doença (SLD) Secundários: • Sobrevida livre de doença (SLD) no sistema nervoso central • Taxa de resposta • Eventos adversos não graves e graves	Primário: • Sobrevida livre de doença (SLD) Secundários: • Sobrevida livre de doença (SLD) no sistema nervoso central • Eventos adversos não graves e graves
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado fase 3	Ensaio clínico randomizado fase 2 e 3 e revisões sistemáticas com e sem metanálise.

[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20252000279\_PTC - Revisão Sistemática – página 24]

<b>Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO</b>
A pergunta estruturada está adequada. Os PARECERISTAS somente incluíram nos critérios de elegibilidade ECR de fase 2.

## 8.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 9**.

**Quadro 9. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)**

<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	Estudos do tipo ensaios clínicos randomizados que avaliaram eficácia e segurança do tratamento de pacientes com CPNPC com alteração do gene ALK em uso de alectinibe comparado à quimioterapia convencional, ambos como tratamento adjuvante após ressecção do tumor	idem
<b>Exclusão (PICOS)</b>	Foram excluídas revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções,	idem

	estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais, e estudos sem grupo comparador.	
<b>Outros critérios</b>	Sem restrição de data e de idioma	idem

<b>Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade</b>
Nenhum comentário adicional.

### 8.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

**Quadro 10. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)**

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>
<b>MEDLINE (via Pubmed)</b>	<b>Proponente</b>	908 (Data: 15/04/2025)
	(((("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR "carcinomas"[All Fields] OR "carcinoma s"[All Fields]) AND "Non-Small-Cell"[All Fields] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields])) OR "carcinoma non small cell lung"[Text Word] OR "carcinoma non small cell lung"[Text Word] OR "carcinomas non small cell lung"[Text Word] OR "lung carcinoma non small cell"[Text Word] OR "lung carcinomas non small cell"[Text Word] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[Text Word] OR "carcinoma non small cell lung"[Text Word] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[Text Word] OR "non small cell lung carcinoma"[Text Word] OR "non small cell lung carcinoma"[Text Word] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[Text Word] OR "non small cell lung carcinoma"[Text Word]) AND ("alectinib"[Supplementary Concept] OR "alectinib"[Text Word] OR "CH5424802"[Text Word] OR "RO5424802"[Text Word] OR "Alecensa"[Text Word]))	858

	(((("carcinoma"[mh] OR "carcinoma"[tiab] OR "carcinomas"[tiab]) AND "Non-Small-Cell"[tiab] AND ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[tiab])) OR "carcinoma non small cell lung"[tiab] OR "carcinoma non small cell lung"[tiab] OR "carcinomas non small cell lung"[tiab] OR "lung carcinoma non small cell"[tiab] OR "lung carcinomas non small cell"[tiab] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas"[tiab] OR "carcinoma non small cell lung"[tiab] OR "Non-Small Cell Lung Cancer"[tiab] OR "non small cell lung carcinoma"[tiab] OR "non small cell lung carcinoma"[tiab] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer"[tiab] OR "non small cell lung carcinoma"[tiab]) AND ("alectinib"[Supplementary Concept] OR "alectinib"[tw] OR "CH5424802"[tw] OR "RO5424802"[tw] OR "Alecensa"[tw])	(Data: 25/06/25)
<b>Embase</b>	<b>Proponente</b>	1377
	(("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, Non Small Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"):ti,ab,kw OR ("Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"):ti,ab,kw OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinomas"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, Non-Small Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Non-Small Cell Lung Cancer"):ti,ab,kw OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Non Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Nonsmall Cell Lung Cancer"):ti,ab,kw OR ("Non-Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw ) AND ("alectinib"):ti,ab,kw OR ("CH5424802"):ti,ab,kw OR ("RO5424802"):ti,ab,kw OR ("Alecensa"):ti,ab,kw )	(Data: 15/04/2025)
	<b>Pareceristas</b>	632
	(("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab OR ("Carcinoma, Non Small Cell Lung"):ti,ab OR ("Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab OR ("Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"):ti,ab OR ("Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"):ti,ab OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinomas"):ti,ab OR ("Carcinoma, Non-Small Cell Lung"):ti,ab OR ("Non-Small Cell Lung Cancer"):ti,ab OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"):ti,ab OR ("Non Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab OR ("Nonsmall Cell Lung Cancer"):ti,ab OR ("Non-Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab) AND ("alectinib"):ti,ab OR ("CH5424802"):ti,ab OR ("RO5424802"):ti,ab OR ("Alecensa"):ti,ab) AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	(Data: 25/06/25)
	<b>Proponente</b>	171

<b>Cochrane Library</b>	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] this term only #2 ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, Non Small Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Carcinomas, Non-Small-Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Lung Carcinoma, Non-Small-Cell"):ti,ab,kw OR ("Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"):ti,ab,kw OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinomas"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, Non-Small Cell Lung"):ti,ab,kw OR ("Non-Small Cell Lung Cancer"):ti,ab,kw OR ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Non Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Nonsmall Cell Lung Cancer"):ti,ab,kw OR ("Non-Small Cell Lung Carcinoma"):ti,ab,kw #3 ("alectinib"):ti,ab,kw OR ("CH5424802"):ti,ab,kw OR ("RO5424802"):ti,ab,kw OR ("Alecensa"):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 #5 #4 AND #3	(Data: 15/04/2025)
	<b>Parecerista</b>	1 RS e 174 trials (Data: 25/06/25)
	Cochrane Review matching (((("carcinoma" OR "carcinoma" OR "carcinomas") AND "Non-Small-Cell" AND ("lung" OR "lung")) OR "carcinoma non small cell lung" OR "carcinoma non small cell lung" OR "carcinomas non small cell lung" OR "lung carcinoma non small cell" OR "lung carcinomas non small cell" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "carcinoma non small cell lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "non small cell lung carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "non small cell lung carcinoma") AND ("alectinib" OR "CH5424802" OR "RO5424802" OR "Alecensa") in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	

**Quadro 11. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)**

Fonte	Proponente	Pareceristas
<b>1</b>	<i>websites</i> de agências de ATS e em instituições correlatas e suas bases de dados	ClinicalTrials.gov
<b>2</b>	Google® e outras ferramentas <i>online</i>	-
<b>3</b>	buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas	-

#### Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

O PROPONENTE realizou buscas nas bases de dados MEDLINE via PubMed, EMBASE e Cochrane Library em 15/04/2025. Também realizou buscas manuais em todas as referências dos estudos incluídos, *websites* de agências de ATS e em instituições correlatas e suas bases de dados, Google® e outras ferramentas *online*.

As estratégias de busca do PROPONENTE estavam adequadas e foram as mesmas utilizadas para a busca de evidências pelos PARECERISTAS nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library em 26/06/2025. Os PARECERISTAS utilizaram os filtros de artigo completo e duplicidades com a base Medline via Pubmed na estratégia de busca da base EMBASE. Foram realizadas buscas adicionais no ClinicalTrials.gov.

## 8.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

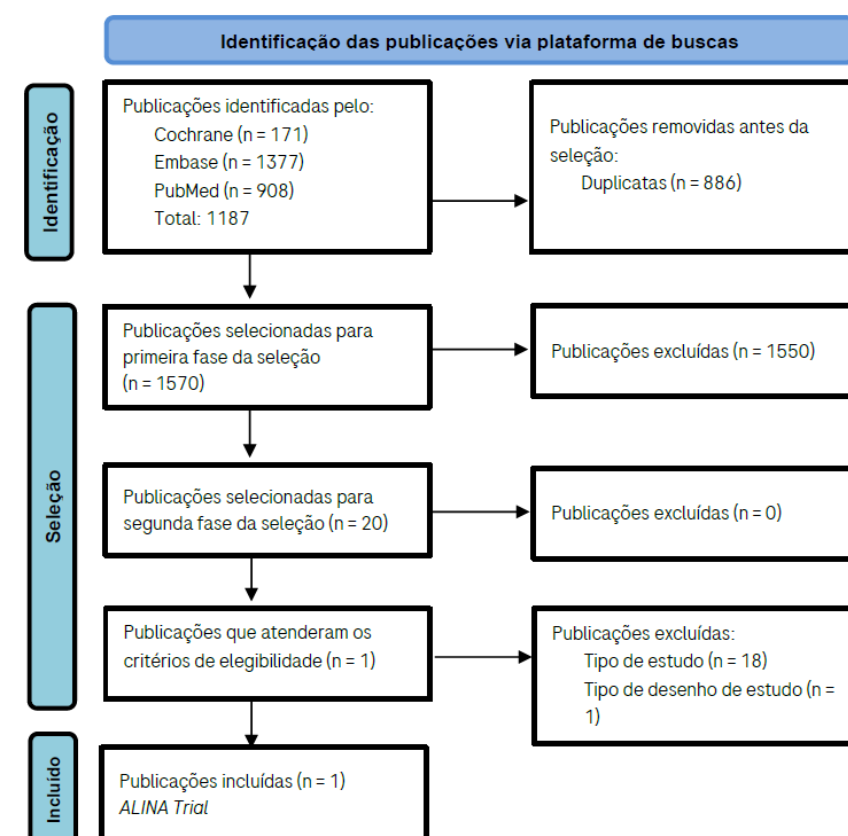
**Quadro 12. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)**

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<b>Plataforma</b>	EndNote Desktop® versão 20 para a identificação e remoção das duplicatas e Rayyan para seleção dos estudos	Adequada	Rayyan para remoção de duplicidade e seleção dos estudos
<b>Revisores envolvidos</b>	Dois revisores de modo independente	Adequada	Um pesquisador com revisão de um segundo
<b>Resolução divergências</b>	Terceiro revisor	Adequada	Terceiro pesquisador
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<b>Organização dos dados</b>	Cita apenas formulário construído para o estudo, sem informar	Parcialmente Adequado	Microsoft Excel®

	qual <i>software</i> foi usado		
<b>Revisores envolvidos</b>	Não informado	Sem informação	Um pesquisador com revisão de um segundo
<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Sem informação	Terceiro pesquisador

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
O processo de seleção e extração dos resultados foi considerado parcialmente adequado, devido à falta de informação sobre o formulário prévio para extração e sobre quantos pesquisadores estavam envolvidos na extração.

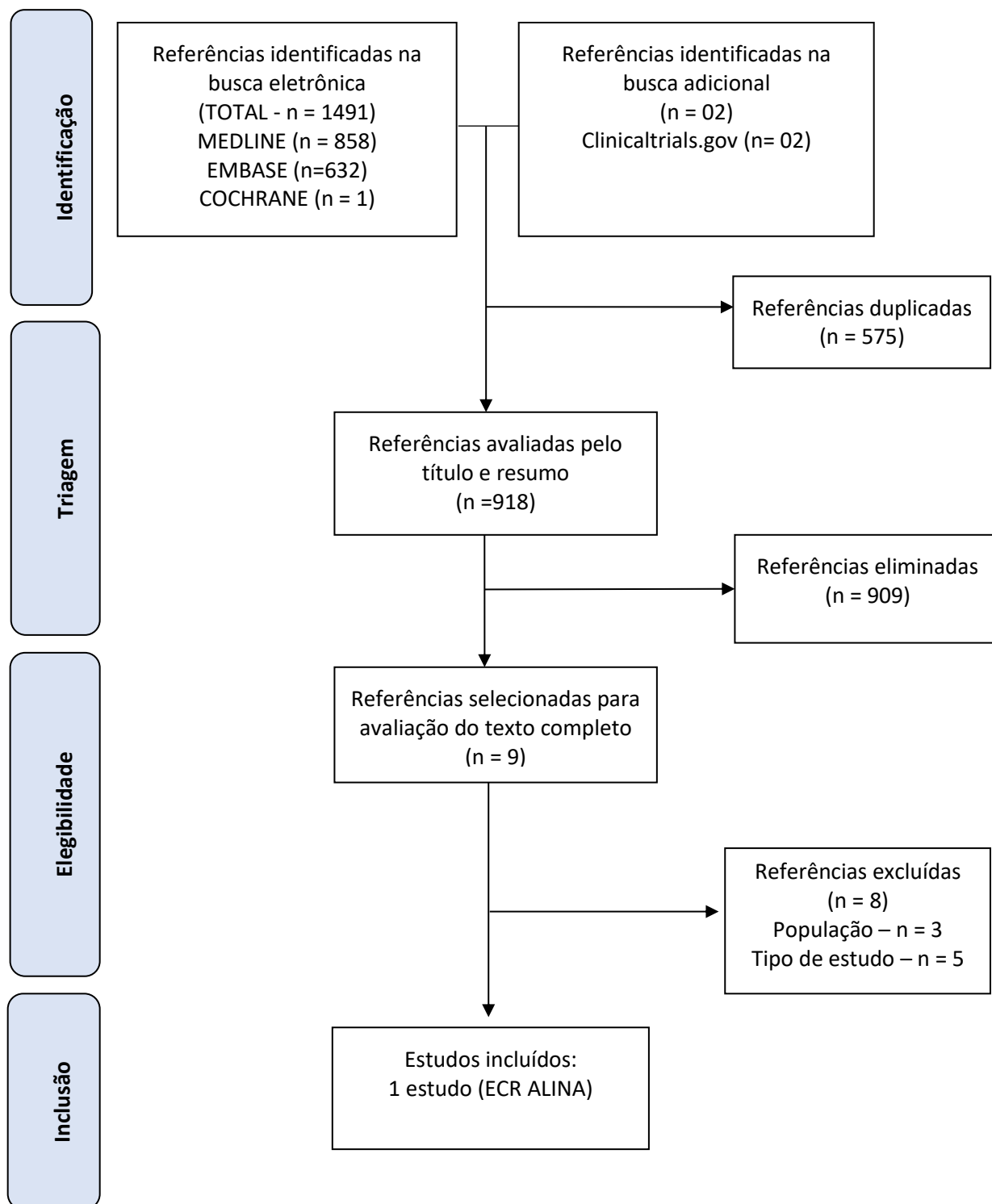
**Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.**



Adaptado de PRISMA 2020 (44).



**Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia, versão dos PARECERISTAS.**



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA
O PROPONENTE selecionou apenas um ECR correspondente ao estudo ALINA em seu parecer. A seleção dos estudos está adequada e justificada, sendo similar à seleção realizada pelos PARECERISTAS que também resultou na seleção do ECR ALINA.

**Quadro 13. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)**

PROponente	
Estudo	Razão para exclusão
Ahn et al., (2023) (21)	Tipo de publicação
Arnold et al., (2024) (22)	Tipo de publicação
Arter et al., (2024)(23)	Tipo de publicação
Beck et al., (2024)(24)	Tipo de publicação
Chang et al., (2024)(25)	Tipo de publicação
Christopoulos (2024)(26)	Tipo de desenho do estudo
Cortinovis et al., (2024)(27)	Tipo de publicação
Euctrs (2018) (28)	Tipo de publicação
Horinouchi et al., (2024)(29)	Tipo de publicação
Jayakrishnan et al., (2024)(30)	Tipo de publicação
Nagasaka et al., (2024)(31)	Tipo de publicação
Nishio et al., (2024) (32)	Tipo de publicação
Paoletti et al., (2024)(33)	Tipo de publicação
Sentana-Lledo et al., (2022)(34)	Tipo de publicação
Shah et al., (2024) Deveria ser Solomon et al., (2023) (35)	Tipo de publicação
Solomon et al., (2019)(36)	Tipo de publicação
Solomon et al., (2023) (35)	Tipo de publicação
Solomon et al., (2024)(37)	Tipo de publicação
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão

Cortinovis et al., (2024) (27)	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Hu et al., (2025)(38)	Desenho de estudo (retrospectivo)
Samacá-Samacá et al., (2023)(39)	Desenho de estudo (revisão sistemática com metanálise em rede)
Kunz et al., (2022)(40)	População (pacientes com metástase)
Zheng et al., (2022)(41)	Desenho de estudo (metanálise em rede Bayesiana)
de Leeuw et al., (2023) (42)	Desenho de estudo (série de casos)
Nagasaka et al., (2024)(31)	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Davies et al., (2018) (43)	População (pacientes com metástase)

<b>Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão</b>
Nenhum comentário adicional.

## Estudos em andamento

<b>Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento</b>
O PROPONENTE não apresentou estudos em andamento. Na busca feita pelos PARECERISTAS o único estudo incluído foi o ALINA (NCT03456076), já selecionado na Revisão Sistemática.

## 8.5. RESULTADOS

### 8.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE apresentou as características e os resultados do estudo incluído, a saber, Wu *et al.*, 2024 (7). de forma descritiva e em tabela apresentada no Quadro 14, páginas 28-34 do seu dossiê (20252000279\_PTC - Revisão Sistemática).

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo estudo. A descrição das características dos estudos elaborada pelos PARECERISTAS é apresentada no Quadro 15.

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE.

Autor, ano	Título	Países com representação na amostra (n)	Tipo de estudo, fase	População	Intervenção, Comparador	Desfechos	Protocolo
<b>ALINA trial Wu, et al. 2019 (7)</b>	<i>Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.</i>	Austrália, Áustria, Bielorrússia, Bósnia e Herzegovina, China, Dinamarca, Egito, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Israel, Itália, Japão, Cazaquistão, República da Coreia, Polónia, Romênia, Rússia, Espanha, Taiwan, Tailândia, Turquia, Reino Unido, Ucrânia, Estados Unidos (26)	ECR de fase III	Adultos (18 anos ou mais) com CPNPC completamente ressecado, em estágio IB (tumores $\geq 4$ cm), II ou IIIA, com alteração do gene ALK	Randomizado: N = 257 Grupo Alectinibe: 130 Grupo Quimioterapia: 127	Sobrevida livre de doença, sobrevida global, sobrevida livre de doença do SNC e eventos adversos	NCT03456076

Fonte: Elaboração própria

**Quadro 15. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.**

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e time point de avaliação	Financiamento
ALINA NCT03456076	Wu et al., (2024)(7)	Multicêntrico, internacional	ECR de fase III, aberto	Pacientes adultos com CPCNP, ALK positivo, apresentando tumores totalmente ressecáveis, nos estágios IB (tumores $\geq 4$ cm), II ou IIIA  (n=257)	Alectinibe 600 mg duas vezes ao dia por 24 meses  (n=130)	Quimioterapia (QT) intravenosa a base de platina por quatro ciclos de 21 dias  (n=127)  Opções de QT (Cisplatina + Pemetrexede, Cisplatina + Vinorelbina ou Cisplatina + Gencitabina. No caso de intolerância à cisplatina, os pacientes poderiam mudar para carboplatina	Após 2 anos  <u>Primário:</u> • Sobrevida livre de doença (SLD)  <u>Secundários:</u> • Sobrevida livre de doença (SLD) no sistema nervoso central • Eventos adversos não graves e graves	Hoffmann-La Roche
<b>Principais critérios de inclusão e exclusão</b>								
<u>Critérios de inclusão:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Idade <math>\geq 18</math> anos</li> <li>Ressecção completa do CPNPC confirmado histologicamente em estágio IB (tumor <math>\geq 4</math> cm) até estágio IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), conforme <i>Union Internationale Contre le Cancer / American Joint Committee on Cancer</i>, 7ª edição, com margens negativas, de 4 a 12 semanas antes da inscrição</li> <li>Caso a mediastinoscopia não tenha sido realizada no pré-operatório, espera-se que, no mínimo, tenha sido realizada uma amostragem sistemática dos linfonodos mediastinais</li> <li>Doença ALK-positiva documentada, de acordo com um teste aprovado pela FDA e com marcação CE</li> <li>Elegível para receber um regime de quimioterapia à base de platina, de acordo com as bulas ou diretrizes locais</li> </ul>								

- Status de Desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group: Grau 0 ou 1
- Função hematológica e renal adequada
- Para mulheres com potencial para engravidar: concordância em permanecer abstinente ou usar métodos contraceptivos com taxa de falha < 1% ao ano durante o período de tratamento e por pelo menos 90 dias após a última dose de alectinibe ou de acordo com as bulas ou diretrizes locais para quimioterapia
- Para homens: consentimento para permanecer abstinente ou usar medidas contraceptivas e consentimento para não doar esperma por pelo menos 90 dias após a última dose de alectinibe ou de acordo com as bulas ou diretrizes locais para quimioterapia. Os homens devem se abster de doar esperma durante esse mesmo período
- Disposição e capacidade para cumprir consultas agendadas, planos de tratamento, exames laboratoriais e outros procedimentos do estudo

Critérios de exclusão:

- Gestantes ou mulheres amamentando, ou com intenção de engravidar durante o estudo ou dentro de 90 dias após a última dose de alectinibe ou de acordo com as bulas ou diretrizes locais para quimioterapia
- Radioterapia adjuvante prévia para CPNPC
- Exposição prévia à terapia anticâncer sistêmica e inibidores de ALK
- Pacientes em estágio IIIA N2 que, na opinião do pesquisador, devem receber tratamento radioterápico pós-operatório
- Sensibilidade conhecida a qualquer componente do medicamento do estudo para o qual o paciente possa ser randomizado. Isso inclui, entre outros, pacientes com intolerância à galactose, deficiência congênita de lactase ou má absorção de glicose-galactose.
- Doenças malignas diferentes de CPNPC nos 5 anos anteriores à inclusão, exceto carcinoma basocelular de pele tratado curativamente, câncer gastrointestinal inicial por ressecção endoscópica, carcinoma in situ do colo do útero, carcinoma ductal in situ, câncer papilar de tireoide ou qualquer câncer curado que seja considerado sem impacto na sobrevida livre de doença ou na sobrevida global do CPNPC atual
- Qualquer distúrbio gastrointestinal que possa afetar a absorção de medicamentos orais, como síndrome de má absorção ou estado pós-ressecção intestinal importante
- Doença hepática caracterizada por aspartato transaminase e alanina transaminase  $\geq 3 \times$  limite superior da função excretora normal ou prejudicada ou função sintética ou outras condições de doença hepática descompensada, como coagulopatia, encefalopatia hepática, hipoalbuminemia, ascite ou sangramento de varizes esofágicas ou hepatite viral ativa ou autoimune ativa, alcoólica ou outros tipos de hepatite aguda
- Pacientes japoneses participantes apenas da coleta de amostras para farmacocinética com administração de inibidores ou indutores fortes/potentes do CYP450 3A nos 14 dias anteriores à primeira dose do tratamento do estudo e durante o tratamento com alectinibe até a semana 3
- Quaisquer critérios de exclusão baseados nas bulas ou diretrizes locais para o regime de quimioterapia
- Pacientes com bradicardia sintomática
- Histórico de transplante de órgãos
- Conhecimento de HIV positivo ou doença relacionada à AIDS
- Qualquer doença ou condição concomitante clinicamente significativa que possa interferir – ou para a qual o tratamento possa interferir – na condução do estudo ou na absorção de medicamentos orais, ou que represente um risco inaceitável para os pacientes deste estudo, na opinião do Pesquisador Principal.

- Qualquer condição psicológica, familiar, sociológica ou geográfica que possa dificultar o cumprimento dos requisitos do protocolo do estudo e/ou dos procedimentos de acompanhamento; essas condições devem ser discutidas com o paciente antes da entrada no estudo.

ECR: Ensaio clínico randomizado; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas.

#### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

A descrição do estudo apresentada pelo PROPONENTE em quadro não inclui informação sobre o patrocinador do estudo e os critérios de inclusão e exclusão que estão presentes em outro local do relatório. Há um erro no ano da publicação informado pelo PROPONENTE, o correto é 2024 e não 2019 para a publicação de Wu et al. (ALINA).

Na apresentação dos PARECERISTAS, essas informações foram adicionadas. O estudo ALINA (NCT03456076) é um ECR de fase 3, multicêntrico, global, aberto, que incluiu pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), ALK positivo, apresentando tumores totalmente ressecáveis, nos estágios IB (tumores  $\geq 4$  cm), II ou IIIA. O estudo foi iniciado em 2018, e, atualmente encontra-se em fase ativa sem recrutamento com previsão de finalização em novembro de 2026. Os pacientes (n=257) foram randomizados em dois grupos, um recebeu alectinibe 600 mg (n=130) duas vezes ao dia por 24 meses ou até recorrência; e outro grupo recebeu quimioterapia (QT) intravenosa à base de platina por quatro ciclos de 21 dias (n=127). Os desfechos primários avaliados foram sobrevida livre de doença, que foi avaliada para dois grupos: população por intenção de tratar (indicação proposta pelo PROPONENTE) e subgrupo de pacientes com doença em estágio II ou IIIA. Outros desfechos secundários e exploratórios analisados incluíram sobrevida livre de doença no sistema nevososo central, sobrevida global e segurança, todos analisados para a população com intenção de tratar. Após a conclusão do tratamento, os participantes são acompanhados até a recorrência de doença. Após a recorrência são acompanhados até a morte, retirada do consentimento ou encerramento do estudo, o que ocorrer primeiro. Não foram identificadas informações sobre cegamento dos avaliadores dos desfechos.

### 8.5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O PROPONENTE apresentou os resultados dos desfechos primários e secundários do estudo incluído de forma descritiva nas páginas 28 a 34 do dossiê 20252000279\_PTC\_Revisão Sistemática. No Quadro 16, são apresentados os resultados de eventos adversos de acordo com o PROPONENTE.



**Quadro 16. Resultados por desfecho do estudo incluído apresentados pelo PROPONENTE.**

Evento Adverso n (%)	Alectinibe (n = 128)		Quimioterapia (n = 120)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
Qualquer evento adverso	126 (98,4)	38 (29,7)	112 (93,3)	37 (30,8)
Náusea	10 (7,8)	0	87 (72,5)	5 (4,2)
Aumento de creatinina quinase	55 (43,0)	8 (6,2)	1 (0,8)	1 (0,8)
Constipação	54 (42,2)	1 (0,8)	30 (25,0)	1 (0,8)
Aumento de aspartato aminotransferase	53 (41,4)	1 (0,8)	6 (5,0)	0
Aumento de alanina aminotransferase	43 (33,6)	2 (1,6)	11 (9,2)	0
Bilirrubina sérica aumentada	43 (33,6)	2 (1,6)	1 (0,8)	0
Redução do apetite	7 (5,5)	0	35 (29,2)	1 (0,8)
Covid-19	37 (28,9)	0	1 (0,8)	0
Mialgia	36 (28,1)	1 (0,8)	2 (1,7)	0
Anemia	30 (23,4)	0	31 (25,8)	1 (0,8)
Vômito	9 (7,0)	0	30 (25,0)	2 (1,7)
Fosfatase alcalina aumentada	32 (25,0)	0	4 (3,3)	0
Leucopenia	2 (1,6)	0	23 (19,2)	4 (3,3)
Contagem de neutrófilos diminuída	3 (2,3)	0	21 (17,5)	12 (10,0)
Astenia	14 (10,9)	0	19 (15,8)	3 (2,5)
Neutropenia	2 (1,6)	0	19 (15,8)	10 (8,3)
Creatinina aumentada	19 (14,8)	1 (0,8)	6 (5,0)	0
Tosse	19 (14,8)	1 (0,8)	4 (3,3)	0
Fadiga	18 (14,1)	1 (0,8)	16 (13,3)	2 (1,7)
Rash	18 (14,1)	1 (0,8)	7 (5,8)	0
Mal-estar	6 (4,7)	0	16 (13,3)	0
Peso aumentado	17 (13,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	0
Diarreia	16 (12,5)	1 (0,8)	10 (8,3)	1 (0,8)
Cefaleia	14 (10,9)	0	8 (6,7)	0
Dispneia	13 (10,2)	1 (0,8)	3 (2,5)	0
Disguesia	13 (10,2)	0	3 (2,5)	0
Edema periférico	13 (10,2)	0	1 (0,8)	0

Dados representam n (%).

\* A população de segurança avaliada incluiu pacientes randomizados e que receberam qualquer quantidade de alectinibe ou quimioterapia. Os eventos adversos são listados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias. A duração média do tratamento foi de 23,9 meses no grupo de alectinibe e de 2,1 meses no grupo de quimioterapia. Nenhum evento de grau 5 foi observado. Múltiplas ocorrências do mesmo evento adverso em um paciente individual são contadas apenas uma vez. Covid-19 denota doença de coronavírus 2019.

Fonte: Adaptado de Wu et al., 2024 (7).

A seguir, os PARECERISTAS apresentam os resultados do estudo de Wu et al. (2024) (7).

O estudo de Wu *et al.* (2024)(7) – ALINA NCT03456076 – realizou dois tipos de análise, uma por intenção de tratar, ou seja, com todos os pacientes nos estágios IB (tumores  $\geq 4$  cm), II ou IIIA randomizados, e outra análise com o subgrupo de pacientes nos estágios II ou IIIA. A população avaliada para o desfecho de segurança foi definida como todos os pacientes que foram submetidos à randomização e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo.

De acordo com o protocolo do estudo ALINA, a avaliação do subgrupo de pacientes em estágios II ou IIIA ocorreu devido ao resultado do estudo de metanálise *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE)*, que comparou os resultados do tratamento adjuvante com quimioterapia à base de platina com os melhores cuidados de suporte após a ressecção completa do CPNPC. O estudo identificou variação na magnitude do benefício entre os diferentes estágios da doença. Os resultados indicaram que pacientes com CPNPC em estágios II e III apresentaram maior benefício do tratamento, enquanto um efeito mais moderado foi observado para pacientes em estágio IB e potencial efeito deletério no estágio IA (44).

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença (SLD), definida como o tempo desde a randomização até a primeira recorrência documentada da doença ou novo CPNPC primário, conforme determinado pelo investigador ou até a morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global e segurança. Os desfechos exploratórios incluíram a sobrevida livre de doença do SNC, definida como o tempo desde a randomização até a primeira recorrência documentada da doença no SNC ou morte por qualquer causa.

As avaliações da doença foram realizadas no início do estudo e a cada 12 semanas durante os primeiros 2 anos, a cada 24 semanas durante o 3º ao 5º ano e, em seguida, anualmente até a ocorrência de recorrência da doença, morte, perda de acompanhamento, retirada do consentimento ou encerramento do estudo pelo patrocinador, o que ocorrer primeiro. Todas as avaliações da doença incluíram ressonância magnética (RM) do cérebro (ou tomografia computadorizada do cérebro, caso a RM não estivesse disponível). O período de notificação de eventos adversos durou até 28 dias após a última dose de alectinibe ou ciclo de quimioterapia.

A mediana do tempo de seguimento para sobrevida foi de 27,8 meses no grupo alectinibe e 28,4 meses no grupo quimioterapia.

Do total de 231 pacientes com doença em estágio II ou IIIA, 116 estavam no grupo alectinibe e 115 no grupo quimioterapia. Um total de 59 pacientes apresentaram recorrência da doença ou

faleceram na data limite da coleta de dados (26 de junho de 2023), sendo 14 no grupo alectinibe e 45 no grupo quimioterapia. A mediana da sobrevida livre de doença não foi alcançada no grupo alectinibe e no grupo quimioterapia foi de 44,4 meses (IC 95% 27,8 – não estimado). O *hazard ratio* (HR) para recorrência da doença ou morte foi de 0,24 (IC 95% 0,13 a 0,45;  $p < 0,001$ ), o que corresponde a uma estimativa pontual de redução de risco de 76% em pacientes tratados com alectinibe adjuvante comparado à quimioterapia, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55 a 87%. (Quadro 17).

Na população por intenção de tratar (257 pacientes), 130 estavam no grupo alectinibe e 127 no grupo quimioterapia. Deste total, 65 pacientes apresentaram recorrência da doença ou óbito (15 no grupo alectinibe e 50 no grupo quimioterapia). Entre os pacientes por intenção de tratar a mediana da sobrevida livre de doença não foi alcançada no grupo alectinibe e no grupo quimioterapia foi de 41,3 meses (IC 95% 28,5 – não estimado). A razão de risco (*Hazard ratio*) para recorrência da doença ou óbito no grupo alectinibe, em comparação com o grupo quimioterapia na população foi de 0,24 (IC 95%, 0,13 a 0,43;  $p < 0,001$ ), correspondendo a uma estimativa pontual de redução de risco 76% no grupo alectinibe adjuvante comparado com quimioterapia e intervalo de confiança compatível com redução de 57 a 87% (Quadro 17).

Além da análise de subgrupo por estágio da doença, o estudo realizou análises de subgrupos de acordo com raça, sexo e estado de tabagismo. Observou-se que o benefício do alectinibe adjuvante na sobrevida livre de doença em comparação com a quimioterapia foi de maneira geral consistente em todos os subgrupos.

A recorrência da doença foi observada em 15 pacientes (11,5%) no grupo alectinibe e 49 (38,6%) no grupo quimioterapia. O local mais comum de recorrência foi o cérebro, relatado em 4 (3,1%) pacientes no grupo alectinibe e 14 (11,0%) no grupo quimioterapia. O *hazard ratio* (HR) para recorrência da doença no sistema nervoso central (SNC) ou morte foi de 0,22 (IC 95%; 0,08 a 0,58), com estimativa pontual de redução de 78% no risco de recorrência no SNC, e intervalo de confiança compatível com redução de 42% a 92% a favor do alectinibe. Após a recorrência da doença, pelo menos um tratamento subsequente foi administrado a 13 pacientes no grupo alectinibe e 43 pacientes no grupo quimioterapia.

**Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia – primários e secundários**

Desfechos	Wu et al., 2024(7) – estudo ALINA – NCT03456076			
	População por intenção de tratar		Pacientes com doença em estágio II ou IIIA	
	Alectinibe (n = 130)	Quimioterapia (n = 127)	Alectinibe (n = 116)	Quimioterapia (n = 115)
Desfechos primários				
Sobrevida livre de doença – 2 anos	93,6%	63,7%	93,8%	63,0%
Sobrevida livre de doença – 3 anos	88,7%	54,0%	88,3%	53,3%
Recorrência da doença ou morte (HR; IC 95%)	0,24 (IC 95%, 0,13 a 0,43); p<0,0001*		0,24 (IC95% 0,13 a 0,45); p<0,0001*	
Desfechos secundários				
Recorrência da doença (n-%)	15 (11,5)	49 (38,6)		
Recorrência da doença no cérebro (n-%)	4 (3,1)	14 (11)		
Recorrência da doença no Sistema Nervoso Central ou morte (HR; IC 95%)	0,22 (IC 95%; 0,08 a 0,58)			

\*estatisticamente significativo

Na data limite da coleta de dados (26 de junho de 2023), havia aproximadamente 18 meses desde que o último paciente foi submetido à randomização. Nesta data, as informações de sobrevida global ainda estavam imaturas, com seis eventos (óbitos) incluídos na análise de sobrevida global, dois no grupo alectinibe e quatro no grupo quimioterapia, sendo necessário maior tempo de seguimento para avaliar o efeito do alectinibe adjuvante na sobrevida global.

Sobre a segurança, a população incluída foi de 128 pacientes no grupo alectinibe e 120 pacientes no grupo quimioterapia, com média de duração de uso de 23,9 meses no grupo alectinibe e 2,1 meses no grupo quimioterapia (Quadro 18). Nenhum evento adverso de grau 3 foi relatado. Os eventos adversos mais comumente relatados foram aumento dos níveis de creatina quinase (43,0%) e constipação (42,2%) no grupo alectinibe; e náusea (72,5%) e diminuição do apetite (29,2%) no grupo quimioterapia.

**Quadro 18. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança – desfechos secundários**

Desfechos Primários	Wu et al., 2024(7) – estudo ALINA – NCT03456076	
	Alectinibe (n = 128)	Quimioterapia (n = 120)
Qualquer Evento adverso (EA) (n -%)	126 (98,4)	112 (93,3)
	RR = 1,05 (IC 95% 1,0 a 1,11); p valor = 0.0412 Diferença de risco = 0,05 (IC 95% 0,0015 a 0,1006)	
EA (qualquer grau) relacionado a intervenção (%)	93,8	89,2
EA (qualquer grau) que levaram a redução de dose (%)	25,8	10,0
EA (qualquer grau) que levaram a interrupção de dose (%)	27,3	18,3
EA (qualquer grau) que levaram a descontinuação do tratamento (%)	5,5	12,5
EA grau 3 ou 4 relacionado a intervenção (%)	18,0	27,5
EA graves (%)	13,3	8,3
EA graves mais comuns (%)		
- pneumonia	2,3	0,8
- apendicite	3,1	0
- náusea	0	1,7
- diminuição na contagem de neutrófilos	0	1,7
- infarto agudo do miocárdio	1,6	0
EA graves que levaram a descontinuação do tratamento (%)	0,8	3,3
EA graves que levaram a redução de dose (%)	5,5	3,3

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<p>A descrição do PROPONENTE sobre os resultados está adequada. No ECR de fase 3 ALINA, os pacientes com CPNPC ALK-positivo ressecado que receberam alectinibe adjuvante tiveram sobrevida livre de doença significativamente maior comparados com aqueles que receberam quimioterapia adjuvante padrão à base de platina.</p> <p>O <i>hazard ratio</i> (HR) para recorrência da doença ou morte foi de 0,24, tanto entre pacientes com CPNPC em estágio II ou IIIA quanto na população por intenção de tratar, o que correspondeu a uma</p>

redução de risco de 76% com a alectinibe adjuvante em relação à quimioterapia, com intervalo de confiança compatível com redução do risco entre 55% e 87%. Resultado semelhante foi observado nas análises de subgrupo por raça, gênero e status de tabagismo. De acordo com o estudo, o desfecho de sobrevida livre de doença é um desfecho de eficácia bem estabelecido para ensaios de terapia adjuvante para a condição de CPNPC ressecável. Uma vez que a maioria dos casos de recorrência após cirurgia é incurável, com disseminação metastática e prognóstico ruim, essa melhora da sobrevida livre de doença com alectinibe representa um benefício significativo para os pacientes.

No estudo ALINA, o desfecho secundário de recorrência no cérebro, foi observado em poucos pacientes no grupo alectinibe (3,1%) em comparação ao grupo quimioterapia (11,0%). A razão de risco (*Hazard Ratio*) para recorrência da doença do Sistema Nervoso Central ou morte foi de 0,22 (IC 95%; 0,08 a 0,58), com estimativa pontual de redução de 78% no risco de recorrência no SNC, e intervalo de confiança compatível com redução de 42 a 92% a favor do alectinibe.

O estudo ALINA ainda está em andamento e tem previsão de finalização em novembro de 2026, assim, na data de coleta dos dados para a publicação de Wu et al., (2024) com os resultados preliminares, observou-se que para o desfecho de sobrevida global os dados ainda eram imaturos, sendo necessário um seguimento maior para analisar o efeito do alectinibe como tratamento adjuvante na sobrevida global.

O perfil de segurança do alectinibe como tratamento adjuvante se manteve similar aos estudos prévios em contexto de doença avançada, com destaque para os eventos adversos relacionados a anormalidades laboratoriais e constipação, sem nenhum novo evento adverso relatado. A descontinuação devido a eventos adversos foi menor no grupo com alectinibe em comparação à quimioterapia. Embora a duração do tratamento com alectinibe adjuvante tenha sido muito maior do que com quimioterapia (mediana de 2 anos comparado com 2 meses), observaram-se números semelhantes de eventos adversos nos dois grupos.

### 8.5.3 RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

**Quadro 19. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.**

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	RoB 2.0	Adequado	RoB 2.0

<b>Revisores envolvidos</b>	Sem informação	Sem informação	Um pesquisador, revisado por um segundo pesquisador
<b>Resolução divergências</b>	Sem informação	Sem informação	Terceiro pesquisador

### Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE utilizou a ferramenta de risco de viés da Cochrane RoB 2.0, adequada para o desenho de estudo de ECR. Entretanto, o PROPONENTE não informa como ocorreu essa avaliação e quantos pesquisadores estavam envolvidos na resolução das divergências.

Os PARECERISTAS utilizaram a mesma ferramenta, RoB 2.0, sendo realizada por um pesquisador e revisada por um segundo com divergências sendo sanadas em consulta a um terceiro pesquisador.

**Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.**

**Figura 7. Avaliação de risco de viés do estudo ALINA segundo a ferramenta ROB 2.0**

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ALINA trial	Alectinibe	Quimioterapia	Sobrevida Livre de Doença	1	+	+	+	!	+	!	+
ALINA trial	Alectinibe	Quimioterapia	Sobrevida Livre de Doença do SNC	1	+	+	+	!	+	!	!
ALINA trial	Alectinibe	Quimioterapia	Eventos Adversos	1	+	+	+	!	+	!	!

D1	Processo de randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Dados perdidos/ausentes
D4	Medida do desfecho
D5	Seleção dos resultados reportados

Fonte: Elaboração própria

**Quadro 20. Risco de viés do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS (RoB 2.0).**

Dimensão	Estudo ALINA – desfechos: sobrevivida livre de doença e sobrevivida livre de doença no SNC	Estudo ALINA – desfecho: eventos adversos
Geração da sequência de alocação	Baixo risco	Idem

	<p>Citação: “Central randomization will be performed via an interactive voice or web-based response system (IxRS)”.</p> <p>Justificativa: o método de geração da sequência randômica foi descrito no material suplementar e parece adequado.</p>	
Sigilo de alocação	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Central randomization and drug allocation will be performed and managed via an web-based response system (IxRS)”</p> <p>Justificativa: o método de sigilo de alocação foi descrito no material suplementar e parece adequado</p>	Idem
Mascaramento (participantes/equipe)	<p>Algumas preocupações</p> <p>Citação: “ALINA is a global, phase 3, open-label, randomized trial”. “Subsequent treatment after disease recurrence was entirely at the discretion of the investigators.”</p> <p>Justificativa: O estudo foi conduzido de forma aberta, sem mascaramento de participantes, equipe assistencial ou avaliadores de desfecho. A justificativa apresentada para a ausência de cegamento foi a diferença na via de administração entre as intervenções: alectinibe (oral) e quimioterapia (intravenosa). Embora a justificativa seja compreensível do ponto de vista prático, a ausência de mascaramento pode ter influenciado o comportamento dos participantes e da equipe, introduzindo possíveis desvios da intervenção planejada, inclusive no tratamento subsequente com pacientes em recorrência. Além disso, não foi relatada a implementação de medidas para minimizar esse risco, como o mascaramento dos avaliadores do desfecho.</p>	Idem
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	<p>Algumas preocupações</p> <p>Citação: “ALINA is a global, phase 3, open-label, randomized trial”. “Subsequent treatment after disease recurrence was entirely at the discretion of the investigators.”</p> <p>Justificativa: O estudo foi conduzido de forma aberta, sem mascaramento de participantes, equipe assistencial ou avaliadores de desfecho. A justificativa apresentada para a ausência de cegamento foi a diferença na via de administração entre as intervenções: alectinibe (oral) e quimioterapia (intravenosa). Embora a justificativa seja compreensível do ponto de vista prático, a ausência de mascaramento pode ter influenciado o comportamento dos participantes e da equipe, introduzindo possíveis desvios da intervenção planejada, inclusive no tratamento subsequente com</p>	Idem



	pacientes em recorrência. Além disso, não foi relatada a implementação de medidas para minimizar esse risco, como o mascaramento dos avaliadores do desfecho.	
Dados faltantes dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “Efficacy was assessed in the intention-to-treat Population”.</p> <p>Justificativa: A análise da eficácia foi feita por intenção de tratar.</p>	Idem
Mensuração dos desfechos	<p>Algumas preocupações</p> <p>Citação: “ALINA is a global, phase 3, open-label, randomized trial”</p> <p>Justificativa: A mensuração dos desfechos foi realizada de modo apropriado utilizando as escalas padronizadas de estadiamento, entretanto, não é mencionado se os avaliadores do desfecho estavam cegados.</p>	<p>Algumas Preocupações</p> <p>Justificativa: não é mencionado se os avaliadores do desfecho estavam cegados, em conjunto a isso havia tempos diferentes de uso entre o alectinibe e a QT. Desse modo, entende-se que poderia haver alguma influência dos pesquisadores com um olhar mais cuidadoso para os possíveis eventos adversos que dependesse da análise tanto do paciente como do pesquisador</p>
Relato seletivo dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>Justificativa: Protocolo de pesquisa publicado</p>	Idem
Outros vieses	Não há	Idem
GLOBAL	Algumas Preocupações	Idem

**Figura 5. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.**

Autor et al., (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Wu et al 2024	Sobrevida Livre de Doença	Alectinibe	QT	+	!	+	!	+	!	
Wu et al 2024	Sobrevida Livre de Doença no SNC	Alectinibe	QT	+	!	+	!	+	!	
Wu et al 2024	Eventos Adversos	Alectinibe	QT	+	!	+	!	+	!	

**Domínios:**

D1: Viés do processo de randomização

D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas

D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos

D4: Viés na mensuração dos desfechos

D5: Viés na seleção dos resultados relatados

**Julgamentos:**

⊕ Baixo risco

! Algumas preocupações

⊖ Alto risco

<b>Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos</b>
--

O PROPONENTE apresentou a figura gerada com a avaliação da ferramenta de risco de viés RoB 2.0 e justificativa para a avaliação de cada dimensão. De acordo com ele, a única dimensão rebaixada para “Algumas Preocupações” é a dimensão 4 sobre a medida de desfecho gerando uma avaliação global com “Algumas Preocupações”. Como o estudo era aberto, havia o conhecimento das intervenções recebidas pelos participantes do estudo, o que poderia incorrer em viés de medição de desfecho. Uma solução poderia ser o cegamento do avaliador de desfecho, mas essa informação não foi identificada.

Os PARECERISTAS também utilizaram a ferramenta RoB 2.0, com avaliação global como “Algumas Preocupações” para os três desfechos. Foram rebaixados para “Algumas Preocupações” as dimensões 2 (Viés devido a desvios das intervenções pretendidas) e 4 (Viés na mensuração dos desfechos) nos desfechos sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença no SNC e Eventos Adversos. O estudo foi aberto, devido a justificativa da diferença de forma farmacêutica entre o alectinibe (oral) e a quimioterapia (IV). Embora a justificativa seja compreensível do ponto de vista prático, a ausência de mascaramento pode ter influenciado o comportamento dos participantes e da equipe, introduzindo possíveis desvios da intervenção planejada, inclusive no tratamento subsequente com pacientes em recorrência ou na observação de eventos adversos tanto por parte dos pacientes como dos pesquisadores. Além disso, não foi relatada a implementação de medidas para minimizar o risco de viés de mensuração dos desfechos, como o mascaramento dos avaliadores do desfecho.

## 8.5.4 CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

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

**Tabela 1. Avaliação pela ferramenta GRADE para os desfechos sobrevida livre de doença e eventos adversos.**

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ALECTINIBE	QUIMIOTERAPIA	Relativo (95% CI)		
SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇAS											
1	ensaio clínico randomizado (N = 257)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	122/130 (93,6%)	81/127 (63,7%)	HR 0,24 (IC95% 0,13-0,43)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DO SNC											
1	ensaio clínico randomizado (N = 257)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	128/130 (98,4%)	109/127 (85,8%)	HR 0,22 (IC95% 0,08-0,58)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
EVENTOS ADVERSOS											
1	ensaio clínico randomizado (N = 248)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	126/128 (98,4%)	112/120 (93,3%)	RR 1,05 (1,00-1,11)*	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

Pergunta: Deve-se usar alectinibe comparado a quimioterapia convencional para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com alteração do gene ALK?"

\* Cálculo baseado na frequência total de eventos adversos graves em cada grupo de tratamento.

Fonte: GRADEpro.

**Quadro 22. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.**

<b>População:</b> Pacientes adultos com CPCNP, ALK positivo, apresentando tumores totalmente ressecáveis, nos estágios IB (tumores $\geq 4$ cm), II ou IIIA
<b>Intervenção:</b> Alectinibe (via oral)
<b>Comparação:</b> Quimioterapia (IV)

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alectinibe	Quimioterapia	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

**Sobrevida Livre de Doença - análise por intenção de tratar**

1 <sup>1</sup>	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	15/130 (11,5%)	50/127 (39,4%)	HR 0,24 (0,13 para 0,43)	281 menos por 1,000 (de 331 menos para 200 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	----------------	--------------------------	---	----------------------------	---------

**Sobrevida Livre de Doença no SNC**

1 <sup>1</sup>	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/130 (3,1%)	14/127 (11,0%)	HR 0,22 (0,08 para 0,58)	85 menos por 1,000 (de 101 menos para 45 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	CRÍTICO
----------------	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--------------	----------------	--------------------------	---	----------------------------	---------

**Eventos Adversos**

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Alectinibe	Quimioterapia	Relativo (95% IC)	Absoluto (95%I IC)		
1 <sup>1</sup>	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	126/128 (98,4%)	112/120 (93,3%)	RR 1,05 (1,0 – 1,11)	47 mais por 1,000 (de 0 menos para 103 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco Relativo, SNC: sistema nervoso central.

**Explicação:**

a. Risco de viés avaliado como "Algumas Preocupações" devido à falta de mascaramento dos participantes, pesquisadores e avaliadores do desfecho.

**Referências:**

Wu et al., 2024 ) (7)

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

Na avaliação do PROPONENTE, os três desfechos foram avaliados com alta certeza da evidência, não tendo sido rebaixada a dimensão de risco de viés.

Os PARECERISTAS avaliaram os três desfechos com certeza moderada devido o rebaixamento na dimensão de risco de viés, por entender que a falta de mascaramento dos pesquisadores poderia introduzir possíveis desvios da intervenção planejada, inclusive no tratamento subsequente com pacientes em recorrência. Além disso, não foi relatada a implementação de medidas para minimizar o risco de viés de mensuração dos desfechos, como o mascaramento dos avaliadores do desfecho.

## 8.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

### Quadro 23. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>Foi incluída uma publicação referente ao ECR ALINA (NCT03456076) com o alectinibe sendo utilizado para tratamento adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ALK positivo. Dentre os principais resultados encontrados, destacam-se (7):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SLD: Este foi o desfecho primário e os resultados demonstraram um benefício significativo com grande tamanho de efeito do alectinibe. Na população com doença em estágio II ou IIIA, a SLD em 2 anos foi de 93,8% para o grupo alectinibe versus 63,0% para o grupo quimioterapia. Aos 3 anos, esses valores foram de 88,3% e 53,3%, respectivamente, o que representa uma redução de 76% no risco de recidiva ou morte com alectinibe (HR: 0,24; IC95%: 0,13 a 0,45; <math>p &lt; 0,001</math>). O benefício na SLD</li> </ul>	<p>Os PARECERISTAS também selecionaram o mesmo ECR ALINA, um ECR de fase 3, multicêntrico, global, aberto, com pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), ALK positivo, apresentando tumores totalmente ressecáveis, nos estágios IB (tumores <math>\geq 4</math> cm), II ou IIIA. Os resultados após dois anos de seguimento indicaram maior redução de recorrência ou morte no grupo com alectinibe em comparação com a QT, nas duas análises realizadas (subgrupo de pacientes com doença em estágio II ou IIIA e análises por intenção de tratar).</p> <p>Para o subgrupo de pacientes com a doença em estágio II ou IIIA o HR foi de 0,24; IC 95%: 0,13 a 0,45; <math>p &lt; 0,001</math>. Isso corresponde a uma estimativa pontual de redução de risco de 76% menor com alectinibe adjuvante comparado com quimioterapia, com um intervalo de confiança compatível com redução de 55</p>

	<p>foi consistente em todos os subgrupos avaliados.</p> <p>- SLD no SNC: Um desfecho exploratório importante foi a SLD no SNC, visto que o SNC é um dos locais mais comuns de recidiva. O braço tratado com alectinibe demonstrou um risco 78% menor de recidiva no SNC em comparação ao braço tratado com quimioterapia (HR: 0,22; IC95%: 0,08 a 0,58) após 24 meses de acompanhamento.</p> <p>- Segurança: Alectinibe apresentou perfil de segurança favorável; 98,4% dos pacientes no grupo alectinibe e 93,3% no grupo quimioterapia relataram pelo menos um evento adverso, sendo a maioria de grau 1 ou 2. Não houve eventos adversos fatais. Os eventos mais comuns no grupo alectinibe foram aumento da creatina quinase (43,0%) e constipação (42,2%), enquanto náusea (72,5%) e diminuição do apetite (29,2%) foram mais frequentes no grupo quimioterapia. A taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi menor no grupo alectinibe versus quimioterapia (5,5% vs. 12,5%, respectivamente).</p> <p>A avaliação do risco de viés do estudo ALINA, utilizando a ferramenta RoB 2.0, classificou o estudo com "algumas preocupações" para os desfechos de SLD, SLD no SNC e eventos adversos. Entretanto, a análise detalhada dos domínios do risco de viés sugere que, apesar de ser um estudo aberto, o processo de randomização e a análise por intenção de tratar para os desfechos primários, além da grande magnitude de efeito observada, minimizam o risco de viés. Apesar disso, a qualidade da evidência, avaliada pela ferramenta GRADE, foi considerada alta para todos os desfechos (SLD, SLD-SNC e segurança), o que reforça a</p>	<p>a 87%. A certeza da evidência foi avaliada como moderada para este desfecho. Para a análise por intenção de tratar o HR foi de 0,24; IC 95% 0,13 a 0,43; <math>p &lt; 0,001</math>, correspondendo a uma estimativa pontual de redução de risco também de 76% menor com alectinibe adjuvante comparado com quimioterapia, e com um intervalo de confiança compatível com redução de 57 a 87% e certeza da evidência moderada. Adicionalmente, observou-se menor proporção de recorrência no grupo com alectinibe, sendo o HR igual a 0,22 (IC 95%; 0,08 a 0,58) a favor do alectinibe; certeza da evidência: moderada. Isso correspondeu a uma estimativa pontual de redução de risco de 78% menor com alectinibe adjuvante comparado com QT, e com um intervalo de confiança compatível com redução de 42 a 92%.</p> <p>O alectinibe adjuvante demonstrou um benefício significativo em relação à sobrevida livre de doença em comparação à quimioterapia, e um perfil de segurança adequado, com poucas descontinuações devido a eventos adversos.</p>
--	--	---

	<p>confiança nos resultados do estudo. Em suma, o estudo ALINA demonstrou que o alectinibe adjuvante reduz significativamente o risco de recidiva da doença e de eventos no SNC em pacientes com CPNPC inicial ressecado e ALK+, com um perfil de segurança favorável (7). A robustez desses achados é corroborada pela alta certeza da evidência. Portanto, as evidências indicam que o alectinibe é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento adjuvante de pacientes com CPNPC ALK-positivo no estágio IB a IIIA após ressecção do tumor (7), levando as principais diretrizes de oncologia em todo o mundo a recomendarem alectinibe como tratamento de escolha neste cenário.</p> <p>[Texto transferido do documento enviado pelo proponente 20252000279_PTC - Revisão Sistemática – páginas 40 a 41]</p>	
<b>Limitações</b>	Não foram citadas limitações no parecer do PROPONENTE	O estudo destaca a necessidade de estudos mais longos para observar o efeito do alectinibe como tratamento adjuvante.
<b>Conclusões</b>	<p>Até a aprovação regulatória recente de alectinibe no cenário adjuvante, as únicas opções de tratamento disponíveis para pacientes com CPNPC ALK+ em estágio inicial eram ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia adjuvante. No entanto, neste contexto, aproximadamente metade destes pacientes em estágio IB-III experimentam recidiva da doença devido ao maior risco de doença micrometastática em comparação com outros tipos de CPNPC. O estudo ALINA demonstrou benefício de grande magnitude com o uso de alectinibe na adjuvância, em pacientes com CPNPC ALK+ ressecável. Esse é o primeiro estudo de terapia alvo para esse grupo de</p>	O alectinibe adjuvante demonstrou um benefício estatisticamente significativo em relação à sobrevida livre de doença em comparação à quimioterapia, assim como um perfil de segurança adequado, com poucas descontinuações devido a eventos adversos.



	pacientes a mostrar benefício clínico, com alta certeza na evidência de melhora da sobrevida livre de doença.	
--	---	--

<b>Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões</b>
Nenhum comentário adicional.

## 8.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 24. Componentes dos elementos pós-texto.**

<b>Elemento</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram incluídas

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Nenhum comentário adicional.

## 9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde (45) para a elaboração de avaliações econômicas e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

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

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
O proponente apresentou análise de custo-utilidade e custo-efetividade baseada em um modelo de estados transicionais de Markov sobre o medicamento alectinibe em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ALK+ em estágios IB a IIA completamente ressecados.

### 9.1 MÉTODOS

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 25**.

**Quadro 25. Parâmetros da avaliação econômica.**

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	40 anos	Adequado
<b>População-alvo</b>	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)	Alinhado a PICO: Sim

	ALK+ em estágios IB a IIA completamente ressecado.	
<b>Tecnologia</b>	Alectinibe em monoterapia	Alinhado a PICO: Sim
<b>Comparador</b>	Quimioterapia a base de platina	Alinhado a PICO: Sim
<b>Taxa de desconto anual</b>	5,0 % para custos e desfechos	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Anos de vida Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Sobrevida livre doença (SLD)	Vide comentários sobre a “modelagem”
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	Os valores de utilidade empregados no modelo foram obtidos a partir do estudo ALINA e da literatura	<p>Inadequado.</p> <p>Não está clara a fonte dos dados de utilidade empregados no modelo para os estados livre de doença. O demandante cita como fonte o estudo ALINA, porém não foi possível identificar os valores na respectiva publicação.</p> <p>Ainda para estes estados, o proponente assumiu valores diferentes de acordo com o braço de tratamento, o que não é recomendado. Como a intervenção é administrada por via oral, seria possível que pacientes livres da doença apresentassem melhor qualidade de vida comparativamente àqueles submetidos à quimioterapia intravenosa enquanto durasse a quimioterapia. No entanto, o tratamento quimioterápico consiste em apenas quatro ciclos, de forma que considerar valores diferentes de utilidade entre os braços do modelo durante todo o período em que o paciente permanece livre de doença pode favorecer a tecnologia.</p> <p>Os valores de utilidade apresentados no quadro 8 do relatório do proponente são maiores que o valor médio da população brasileira. De acordo com o proponente: “os valores de utilidade de todos os pacientes foram limitados para não serem superiores aos valores de utilidade ajustados por idade da população em geral brasileira”. No entanto, não foi apresentado no relatório</p>

		como este ajuste foi realizado assim como os novos valores obtidos.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>Os recursos de saúde considerados se referem aos custos diretos médicos associados à aquisição e administração dos medicamentos, acompanhamento, manejo de eventos adversos e tratamentos subsequentes.</p> <p>Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS.</p> <p>O padrão de terapêutico dos pacientes e sua distribuição percentual entre os diferentes possíveis tratamentos na adjuvância, recorrência locorregional e metástase foram obtidos a partir da opinião de especialistas.</p> <p>Os recursos necessários para acompanhamento e monitoramento dos pacientes em cada estado de saúde e a frequência de utilização destes recursos foram obtidos por opinião de especialistas. Os custos unitários de exames, consultas e procedimentos foram obtidos através da tabela CBHPM</p>	<p>Adequado.</p> <p>É importante notar que a estimativa dos custos foi baseada em opinião de especialistas, e, desta forma, está sujeita à incerteza inerente a este tipo de fonte de dados.</p>
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$).	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	A análise do demandante empregou um modelo de estados transicionais de Markov com oito estados de saúde: (1) sobrevida livre de doença (SLD), (2) recorrência não metastática em tratamento ou (3) fora de tratamento ( <i>off treatment</i> ), (4) recorrência metastática em primeira linha (1L) em tratamento	Parcialmente adequado. A estrutura do modelo elaborado pelo demandante busca representar a história natural da doença incluindo a fase de adjuvância pós ressecção e sucessivas recorrências locorregionais e metástase. No entanto, é importante notar que o estudo ALINA que subsidia o modelo com dados sobre a eficácia do alectinibe, teve um tempo de seguimento máximo de 54 meses, durante o qual a mediana da SLD

	<p>ou (5) fora de tratamento, e recorrência metastática em segunda linha (2L) (6) em tratamento ou (7) fora de tratamento e (8) morte.</p> <p>Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde livre de doença e a cada ciclo mensal podem apresentar recorrência da doença (locorregional ou metastática ou morrer.</p>	<p>para o braço alectinibe não foi alcançada. Desta forma, todos os parâmetros de eficácia empregados no modelo após o período de observação do ALINA foram obtidos a partir de outros estudos desenvolvidos em contextos terapêuticos diversos e com populações que divergem da população PICO da demanda.</p> <p>Vale mencionar ainda, que apesar do demandante citar os estudos a partir dos quais as probabilidades de recorrência e metástase foram derivadas, o texto apresentado, incluindo apêndices, não é elucidativo e os dados objetivamente utilizados para basear as estimativas das probabilidades de transição não foram apresentados no relatório.</p> <p>Assim, os resultados de longo prazo do modelo apresentam alto grau de incerteza, o que se reflete na confiabilidade de seus resultados.</p>
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>O modelo adota um limiar de cura de 5 anos, a partir do qual pacientes que estavam livres da doença são considerados curados e passam a apresentar a mesma taxa de mortalidade da população geral.</p> <p>O modelo assume que um percentual de pacientes diagnosticados com recorrência locorregional ou metástase não recebem qualquer tipo de tratamento</p>	<p>Parcialmente adequado. Estes pressupostos foram baseados em opinião de especialistas e seu impacto nos resultados do modelo não foi explorado pelo proponente.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	Mencionados nos tópicos anteriores	Não se aplica.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Modelo desenvolvido em Excel.	<p>O modelo foi implementado em uma planilha Microsoft Excel® que contém aproximadamente 30 abas o que torna sua auditoria de difícil execução. A transparência e reprodutibilidade da planilha encontram-se comprometidas. Não foi possível verificar a implementação de alguns dos pressupostos assumidos pelo proponente. A planilha apresenta dados de comparadores que não foram considerados na análise e células com mensagens de erro. Além disso, existem inconsistências entre a descrição do modelo no relatório do</p>

		demandante e a planilha Microsoft Excel®. Por exemplo, na planilha foi assumida intensidade relativa de dose, o que não é mencionado no texto do relatório. Em resumo, não foi possível auditar a planilha de Excel e, em alguns casos, verificar como foram realizados certos cálculos apresentados no relatório.
--	--	--

#### Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

A análise do proponente apresenta limitações que se devem em especial aos pressupostos sobre as probabilidades de progressão da doença. Não existem dados de longo prazo sobre os pacientes tratados com alectinibe na fase de adjuvância e, por isso, a longo prazo o modelo foi baseado em opinião de especialistas e dados provenientes de estudos diversos que não necessariamente reproduzem de forma adequada o contexto que está sendo modelado, o que confere grande fragilidade à análise. A transparência e reprodutibilidade da planilha encontram-se comprometidas.

## 9.2 RESULTADOS

**Quadro 26. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.**

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	<p>Os parâmetros clínicos relativos à sobrevida livre de doença foram obtidos a partir do estudo ALINA e foram apresentados e descritos adequadamente.</p> <p>Os parâmetros de probabilidade relativos à progressão da doença apresentam limitações, já que podem não representar adequadamente a história natural da doença dos pacientes tratados com alectinibe.</p> <p>Os parâmetros de utilidade não estão claramente descritos e referenciados.</p> <p>Os itens de custo e frequência de uso empregados na estimativa de custos foram obtidos a partir de opinião de especialistas.</p>	Vide Quadro 25.

<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade de cada comparador bem como os valores incrementais e a razão de custo efetividade incremental.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foi realizada análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Inadequado. Não foi apresentada no relatório do demandante a lista dos parâmetros incluídos nas análises de sensibilidade com as informações sobre seus valores, limites e distribuições de probabilidade.
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não aplicável	Não aplicável

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais.

**Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE**

<b>Intervenção</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>AV</b>	<b>RCEI (R\$/AV)</b>	<b>AVAQ</b>	<b>RCUI (R\$/AVAQ)</b>
<b>Alectinibe</b>	1.119.922	12,188	127.811	6,091	315.449
<b>Quimioterapia</b>	775.554	9,494		4,999	
<b>Incremental</b>	344.368	2,694		1,092	

AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais.

### 9.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões**

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	O tratamento com alectinibe resulta em AV, AVAQ e custos incrementais, resultando em uma RCEI de R\$ 127 mil por AV ganho, e uma RCUI de R\$ 315 mil por AVAQ ganho quando comparado à quimioterapia no tratamento adjuvante de pacientes com CPCNP ALK+ ressecado em estágios iniciais.	O proponente sumariza adequadamente os achados.
<b>Limitações</b>	Algumas limitações são abordadas pelo proponente.	As limitações da análise e seu impacto nos resultados do modelo não foram discutidas adequadamente pelo proponente.
<b>Generalização dos achados Implicações para a prática</b>	O proponente não discute aspectos relacionados à generalização dos achados ou implicações para a prática.	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
Os resultados da análise estão sujeitos a incertezas devido às fragilidades em alguns dos parâmetros empregados. Desta forma, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

### 9.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 29. Elementos pós-texto.**

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas



Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentário adicional

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

## 10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário (46) e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 10.1 MÉTODOS

**Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).**

Parâmetros	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Idem
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Idem
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado	Idem
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	Idem
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Alectinibe em monoterapia	Adequado	Idem
<b>Comparador</b>	Quimioterapia à base de platina	Adequado	Idem
<b>Cenários</b>	<b>Cenário de referência:</b> Sem alectinibe <b>Cenário projetado:</b> Com alectinibe	Adequado	Idem

<b>Participação no mercado</b>	<p><b>Cenário de referência:</b></p> <p>Alectinibe: 0,0% em todos os anos.</p> <p>Quimioterapia: 100% em todos os anos</p> <p><b>Cenário alternativo 1:</b></p> <p>Alectinibe: 40%, 50%, 60%, 70% e 80%.</p> <p>Quimioterapia: 60%, 50%, 40%, 30% e 20%.</p> <p><b>Cenário alternativo 2:</b></p> <p>Alectinibe: 40%, 55%, 70%, 85% e 100%</p> <p>Quimioterapia: 60%, 45%, 30%, 15% e 0%.</p>	Adequado	<p><b>Cenário de referência:</b></p> <p>Alectinibe: 0,0% em todos os anos.</p> <p>Quimioterapia: 100% em todos os anos</p> <p><b>Cenário alternativo:</b></p> <p>Alectinibe: 40%, 50%, 60%, 70% e 80%.</p> <p>Quimioterapia: 60%, 50%, 40%, 30% e 20%.</p> <p>O cenário alternativo 2 do proponente não foi considerado por ser improvável que em cinco anos nenhum paciente seja tratado com quimioterapia.</p>
<b>População</b>			
<b>População</b>	Pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+) no estágio IB a IIIA completamente ressecado	Adequado	Pacientes <b>adultos</b> com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK+) no estágio IB a IIIA completamente ressecado
<b>Cálculo da população elegível</b>	<p>Estimada pelo método epidemiológico utilizando os seguintes parâmetros:</p> <p>Incidência de câncer de pulmão de acordo com as estimativas do INCA: 0,017% (homens) e 0,013% (mulheres) (4)</p> <p>Câncer de pulmão não pequenas células: 90,80% (47)</p> <p>CPNPC ALK+: 5,40% (48)</p> <p>Estágio IB a IIIA: 21,75% (49)</p> <p>Pacientes submetidos à ressecção: 51,32%(49)</p>	Adequado	<p>A população elegível foi recalculada na planilha padrão da ANS utilizando os mesmos parâmetros empregados pelo demandante.</p> <p>No entanto é importante notar que o percentual de pacientes que são submetidos à ressecção é baseado em um estudo local que incluiu poucos pacientes, podendo não refletir a realidade.</p>
<b>Subgrupos</b>	Não considerado	Adequado	Não considerado
<b>Custos</b>			
<b>Componentes e fontes</b>	O preço do Alectinibe foi obtido da lista da Câmara de Regulação do Mercado de	Adequado	Foram empregados os custos estimados pelo proponente.

<b>(tecnologia)</b>	<p>Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS. O custo foi estimado de acordo com a posologia de bula (1.200 mg de alectinibe/dia).</p> <p>O padrão de terapêutico dos pacientes e sua distribuição percentual entre os diferentes possíveis tratamentos na adjuvância, recorrência locorregional e metástase foram obtidos a partir da opinião de especialistas.</p>		
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	<p>O preço dos medicamentos quimioterápicos foi obtido da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS.</p> <p>O padrão de terapêutico dos pacientes e sua distribuição percentual entre os diferentes possíveis tratamentos na adjuvância, basearam-se na opinião de especialistas.</p>	Adequado	Foram empregados os custos estimados pelo proponente.
<b>Custos associados</b>	<p>Custos relacionados ao manejo de eventos adversos, tratamentos subsequentes e acompanhamento dos pacientes.</p> <p>O preço dos medicamentos foi obtido da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS.</p> <p>Os custos unitários de exames, consultas e procedimentos foram obtidos a partir da tabela CBHPM</p> <p>Os recursos necessários e sua frequência de utilização foram obtidos por opinião</p>	Não adequado	<p>Na análise dos pareceristas foram incluídos os custos associados ao acompanhamento dos pacientes, manejo de eventos adversos e tratamento da primeira recorrência.</p> <p>Para fins de estimativa de custos de tratamentos subsequentes, assumiu-se que cada paciente poderia sofrer uma recorrência no horizonte temporal de 5 anos. Este pressuposto foi considerado razoável considerando-se o tempo de seguimento de 54 meses do estudo ALINA e a falta de dados sobre os pacientes após este período.</p> <p>O percentual de recorrências ao ano, bem como a distribuição do tipo de recorrência (lorregional ou metástase), por braço comparador basearam-se nos dados do estudo ALINA. Assumiu-se que pacientes com recorrência locorregional seriam tratados com quimioterapia e radioterapia.</p>

	de especialistas.		<p>Pacientes com metastase seriam tratados com lorlatinibe por 12 meses. Ressalta-se que, segundo os especialistas consultados pelo proponente, este seria o medicamento mais frequentemente utilizado no tratamento de recorrências metastáticas. O tempo de 12 meses é um pressuposto já que não há dados sobre a sobrevida livre de doença após a primeira recorrência no estudo ALINA. Esses pressupostos foram adotados diante da incerteza quanto aos tipos de tratamentos e para simplificação dos cálculos.</p> <p>No estudo ALINA, do total de 257 pacientes acompanhados por 54 semanas, sete óbitos ocorreram e não foi possível estimar a sobrevida global dos pacientes. Por isso, para fins de simplificação da análise, assumiu-se que não haveria óbitos no horizonte temporal do estudo.</p> <p>Os custos dos tratamentos e acompanhamento empregados na análise dos pareceristas foram aproximações baseadas nos valores estimados pelo proponente. Dado que estes custos foram estimados pelo proponente baseados em opinião de especialistas, existe incerteza quanto a sua validade externa.</p>
<b>Custos não incluídos</b>	-	-	-
<b>Ajustes</b>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

**Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente**

Sem comentários adicionais

**Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).**

Proponente		Pareceristas	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	42	2026	34
Ano 2	42	2027	34
Ano 3	42	2028	34
Ano 4	43	2029	35
Ano 5	43	2030	35
Total	212	Total	171
Média anual	43	Média anual	34

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Sem comentários adicionais

**Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE**

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alectinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alectinibe	40%	50%	60%	70%	80%
Quimioterapia	60%	50%	40%	30%	20%
Cenário C – projetado 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alectinibe	40%	55%	70%	85%	100%
Quimioterapia	60%	45%	30%	15%	0%

**Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.**

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Alectinibe	0%	0%	0%	0%	0%

Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Alectinibe	40%	50%	60%	70%	80%
Quimioterapia	60%	50%	40%	30%	20%

**Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).**

Proponente			Pareceristas	
Ano	Cenário alternativo 1	Cenário alternativo 2	Ano	Cenário alternativo 1
Ano 1	17	17	Ano 1	14
Ano 2	21	23	Ano 2	17
Ano 3	25	29	Ano 3	21
Ano 4	30	37	Ano 4	24
Ano 5	34	43	Ano 5	28
Total	128	149	Total	103
Média anual	25	29	Média anual	21

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

Os pareceristas utilizaram as mesmas participações de mercado do proponente para o cenário 1. O cenário 2 não foi considerado já que não se espera que o percentual de pacientes que utilizam quimioterapia atinja 0%.

## 10.2 RESULTADOS

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( X ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
Uma nova análise de impacto orçamentário foi elaborada utilizando-se a planilha padrão da ANS. A análise dos pareceristas incluiu os custos possíveis de serem estimados a partir dos dados do estudo ALINA. Foram feitas aproximações nas estimativas dos custos de forma a simplificar a análise e contribuir para sua transparência. Alguns pressupostos foram necessários de forma que a análise não está isenta de limitações.

**Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO**

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 73.163.031 Projetado 1: R\$ 139.132.314 Projetado 2: R\$ 150.009.057	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 51.102.163 Projetado 1: R\$ 113.300.722
<b>Impacto incremental</b>	Acumulado em 5 anos Cenário 1 R\$ 65.969.283 Cenário 2 R\$ 76.846.026	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos R\$ 62.198.558,10
<b>Caracterização da incerteza</b>	O demandante realizou análise de sensibilidade variando alguns dos parâmetros empregados na AIO.	Adequado	Não realizada

**Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).**

Proponente
Os parâmetros de custo e fontes de dados foram os mesmos empregados no modelo econômico do proponente e são apresentados no dossiê do proponente.



Parecerista
As estimativas de custo e fontes foram apresentadas na planilha da análise de impacto orçamentário padrão da ANS, na aba “Planilha auxiliar custos 2”.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados
Sem comentários adicionais

**Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).**

PROPONENTE				
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo 1	Cenário de Referência	Cenário alternativo 2
2026	R\$ 5.102.687,00	R\$ 10.670.497,00	R\$ 5.102.687,00	R\$ 10.670.497,00
2027	R\$ 8.847.329,00	R\$ 21.660.724,00	R\$ 8.847.329,00	R\$ 22.356.700,00
2028	R\$ 14.099.372,00	R\$ 28.487.834,00	R\$ 14.099.372,00	R\$ 30.611.490,00
2029	R\$ 19.912.433,00	R\$ 35.777.013,00	R\$ 19.912.433,00	R\$ 39.218.025,00
2030	R\$ 25.201.210,00	R\$ 42.536.247,00	R\$ 25.201.210,00	R\$ 47.152.344,00
Total	R\$ 73.163.031,00	R\$ 139.132.314,00	R\$ 73.163.031,00	R\$ 150.009.057,00
PARECERISTAS				
Período	Cenário de Referência	Cenário alternativo	-	-
2026	4.997.594,75	R\$ 9.354.747		
2027	7.761.876,45	R\$ 19.566.964		
2028	10.392.800,73	R\$ 23.971.177		
2029	12.830.535,15	R\$ 28.170.351		
2030	15.119.356,73	R\$ 32.237.483		
Total	51.102.163,81	R\$ 113.300.722		

Comentários sobre o impacto orçamentário total
Sem comentários adicionais.

**Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).**

PROPONENTE		
Período	Cenário 1 – Referência	Cenário 2 – Referência
2024	R\$ 5.567.810,00	R\$ 5.567.810,00
2025	R\$ 12.813.395,00	R\$ 13.509.371,00
2026	R\$ 14.388.462,00	R\$ 16.512.118,00
2027	R\$ 15.864.580,00	R\$ 19.305.592,00
2028	R\$ 17.335.037,00	R\$ 21.951.134,00
<b>Total</b>	R\$ 65.969.283,00	R\$ 76.846.026,00
<b>Médio</b>	R\$ 13.193.856,60	R\$ 15.369.205,20
PARECERISTAS		
Período	Cenário 1 – Referência	-
2025	R\$ 4.357.151,96	-
2026	R\$ 11.805.087,85	-
2027	R\$ 13.578.376,39	-
2028	R\$ 15.339.815,75	-
2029	R\$ 17.118.126,15	-
<b>Total</b>	R\$ 62.198.558,10	-
<b>Médio</b>	R\$ 12.439.711,62	-

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
--

A diferença no valor impacto orçamentário incremental obtida pelo proponente e pelos pareceristas se deve à diferença na estimativa da população elegível que, por sua vez, decorreu do fato de que a análise dos pareceristas se baseia em dados da ANS sobre o número de beneficiários por sexo e faixa etária, enquanto o proponente baseou-se em um percentual médio de cobertura da saúde suplementar no Brasil.

### 10.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões**

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	A análise do proponente mostrou um impacto orçamentário incremental em cinco anos positivo em todos os cenários analisados.	Análise sujeita a incertezas devido às limitações anteriormente discutidas.
<b>Limitações</b>	Não apresentado	Análise do proponente é sujeita às incertezas dos parâmetros clínicos empregados, em especial, os pressupostos assumidos sobre os tratamentos subsequentes dos pacientes após a progressão.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não descrito pelo proponente	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

**Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente**

Sem comentários adicionais.

## 10.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

Quadro 40. Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

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

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 11.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

**Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.**

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CDA-AMC, Canadá</b> (50)  <a href="https://www.cda-amc.ca/">https://www.cda-amc.ca/</a>	Recomendado  Avaliado em 2024  Recomenda o alectinibe para incorporação para tratamento adjuvante de CPNPC ALK+ de estágio 1B (tumores de 4cm ou mais) a 3A após ressecção completa em adultos.	Recomendado  Avaliado em 2024  Recomenda que alectinibe seja reembolsado por planos públicos de medicamentos para tratamento adjuvante após a ressecção do tumor em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) ALK-positivo em estágio IB (tumores $\geq 4$ cm) a IIIA, para pacientes adultos ( $\geq 18$ anos).  Só deve ser reembolsado se for prescrito por médicos com experiência no tratamento de CPNPC e se o custo for reduzido.  Deve ser descontinuado se o câncer do paciente crescer ou se espalhar, se o tratamento for inaceitavelmente tóxico para o paciente ou se o paciente tiver completado 2 anos de terapia.  <a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350_FINAL_Recommendation.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350_FINAL_Recommendation.pdf</a>  [acesso em 26/07/2025]
<b>Conitec, Brasil</b>  <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não pesquisada pelo proponente.	Não foi encontrada avaliação da tecnologia para a mesma indicação pela CONITEC até o momento.  [acesso em 26/07/2025]

<b>NICE, Inglaterra (51)</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2024</p> <p>Recomenda o alectinibe para incorporação para tratamento adjuvante de CPNPC ALK+ de estágio 1B (tumores de 4cm ou mais) a 3A após ressecção completa em adultos.</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2024</p> <p>Recomenda o alectinibe como opção para o tratamento adjuvante do cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC) em estágio 1B (tumores de 4 cm ou mais) para 3A ALK positivo após ressecção completa do tumor em adultos, mediante desconto em cumprimento a acordo comercial por parte da empresa.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1014/chapter/1-Recommendation">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1014/chapter/1-Recommendation</a></p> <p>[acesso em 26/07/2025]</p>
<b>PBAC/PBS, Austrália (52)</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	<p>Até o momento da submissão do dossiê, o PBAC não havia publicado decisão de incorporação de alectinibe no cenário adjuvante.</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2025</p> <p>Recomenda o alectinibe para uso adjuvante em pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) positivo para a fusão do gene ALK, que tenham sido submetidos à ressecção do tumor e cujos tumores tenham 4 cm ou mais, ou apresentem linfonodos positivos, com maior risco de recidiva.</p> <p>O medicamento pode ser disponibilizado com autorização prévia concedida por telefone ou online, mediante os critérios clínicos específicos.</p> <p><a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-05/pbac-web-outcomes-05-2025.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-05/pbac-web-outcomes-05-2025.pdf</a></p> <p>[acesso em 26/07/2025]</p>
<b>SMC, Escócia (53)</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2025</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2025</p>

	<p>Recomenda o alectinibe para incorporação para tratamento adjuvante de CPNPC ALK+ de estágio 1B (tumores de 4cm ou mais) a 3A após ressecção completa em adultos.</p>	<p>Recomenda o uso de alectinibe em monoterapia como tratamento adjuvante para pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) em estágio IB (tumores <math>\geq 4</math> cm) a IIIA após ressecção completa do tumor.</p> <p><a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/9081/alectinib-alecensa-final-march-2025-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/9081/alectinib-alecensa-final-march-2025-for-website.pdf</a></p> <p>[acesso em 26/07/2025]</p>
<p><b>HAS, França (54)</b></p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/">https://www.has-sante.fr/</a></p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2024</p> <p>Recomenda o alectinibe para incorporação para tratamento adjuvante de CPNPC ALK+ de estágio 1B (tumores de 4cm ou mais) a 3A após ressecção completa em adultos.</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2024</p> <p>Parecer favorável ao reembolso ao uso do alectinibe em monoterapia no tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor em pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK) com alto risco de recorrência”.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/alecensa_231024_summary_ct21_013.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/alecensa_231024_summary_ct21_013.pdf</a></p> <p>[acesso em 26/07/2025]</p>
<p><b>G-BA, Alemanha (55)</b></p> <p><a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a></p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2025</p> <p>Recomenda o uso de alectinibe na adjuvância para pacientes com CPNPC ALK+ após ressecção completa do tumor com alto risco de recorrência e elegíveis à quimioterapia baseada em platina,</p>	<p>Recomendado</p> <p>Avaliado em 2025</p> <p>Recomenda o uso de alectinibe, em monoterapia, como tratamento adjuvante após ressecção completa do tumor para pacientes adultos com</p>

	destacando que alectinibe proporciona benefício adicional maior (“major additional benefit”) em comparação à quimioterapia.	CPNPC ALK-positivo com alto risco de recorrência.  <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7013/2025-01-16_AM-RL-XII_Alectinib_D-1079_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7013/2025-01-16_AM-RL-XII_Alectinib_D-1079_EN.pdf</a>  [acesso em 26/07/2025]
--	---	--

CDA-AMC: Canada’s Drug Agency; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; G-BA: *Federal Joint Committee*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC/PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *The French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé)*

## 11.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

## 11.3. CONCLUSÕES

Os resultados do estudo ALINA demonstram que o uso de alectinibe como tratamento adjuvante em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas ALK-positivo, após a ressecção completa do tumor, proporciona benefícios clínicos relevantes em comparação à quimioterapia padrão. O alectinibe reduziu significativamente o risco de recorrência da doença, inclusive de metástase no sistema nervoso central, e apresentou um perfil de segurança aceitável, com baixa taxa de descontinuação por efeitos adversos, cerca de metade em comparação à quimioterapia padrão.

O estudo de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 315.449/QALY. Entretanto, diante da grande incerteza das probabilidades de transição relativas a tratamentos subsequentes, os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela. O impacto orçamentário incremental total no cenário projetado considerando a disponibilização do alectinibe em um horizonte temporal de cinco anos foi de R\$ 62.198.558,10 para uma população elegível de 34 pessoas, em média, ao ano.



### 13. REFERÊNCIAS

1. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, organizadores. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. Geneva: OMS; 2020. (World health organization classification of tumours).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. maio de 2021;71(3):209–49.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024.
4. Câncer IN de. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
5. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. PORTARIA Nº 957 set 26, 2014.
6. Ettinger, D. S., et al. NCCN News. *J Natl Compr Canc Netw*. fevereiro de 2023;21(2):xiv–xvii.
7. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in Resected *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 11 de abril de 2024;390(14):1265–76.
8. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 1º de abril de 2015;88(1):108–11.
9. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-*ALK* Mutations in Lung Cancer That Confer Resistance to *ALK* Inhibitors. *N Engl J Med*. 28 de outubro de 2010;363(18):1734–9.
10. Adamek M, Baldwin D, Bunn B, Garrido P, Ebba J, Hult H, et al. Lung cancer screening: learning from implementation. 2022.
11. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol*. 9 de março de 2022;29(3):1828–39.
12. Instituto Nacional de Câncer. Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia: Câncer de Pulmão. 2023.
13. WHO. IARC. Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours (5th ed.). [Internet]. 2021. Disponível em: <https://tumourclassification.iarc.who.int>
14. Lopes LF, Bacchi CE. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in non-small-cell lung cancer in a Brazilian population. *Clinics*. julho de 2012;67(7):845–7.

15. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* março de 2017;67(2):93–9.
16. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* maio de 2024;22(4):249–74.
17. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol.* dezembro de 2021;32(12):1637–42.
18. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Medicamentos Alecensa [Internet]. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1256276?checkNotificado=false&checkRegistrado=true&nomeProduto=alecensa&situacaoRegistro=V>
19. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs Alecensa [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
20. European Medicines Agency. European Commission decision Alecensa [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>
21. Ahn JS, Wu YL, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. LBA1 Efficacy and safety of adjuvant alectinib vs platinum-based chemotherapy (CT) in patients (pts) from Asia with resected, early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): A sub analysis of ALINA. *Ann Oncol.* novembro de 2023;34:S1646–7.
22. Arnold M, Jovanoski N, Vaselenak S, Hogan A. EPH155 The Impact of Adjuvant Alectinib in Reducing Recurrences and Recurrence-Related Treatment Costs in Resected Early-Stage ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer Across Canada. *Value Health.* dezembro de 2024;27(12):S250.
23. Arter ZL, Nagasaka M. Redefining Recovery: The Transformative Impact of the ALINA Trial on Adjuvant Therapy for ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer Auckl NZ.* 2024;15:129–33.
24. Beck C, Fanoe A, Hillring P, Urbanskac E, Meldgaard P. EE382 Cost of Implementing Alectinib as an Adjuvant Treatment for ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer in Denmark (C-ALINA). *Value Health.* dezembro de 2024;27(12):S130.
25. Chang ZH, Zhu TF, Ou W, Jiang H, Wang SY. A real-world retrospective study to assess efficacy and safety of alectinib as adjuvant therapy in IB-IIIB NSCLC patients harboring ALK rearrangement. *Front Oncol.* 2024;14:1422035.
26. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* fevereiro de 2024;13(1):12–12.
27. Cortinovis DL, Leonetti A, Morabito A, Sala L, Tiseo M. Alectinib in Early-Stage Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Current Evidence and Future Challenges. *Cancers.* 22 de julho de 2024;16(14):2610.

28. Euctrs. A study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected stage IB (tumors  $\geq 4$  cm) to stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. EU Clin Trials Regist [Internet]. 2018 [citado 5 de agosto de 2025]; Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
29. Horinouchi H, Solomon BJ, Wu YL, Barlesi F, Nishio M, Ahn JS, et al. OA13.04 ALINA Safety Results: Adjuvant Alectinib vs Chemotherapy in Patients with Resected ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. outubro de 2024;19(10):S39.
30. Jayakrishnan R, Nassar A, Shepherd FA, Lin JJ, Lin SH, Shakya P, et al. Global retrospective study comparing consolidation ALK tyrosine kinase inhibitors (TKI) to durvalumab (durva) or observation (obs) after chemoradiation (CRT) in unresectable locally-advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 1º de junho de 2024;42(16\_suppl):8013–8013.
31. Nagasaka M, Ly CT, Ou SHI. ALINA: Another stepping stone toward a future of LDCT lung cancer screening in never-smokers? Med N Y N. 12 de julho de 2024;5(7):649–51.
32. Nishio M, Wu YL, Barlesi F, Ahn JS, Lee DH, Lee JS, et al. Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK + non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from ALINA. J Clin Oncol. 1º de junho de 2024;42(16\_suppl):8006–8006.
33. Paoletti M, Scansetti V, Cazzato D, Marcellusi A, Belfiore M, Isoko J, et al. EE459 Cost-Effectiveness Analysis of Adjuvant Alectinib Compared to Platinum-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resectable ALK-Positive NSCLC in Italy. Value Health. dezembro de 2024;27(12):S146.
34. Sentana-Lledo D, Viray H, Piper-Vallillo AJ, Widick P, Rangachari D, Wilson JL, et al. Complete pathologic response to short-course neoadjuvant alectinib in mediastinal node positive (N2) ALK rearranged lung cancer. Lung Cancer Amst Neth. outubro de 2022;172:124–6.
35. Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. outubro de 2023;34:S1295–6.
36. Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw AT, et al. ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 20 de maio de 2019;37(15\_suppl):TPS8569–TPS8569.
37. Solomon BJ, Wu YL, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Ahn JS, et al. 1206MO ALINA: Exploratory biomarker analyses in patients (pts) with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo). Ann Oncol. setembro de 2024;35:S775.
38. Hu J, Ding N, Xu X, Chen Y, Zhang Y, Liu J, et al. MET and NF2 alterations confer primary and early resistance to first-line alectinib treatment in ALK-positive non-small-cell lung cancer. Mol Oncol. abril de 2025;1878-0261.70029.
39. Samacá-Samacá D, Prieto-Pinto L, Pérez AY, Valderrama C, Hernández F. Alectinib for treating patients with metastatic ALK-positive NSCLC: systematic review and network metanalysis. Lung Cancer Manag. junho de 2023;12(2):LMT59.

40. Kunz J, Wiedemann C, Grosch H, Kriegsmann K, Gryzik S, Felden J, et al. Early Development of Ubiquitous Acanthocytosis and Extravascular Hemolysis in Lung Cancer Patients Receiving Alectinib. *Cancers*. 31 de maio de 2022;14(11):2720.
41. Zheng B, Jiang H, Yang W, Li Y, Liang B, Zhu J, et al. A Bayesian network meta-analysis of ALK inhibitor treatments in patients with ALK -positive non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. agosto de 2023;12(15):15983–97.
42. De Leeuw SP, Pruis MA, Sikkema BJ, Mohseni M, Veerman GDM, Paats MS, et al. Analysis of Serious Weight Gain in Patients Using Alectinib for ALK-Positive Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. agosto de 2023;18(8):1017–30.
43. Davies J, Martinec M, Delmar P, Coudert M, Bordogna W, Golding S, et al. Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib. *J Comp Eff Res*. setembro de 2018;7(9):855–65.
44. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 20 de julho de 2008;26(21):3552–9.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. (último). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
46. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf)
47. Costa GJ, Mello MJGD, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1):e20180251.
48. Mascarenhas E, Gelatti AC, Araújo LH, Baldotto C, Mathias C, Zukin M, et al. Comprehensive genomic profiling of BRAZILIAN non-small cell lung cancer patients ( GBOT 0118/ LACOG0418 ). *Thorac Cancer*. março de 2021;12(5):580–7.
49. Alves Pinto I, De Oliveira Cavagna R, Virginio Da Silva AL, Dias JM, Santana IV, Souza LC, et. EGFR Mutations and PD-L1 Expression in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Real-World Data From a Single Center in Brazil. *The Oncologist*. 3 de novembro de 2022;27(11).
50. Canadian Drug Agency. Reimbursement Recommendation- Alectinib (Alecensaro) [Internet]. 2024. Disponível em: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350\\_FINAL\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350_FINAL_Recommendation.pdf)
51. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. TA1014- Alectinib for adjuvant treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1014/chapter/1-Recommendation>
52. Pharmaceutical Benefits Scheme. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING [Internet]. 2025. Disponível em:

<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2025-05/pbac-web-outcomes-05-2025.pdf>

53. Scottish Medicines Consortium. SMC2749 -alectinib hard capsules (Alecensa®) [Internet]. 2025. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9081/alectinib-alecensa-final-march-2025-for-website.pdf>
54. Haute Autorité de Santé. ASSESSING HEALTH TECHNOLOGIES - Summary of opinion lanadelumab TAKHZYRO 150 mg solution for injection in pre-filled syringe - [Internet]. 2024. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/takhzyro\\_14022024\\_summary\\_ct20548.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/takhzyro_14022024_summary_ct20548.pdf)
55. Federal Joint Committee. Diretiva Medicamentos/Anexo XII: Alectinib (Nova indicação: carcinoma do pulmão de células não pequenas, ALK+, risco elevado de recorrência, terapêutica adjuvante) [Internet]. 2025. Disponível em: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7013/2025-01-16\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-1079\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7013/2025-01-16_AM-RL-XII_Alectinib_D-1079_EN.pdf)

[illegible]

Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	X			X	
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	X				
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes	X				

		(valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).					
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	X				
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X				
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				



Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				
----------------------	----	---	---	--	--	--	--

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

[illegible]

**Anexo.** UAT 165 - *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				

Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	

[illegible]

Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.		X			

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações